

第48回日本化学療法学会東日本支部総会

会期: 平成13年11月1日, 2日

会場: 東京ドームホテル

会長: 柴 孝也 (東京慈恵会医科大学内科)

会長要望特別報告: 抗菌薬の治験における問題症例の実態と対策—ガチフロキサシンを例として—

司会のことば

副島林造

(代理: 柴 孝也)

川崎医科大学附属川崎病院

治験が適正に実施されるための基準として「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」が1989年10月に制定され(旧GCP: 1990年2月施行), これによ則り我が国の治験は行われてきた。しかし, 被験者の人権保護, 安全性の確保, データの信頼性確保などについて, より一層の質の向上が求められている。日米EU3極の医薬品規制国際調和会議(ICH)とも相俟って1998年4月からは“新GCP”が完全施行され, 治験の科学的な質とデータの信頼性確保に向けて医療機関側では, 治験環境の整備, データ閲覧への理解と協力, 治験コーディネータ(CRC)の育成と活用, 治験参加への啓蒙, 被験者への利益提供など, 治験依頼者側ではプロトコール・症例報告書(CRF)の工夫, モニターのレベルアップ, モニタリングの強化など, 新GCPのもとで治験の質を向上させるべく改善がなされてきている。

このような状況下において, 旧GCPにより実施された治験における問題症例の実態を分析, 検討することは, 今後の治験を実施する上で意義あることと思ひ, ガチフロキサシンを例にして検討を行った。

ガチフロキサシンの臨床試験は旧GCPのもと1991年7月に開始, 1998年10月に終了した。その間, 1997年1月から治験依頼者は自主的に医療機関, 治験担当医師等の協力を得て治験データを原資料との間接照合調査を行い, 既にデータ固定されていた治験については調査結果に基づいてデータを評価し直し, また進行中の治験データについては主治医に直接, 照合調査してCRFに反映させた。更に, 承認申請後のGCP実地調査によりGCP不適合症例が少なからず指摘され, その結果, 再度照合調査を行わざるを得なかった。

以上の経過における実態を報告していただくとともに, 今後の臨床治験に際しての問題点と対策について検討いただいた。

1. 内科領域について

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学

ガチフロキサシンの第II相試験以降の臨床試験は1プロトコールを除き旧GCPに準拠して実施された。本試験では承認申請前に治験依頼者が自主的に間接的照合調査を実施したが, 申請後の医薬品機構によるGCP実施調査の結果, GCP不適合症例が指摘され, 再度, 照合調査を実施した。その結果, 新たに除外・脱落症例が判明したので, 今回これらを併せて問題症例の実態とその対策を検討した。

本試験では第II相試験以降, 投与症例は内科領域895例, 泌尿器科領域1,141例, 外科系領域1,200例, 全領域で3,236例が集積された。なお, 外科系領域は外科, 皮膚科, 産婦人科, 耳鼻咽喉科, 眼科, 歯科・口腔外科の6診療科である。全領域で有効性の評価対象から除外された症例は20%を超え, 全科を通じて選択基準違反ならびに併用薬違反を含む処置違反症例が多かった。併用薬違反が除外症例1/4, 投与前菌数不足など感染症状の不明確な症例が1/7, 患者来院せず・検査不足などの観察不十分が1/8を占めた。

これらの除外症例のなかには除外理由が重複している例もあり, 以後延べ件数で分析した。

内科領域における投与症例895例での問題症例についてみると, 併用薬違反が最も多く7.8%を占め, 次いでGCP違反, 対象外疾患, 投与量不足, 感染症状不明確の順であった。

除外理由別にみた場合, GCP違反では, 原資料保存不備の13件が一般臨床試験のみに認められた。原資料保存の不備については, 全て1993年までに実施された症例で, 照合調査時に診療記録の廃棄が確認された症例であった。これは実施された時期が古く, 必須文書の保管に対する認識不足が一因と考えられた。また, 6ヶ月以内に他治験参加した例が7件あったが, これは二重盲検比較試験から新たに除外基準に加えられたものである。

選択基準違反については対象外疾患19件, 感染症状不明確10件, 年齢違反7件の順が多かった。対象外疾患では, 対象疾患が肺炎の試験において多くみられ, 治験担当医師の診断技量に偏りがあったためと考えられた。年齢違反で除外されたものは7件であったが, 被験者年齢については, 上限を「原則として」と規定していたため, 規定年齢を超過した症例が多くみられた(88件)。しかし, 試験が進むごとに規定年齢を逸脱した症例は減少した。

除外基準違反については, 治験開始直前に治験薬と同

系統のフルオロキノロン系抗菌薬が投与されていた症例および過去に投与され無効であった症例が8件認められた。また、薬剤アレルギー既往歴が8件に認められたが、この除外基準は二重盲検比較試験から新たに設定された基準であった。

処置違反では、70件全てが併用薬違反であった。違反症例はいずれの試験にもみられ、対象疾患別、薬効別分類に分析すると、基礎疾患、合併症を有している被験者の多い慢性気道感染症で過半数を占め(45件)、薬効別分類ではNSAIDs 39件、他の抗菌薬19件、ステロイド薬12件の順に多くみられた。

その他の違反では投与量不足の症例が17件認められたが、これは有害事象により投与開始3日以内に投与が中止され、有効性評価不能となった症例であり、全てのステージにおいて認められた。また、被験者の都合で来院できず評価不能となった症例が7件認められた。

製造承認申請時の成績と照合調査後の最終成績を比較すると、若干の症例数の減少はあるものの有効率にほとんど差はなく、用量設定試験および二重盲検比較試験においても試験の結論に相違は認められなかった。

有効性の評価対象から問題症例を減じ、治験の質を向上させるためには、以下の方策が考えられた。すなわち、併用薬違反・原資料保存不備等については、治験依頼者からの十分な説明と治験担当医師のプロトコル遵守はもとより、CRC、薬剤部など治験スタッフとの密接な連携が必要となる。対象外疾患、感染症状不明確、年齢違反などには、エントリー時の被験者登録制によるチェックなどチェック機構の充実、CRCの活用などが有用と考えられる。

なお、内科領域に限らず抗菌薬治験の質を高めるためには、抗菌薬臨床試験指導者と感染症専門医の育成も日本化学療法学会および日本感染症学会に課せられた使命であろう。

2. 泌尿器科領域と外科系領域について

河田幸道

岐阜大学

ガチフロキサシンの医薬品製造承認申請に用いられた臨床試験成績において、エントリーされた症例は、泌尿器科領域で9試験1,141例、外科系の6診療科で12試験1,200例の合計2,341例であった。泌尿器科の9試験のうち3試験が二重盲検法で実施され、その他は外科系を含め一般臨床試験であった。これらの試験はすべて旧GCPに従って試験実施計画書が作成された。エントリー症例のうち原資料との間接的照合調査を経て、最終的に2割強の症例が有効性評価除外・脱落症例となったが、その除外・脱落理由の実態を分析し、除外・脱落症例を減ずる方策について考察した。

除外・脱落症例においては、複数の除外・脱落理由を

有する症例も多かったため、除外・脱落理由の延べ件数で分析した。

2,341例中、除外・脱落理由は626件(26.7%)認められた。領域別では耳鼻科、産婦人科で違反が多かった。その中で選択基準違反が全症例の7.1%と最も多く、次いで処置違反5.9%、観察不十分5.2%、除外基準違反4.4%の順に頻度が高かった。また、今回の治験では、治験依頼者により自主的に症例報告書と原資料の間接的照合調査が医療機関の協力を得て実施されたが、その時点でカルテ所在不明や廃棄が2.6%認められた。

除外・脱落理由別に検討した結果、GCP違反18件では原資料の保存不備、契約期間外での投薬の他、6ヶ月以内に他治験への参加、同一試験での2回のエントリーなどの治験参加歴に関する除外症例もあり、カルテに治験参加歴の記載欄を設けるなどの工夫が必要と考えられた。一方、GCP実施調査において臨床検査データの保存不備、一部症例で過去のデータ代用の疑いなどから1施設において当該施設の39例全例が、また他の1施設ではカルテ保存不備の1症例がGCP不適合は判定された。

選択基準違反は167件あり、泌尿器科における菌数・濃尿不足による除外症例が81件と多く、鏡検所見・試験紙法の併用が必要と考えられた。その他には、対象外疾患24件、感染症状が不明確であった症例16件などが多く認められた。被験者年齢については、「原則として」の年齢が規定された治験実施計画書であったため逸脱症例190件の全てが除外されたわけではないが、下限基準を下回っているものに比べて上限基準を越えている症例が多く、科別では泌尿器科領域に偏っていた。これは泌尿器科領域の症例の主体をなす複雑性尿路感染症の年齢分布が高齢者に偏っていることが要因と考えられた。また、カルテの暦年更新が行われていない場合、基準違反に気づかないでエントリーした症例もあると考えられた。

除外基準違反は104例あり、エントリー前の化学療法違反、化学療法剤が不明であった症例が64件と多く、照合調査により違反が判明した症例も多かった。

投与方法違反の71件では、多くが随伴症状の発現により中止した症例であり、やむを得ないものと考えられた。一方、処置違反の139件では併用薬違反が133件と多く、その多くは照合調査で判明した。投与経路別に分析したところ、外用の併用禁止薬が多くみられた。この大部分は照合調査により判明したが、これは日常診療でルーチンに使用される薬剤であるために、治験の併用薬としての認識が薄いことが原因と考えられた。薬効別分類では非ステロイド性消炎鎮痛剤が多く併用されていた。

中止・観察不十分による除外127例において、初回以降または評価日に来院しなかった症例は105件で、

尿道炎、子宮頸管炎などの性感染症の症例に多い傾向が見られた。

承認申請後のGCP実施調査および照合調査による最終成績では、申請時の成績から評価症例数に若干の変更があったが、泌尿器科領域、外科系領域とも有効率にはほとんど変化が無く、用量設定試験および二重盲検比較試験においても試験の結論に相違はなかった。

有効性評価の不採用症例を減じ、治験の質を向上させるための方策としては、泌尿器科領域の尿中菌数不足に対する鏡検と試験紙法の併用によるスクリーニングの徹底、年齢に対する症例の登録制度の導入・生年月日によるチェック、併用薬に対する治験施設でのチェック体制の確立（CRCの活用、薬剤部の併用薬の確認等）などが有効と考えられた。また、全体としては治験担当医がGCP基準および治験実施計画書を十分理解し、細心の注意を払って実施すること、CRC、薬剤部、検査部、事務部等が連携し病院全体として治験に取り組むとともに、治験依頼者との連携も一層緊密にすることが重要と思われた。

3. 安全性(副作用, 臨床検査値異常)について 国井乙彦

前帝京大学医学部内科学

ガチフロキサシンの治験を通して安全性(副作用, 臨床検査値異常)の評価対象から不採用となった症例の実態を分析し、不採用症例を減ずる対策を考え報告した。

本試験は、内科領域 895 例、泌尿器科領域 1,141 例、外科系領域(6診療科) 1,200 例で総計 3,236 例が集積された。そのうち、副作用の不採用例は 173 例(5.3%)あり、不採用理由として、被験者が初回以降もしくは最終評価日に来院しなかったため安全性が評価不能であった症例が 54 例と不採用症例の 31.2% を占めた。領域別にみると、各領域とも不採用率は 5% 前後で特に差は認められなかった。試験のステージ別にみると一般臨床試験に比べ用量設定試験、二重盲検比較試験などのブラインド試験では不採用率は低かった。

臨床検査の不採用例をみると、不採用は 762 例(総症例の 23.5%)に達し、試験別では副作用不採用例と同様にブラインド試験では不採用率が低く、領域別では内科領域が外科系領域、泌尿器科領域に比べて不採用率が低かった。

臨床検査の不採用例を分析すると、検査未実施(投与前後、投与前または後の未実施) 385 例、検査実施日ズレ 150 例、必須検査項目の検査不足 107 例など検査不十分な症例、GCP 違反症例 84 例、併用禁止薬使用症例 28 例などが認められた。そのうち大部分が検査不十分な症例であった。

検査不十分な症例を領域別にみた場合、内科では検査未実施例は少なかったが、検査項目不足例が多く、泌尿

器科では、内科とは逆に検査未実施例が多く不採用例の約 6 割を占め、検査項目不足による不採用例は少なく 3% に満たなかった。また、外科系では、泌尿器科と同様に検査未実施による不採用例が多かった。二重盲検試験と一般臨床試験を比べてみると、内科、泌尿器科とも二重盲検試験での検査未実施による不採用率は一般臨床試験の 1/3~1/8 であった。

GCP 違反症例においては、GCP 実地調査による GCP 不適合症例が 40 例と多く、次いで原資料の保存不備 17 例、6 ヶ月以内での他治験参加 13 例、同一試験での複数回投与 11 例の順に多かった。原資料の保存不備は、すべて第 II 相試験の古い症例で、照合調査時に原資料が既に廃棄されていることが確認され照合不能な症例であった。

その他の理由はとしては、併用禁止薬(非ステロイド性消炎鎮痛剤)の使用が 28 症例、同意撤回 6 例、重症感染症と治験終了後再投与された症例が各 1 例であった。

承認申請後の GCP 実地調査・照合調査による最終成績では、申請時の成績から評価症例数に若干の減少があったが、全領域において副作用発現率、臨床検査異常発現率ともほとんど変化がなかった。

安全性評価の不採用症例を減じ、治験の質を向上させるため、①被験者の来院なしや臨床検査実施日のズレに対しては、被験者に対して十分な説明・啓蒙を CRC の協力の下で実施することや治験協力費などのインセンティブの提供などにより改善が可能であると考えられ、また、治験依頼者の十分なモニタリングも必須である。②臨床検査未実施に対しては、治験責任・担当医師ならびに CRC 等治験スタッフへの治験依頼者からの十分な説明と治験スタッフの連携が大切であり、③臨床検査項目不足に対しては、検査業者を利用して諸検査を集中測定する方法が有用であろう。また、この場合でも治験スタッフの連携が必要なことはいうまでもない。④検査データの記載ミス・モレに対しては、原資料からの転記の少ない症例報告書の設計や CRC によるデータの記入、チェックなどの協力により多くの問題が解決できるものとする。また、治験依頼者の質の高い SDV(原資料閲覧)により、記載ミス・モレがなくなるであろう。

ケースフォーラム 1: 深在性真菌症

司会の言葉

山田俊彦

介護老人保健施設ゆうゆう

佐藤尚武

順天堂大学医学部臨床病理学

深部臓器および全身性真菌症は、その診断や治療にしばしば苦慮する疾患である。特に白血病症例のような

immunocompromised host では、その発症（合併）が臨床上重要な問題となる。

そこで今回、ケースフォーラムとして深部臓器および全身性真菌症（深在性真菌症）を取り上げた。森先生に症例を呈示して頂き、楨村先生には診断上のポイント、伊藤先生には治療上のポイントを解説して頂いた。

本フォーラムは、真菌症の専門家ではない一般の医療従事者を対象としたものである。深在性真菌症で苦労した経験のある方、興味のある方、今後の診療の参考としていたい方、一人でも多くの方が参加されることを期待する。そして本フォーラムが、少しでも参加者の参考になることを切に願う次第である。

急性白血病の治療経過中に発熱・胸部X線上異常陰影を呈した1例

森 健

順天堂大学医学部内科（血液学）

症例: 41歳・男性、会社員。

主訴: 全身倦怠感・胸痛。

臨床経過: 平成7年10月初め全身倦怠感、胸壁・腋窩部の痛みを自覚し、某医で末梢血白血球増多(120,000/ μ l)・芽球の出現を指摘され、精査・加療目的に10月21日当科へ入院。

入院時検査: 白血球数 192,400/ μ l と著増し、95.8%を芽球が占めていたほか、LDHが3,971と高値であった。また骨髓検査では過形成で芽球が90.2%を占め、しかもペルオキシダーゼ反応陽性で分化傾向が認められず、急性骨髄性白血病(M1)と診断した。

入院経過: 入院後 ara-C, daunorubicin, PSL, 6-MP による寛解導入療法を開始し、白血球減少に伴い熱発した。初め咽頭培養で *S. haemolyticus*, 喀痰培養で *S. epidermidis* を検出し、CTM, TOB, ST の併用を行ったが解熱しないため、PIPC, CAZ, AMK 更に SBT/CPZ, FOM, DKB に変更し、抗真菌剤も FLCZ 後に AMPH に変更し、白血球数の回復と共に解熱した。しかし末梢血中に芽球や幼若細胞を認めるため、40日後 ara-C と idarubicin (IDA) による寛解導入療法を再度実施した。白血球減少と共に12月中旬より再度40°Cを超える発熱を認め、PIPC, SBT/CPZ, TOB を併用したが解熱せず、2回の血液培養で *B. cereus* を検出すると共に、胸部X線上左中下肺野に浸潤影が出現したため、PIPC, SBT/CS, TOB 後に IPM/CS, DKB を加え、更に VCM に変更し、AMPH を再度投与し G-CSF も併用した。白血球数の回復と共に解熱したが、胸部X線および CT-scan で両肺野に多発性陰影を認めるようになり、CLDM, AZT を併用すると共に初め FLCZ を、次いで ITCZ に変更しその後 AMPH との併用を行った。骨髓検査で芽球が62.7%を占めていたため、肺野に陰影は残存していたものの、大量 ara-C・IDA・methyl-PSL に

よる寛解導入療法を行った。G-CSF も併用したが、白血球減少と共に発熱を認め、今度は発熱時血液培養で2回 *S. epidermidis* を検出したため、VCM を加え白血球数の回復に伴い解熱し、胸部陰影も悪化しなかった。当時骨髓検査では芽球は1.2%と減少し、完全寛解が得られていた。2月12日から再度前回同様の化学療法を行い、ITCZ を後に、AMPH を投与し、CT-scan 像で多発していた陰影は縮小し、右上肺野に僅かに陰影を認める程度まで軽快した。しかし芽球が消失しないため、ITCZ・AMPH を併用すると共に PAMP/BP, FOM, CPFZ の併用を行いながら、4月17日同種骨髓移植(BMT)を行った。day5より熱発し胸部X線像が悪化した。その後好中球は徐々に回復し、骨髓検査では完全寛解を維持していたが、発熱は持続し更に圧痛を伴う多発性の皮下結節が現れ、脳幹部梗塞を併発し day 31 に死亡された。血中 β -D-glucan 値は病勢と比較的一致したが、遅れて陽性になる傾向があった。また Pastorex[®] *Aspergillus* は亡くなる直前に漸く陽性になっていた。

病理所見: 骨髓は放射線照射、化学療法、BMT 後の状態で、過形成で白血病細胞が散在していたほか、アスペルギルスによる全身感染が認められた。両側肺特に右上葉には6x4x7 cm 大の大きな壊死性肺炎が見られた。心筋内に最大2 cm に及ぶ多数の変性を伴う結節が存在し、炎症は内心膜にも及ぶ真菌性心外膜炎も存在していた。その他両側腎、甲状腺、脾、皮下組織にも同様所見があり、脳基底動脈内及び動脈壁にも真菌要素が認められた。なお右肺病変部・皮下膿瘍部から *A. flavus* が検出された。

NCCLS の方法に準じて測定した抗真菌剤の *A. flavus* に対する MIC は ITCZ 0.25 μ g/ml が最も低く、次いで AMPH 2 μ g/ml, MCZ 4 μ g/ml の順であった。また使用した AMPH と ITCZ の血中濃度は、AMPH を 1 mg/kg/日以上を用いると 2.02 μ g/ml 以上で MIC 値より高かった。一方 ITCZ は 1日 400 mg 投与すると 0.4~0.6 μ g/ml になり、MIC 値より血中濃度が得られるが、BMT 後全身状態が悪くなった5月には低下していた。

A. flavus には aflatoxin 産生菌があることが知られている。そこで検出された菌の aflatoxin 産生の有無と aflatoxin が組織内にあるかどうかを検討するため、薄層クロマトグラフィーで展開して分析すると、肺抽出液からは aflatoxin B1・B2 および M が、培養濾液からは B1・B2 が検出された。aflatoxin M は B1・B2 の代謝産物とされ、恐らくは *A. flavus* が組織内で aflatoxin を産生し、組織内で何らかの形で代謝されたものと推定された。しかも aflatoxin は免疫機構にも何からの影響を与えていたのではないかと想像される。

考案: 生前に *Aspergillus* sp. を喀痰から検出することは稀なため、biposy を行えない時には、胸部X線像

特にCT-scan・発熱を含む臨床症状・血清（漿）を用いた補助診断法を駆使して診断し、強力な治療を行う必要がある。予後は基礎疾患に左右されるが、本症例のように骨髄移植等の強力な治療を行う症例では、可能であれば切除することも考慮すべきだったと考えられた。

深部臓器あるいは全身性真菌症の診断について

榎村浩一

帝京大学医真菌研究センター

易感染状態にある患者に好発する深部臓器あるいは全身性真菌症（以下深在性真菌症）は、1）起因菌が多様である上に培養同定が困難、2）一部の病態を除いて特徴的な症状を欠く、3）通常重篤な原疾患またはその他の合併症の病状が修飾されるため本症を積極的に疑うことが困難、4）充分確定診断に足る検査法が存在しない、等といった不幸な特徴のために、その診断は困難であり、いきおい臨床所見、画像診断、培養、病理、生化学、補助診断法を駆使した集学的診断法に頼らざるを得ない。ここで本症の診断上最も重視すべき所見は、いうまでもなく治療経過である。本邦における深在性真菌症が通常日和見感染のパターンをとる限り、本症発症の必要条件は明らかであろう。その上で、抗癌化学療法、抗細菌剤投与、抗真菌剤投与と臨床の経過との関連を考慮することによって経験的に真菌感染症の併発を疑うか、または臨床的に診断することが可能となる。但し、その際、抗細菌剤同様に、各々の抗真菌剤についても、抗真菌スペクトルをはじめとする薬剤毎の特性についての理解がなければ、早期診断・治療の機会を逸することになる。ここで、臨床的診断上、参考となる情報を与えるのが補助診断法としての血清診断法および遺伝子診断法である。これらの補助診断法は、各々の検査法の特徴をよく理解した上で有効に利用すれば、診断に必要な情報が得られにくい本症診断上有用な武器となりうる。しかしながら、現在のところ単独で充分確定診断に耐えられるレベルに達した検査法は存在しない。現在、これらの臨床経過と補助診断法の結果等を加味した深在性真菌症の診断ガイドライン作成も行われつつある。既存の方法を駆使することによって、困難な本症の診断に迫るアプローチを具体的に考えてみたい。

深部臓器あるいは全身性真菌症の治療について

伊藤 章

横浜市立大学医学部附属病院臨床検査部

深部臓器あるいは全身性真菌症の治療にあたっては、深部真菌症の診断が確定あるいは疑われれば、原因真菌あるいは宿主の免疫状態や病態により抗真菌薬が選択される。用法、用量も原因真菌や疾患の重症度により決定されるが、抗真菌薬によって体内動態に個人差が認められる薬剤もあるので可能な限り血中濃度をモニタリング

し、至適用量を定める。高用量使用の場合には副作用も発現し易くなるため高齢者や臓器障害を有する患者では慎重な投与が必要となる。

現在、我が国でも新規系統の抗真菌薬が申請中であるが、現時点ではまだ3系統5薬剤しかないため、無効な場合の他剤への変更も限られる。臨床症状、炎症反応、真菌学的効果、血清学的結果、画像所見などに改善が認められない時は他剤に変更する。

耐性真菌については特にカンジダのアゾール耐性、あるいは真菌種によってはアゾール耐性カンジダ種もあるので、薬剤感受性結果あるいは真菌種の同定結果を参考にして薬剤を変更する。アスペルギルス症あるいはクリプトコックス症については、耐性真菌は余り問題にはならないので、無効例では体内動態や併用薬剤を考慮する必要がある。

投与期間についても真菌症の種類や病態によって異なる。抗原検査結果も参考となるが陰性化まで治療を続けなければならないものでもない。

真菌はヒト細胞と同じ真核細胞であるため、抗真菌薬はヒト細胞にも作用し、副作用の原因となる。副作用と共に他の薬剤との相互作用にも気をつける必要がある。抗真菌薬の併用については、これまでの基礎的、臨床的研究からはクリプトコックス症に対する AMPH-B と 5-FC 以外には確立されていないため、安易な併用は行うべきではない。

最後に抗真菌薬治療が無効な場合には、原点に戻って本当に真菌症なのかを考え直してみる事も肝心である。

今回のケースは症例の概要抄録を拜見した限りでは侵襲性アスペルギルス症かなとも考えている。

一般演題

- 001 インフルエンザウイルス抗原検出法の基礎的検討
- 002 4種類のA型、B型インフルエンザウイルス迅速診断キットの臨床的検討
- 003 スライド凝集反応による肺炎球菌の血清型別
- 004 レジオネラ肺炎の診断法に関する検討
- 005 新規結核菌群同定試薬キャピリアTBの精度および経済的有用性に関する検討
- 006 小児結核症例の診断

- 007 呼吸不全, 黄疸, 血小板減少を併発した重症急性 Q 熱肺炎の 1 例
- 008 硬膜外肉芽腫による歩行障害, 尿閉を呈した肺外結核の一症例
- 009 腹腔内出血により死亡した Mucormycosis 感染症の一剖検例
- 010 ペニシリン・セフェム系低感受性 *Streptococcus mutans* による感染性心内膜炎の一症例
- 011 ガンシクロビル抵抗性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症を合併した腎臓移植患者の 1 例

吉川晃司・堀野哲也・中澤 靖
柴 孝也・細谷龍男

東京慈恵会医科大学内科学講座

症例: 26 歳, 女性, 日本人。

主訴: 肝機能障害精査。

臨床経過: 1999 年 5 月アレルギー性紫斑病性腎炎由来の慢性腎不全にて連続携行式腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD) 導入。2000 年 6 月 30 日実父ドナーより生体腎移植を施行した。その後外来通院中に徐々に肝機能障害が出現。AST 85, ALT 89, CMV IgM 抗体陽性のため, 同年 9 月 25 日精査加療目的で入院となる。

入院時身体所見: 体温 36.3°C, 眼底に異常所見を認めず, 肺野: 整, 右下腹部骨盤内に移植腎を触知, 圧痛 (-)。

入院時検査所見: CMV IgM 抗体 (+), CMV 抗原 (antigenemia: C 10, C 11) 608/654, WBC 4,600 (Gran 71.8, Lym 16.8), RBC 334×10⁴, Hb 11.1, Ht 31.7, Plt 190×10³, AST 31, ALT 29, LDH 297, TBil 0.4, ALP 227, γ GTP 24, CK 50, BUN 7, Cr 0.6, Na 142, K 3.0, Cl 103, FBS 139, CRP 0.1, IgG 1,326, IgA 247, IgM 207, Tacrolimus 血中濃度 8.6 ng/m, Urin: prot (\pm), sug (3+), Ccr 106

入院後経過: 移植前 CMV IgG 抗体陰性, CMV 抗原高値より CMV 初感染と診断し, ganciclovir (GCV) 10 mg/kg/day, CMV 高力価 γ グロブリン (γ -gl) 点滴静注を開始し, 副腎皮質ステロイド, 免疫抑制剤の減量を行った。CMV 抗原は陰性化しなかったが, 臨床症状改善にて GCV 3 週間投与後一旦中止。しかし 12 日後発熱がみられ CMV 感染増悪と考え, GCV, γ -gl 再投与したところ解熱を認めた。約 8 週間 GCV 投与後も CMV 抗原陽性が続いたが, 低下傾向にて GCV 中止した。その後 CMV 抗原は 1/1 まで低下したが, 突然飛蚊症を自覚。眼底検査にて白斑, 動脈の白線化を認め, CMV 網膜炎と診断した。foscarnet 180 mg/kg/day 点滴静注, GCV 眼内注射を行い, 眼底所見の改善及び CMV 抗原陰性化を認め, 退院となった。

結語: 臨床的に GCV 抵抗性 CMV 感染症と考えられた 1 例を経験した。本症例の病態・治療について若干の考察を加え報告する (会員外共同研究者: 早川 洋, 山本裕康, 戸田和重)。

- 012 急性呼吸窮迫症候群を併発した人工呼吸管理を行った恙虫病の 1 例
- 013 内科的治療で治癒した黄色ブドウ球菌による縦隔炎, 胸鎖関節炎, 前胸壁軟部組織感染を合併した一症例
- 014 化膿性連鎖球菌による降下性壊死性縦隔炎の一例
- 015 血液培養陽性症例における臨床的背景の検討および CNS 検出の意義
- 016 悪性腫瘍合併感染症についての解析
- 017 播種性ヒストプラズマ症を合併した後天性免疫不全症候群 (AIDS) の一例
- 018 舌痛を訴えるカンジダ性舌炎症例から分離した真菌について

長谷川功¹⁾・佐藤田鶴子¹⁾・北原和樹¹⁾
松野智宣¹⁾・田中正司¹⁾・小林寅詰²⁾
長谷川美幸²⁾

¹⁾日本歯科大学歯学部口腔外科学講座

²⁾三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室

目的: 舌痛を訴えて歯科を受診する症例中, 通常, 舌痛症と称される疾患群があり, 器質的には問題がないにも関わらず痛みを訴えるものとされている。しかし, これらの症例は, 実際には, *Candida albicans* 等の真菌の表在性感染によるものが多く, 抗真菌剤による含嗽や服用により, 比較的容易に除去でき, かつ, 舌の痛みも解消する。また, 舌痛の症例群はすでに, 抗不安薬, 抗うつ薬や催眠鎮痛剤などの中枢神経系用薬を長期間服用している症例に多いことも知られている。そこで, 中枢神経系用薬服用と舌痛出現について, *Candida* との関連について検討した。

方法: 平成 12 年 9 月から平成 13 年 7 月まで日本歯科大学附属病院心療歯科チームに舌痛を訴えて受診した 65 症例に対し, 初診時に舌背の白濁した部分を綿棒で擦過して得られたプラークから *Candida* を分離同定し, イトラコナゾール (ITCZ), ミコナゾール (MCZ), アンホテリシン B (AMPH-B), ナイスタチン (NYS) について感受性試験を行った。

結果: 菌を検出した 20 例のうち 60% に精神症状をみとめ, その半数の症例が初診時に向精神薬を服用していた。そのうち 83.3% に唾液テストにて口腔乾燥症状を示し, 向精神薬の服用による副作用も考えられた。

菌検出症例と非菌検出症例とを比較すると菌検出症例では, 40% が, 非菌検出症例では 33.3% が口腔乾燥症状を示し, *Candida* の出現率と口腔乾燥症状には大きな差は認められなかった。

舌痛を訴え来院した患者 65 例中, *Candida* を分離, 同定した 20 例に, イトラコナゾール (ITCZ), ミコナゾール (MCZ) アンホテリシン B (AMPH-B), ナイスタチン (NYS) について感受性試験を行い, 菌採取時より, イトラコナゾールの内服を開始, 舌の経過観察を行いイトラコナゾールの効

果を検討した結果、一部の株に耐性が認められたが、多くは感受性を示した。すなわち、*Candida albicans* 16株のMIC₅₀は0.06および0.12 μg/mlであった。このうち1株がMIC値: >8 μg/mlとなったが、本菌株は同時にミコナゾールのMIC値も16と高く、両剤に耐性であり、臨床においてもイトラコナゾールを4週投与し口腔症状に著明な変化は認められなかった。

その他の菌検査症例においてもイトラコナゾールを1週から3週の投与で舌の舌苔は消失し炎症も改善傾向を示し、患者の主訴である、舌痛についてもその後、口腔清掃と含嗽剤により良好な結果が得られた。

今回、舌痛出現について、*Candida*による感染症との関連について検討したが、分離した真菌と、中枢神経系用薬服用症例と服用していない症例とに大きな差はみられなかったが*Candida*が検出されないまでも痛みは軽快しており、*Candida*以外の菌検出についての抗菌作用についても検討する必要が考えられた。

019 PCR法が診断に有用であった侵襲性肺炎アスペルギルス症の1例

020 静岡県で2000年非流行期と次期流行期に分離されたB型インフルエンザウイルスの疫学的解析

021 ザナミビル治療に対する患者からの評価—2000/2001年インフルエンザシーズンにザナミビルを処方されたインフルエンザ患者調査—

022 HHV-6の関与が示唆された伝染性単核球症様症候群の2例

023 年長児、成人麻疹27例の臨床的検討

024 成人麻疹の臨床的検討

025 成人麻疹114例の臨床的検討

026 麻疹、風疹、水痘、ムンプス感染既往における問診の有用性

027 ヒト培養細胞由来B型肝炎ワクチンの有用性の検討

028 ポリオワクチン投与によるsIgA抗体価と血中中和抗体価

029 抜歯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⁾・中戸川倫子¹⁾
森 裕介¹⁾・大鶴光信¹⁾・金山明子²⁾
松崎 薫²⁾・小林寅吉²⁾

¹⁾東海大学医学部機能再建学系口腔外科部門

²⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: 抜歯など歯科観血処置時の抗菌剤予防投与を行っても血中から菌は検出される。経口抗菌剤で、どの程度まで血液から菌の検出率が低下するか、これまで私達は検討し報告してきた。抜歯を行った際の静脈血からの菌検出率はAMPC 750 mg 20.8%, AMPC 500 mg 23.3%, FRPM 42.4%, CAM 50% などであった。血液からの検出菌は好気性菌が56%を占め、oral Streptococciが最多で全検出菌の31%であった。内服抗菌薬ではAMPCが最も優れていたが、500 mg投与群と750 mg投与群で著しい差は認められなかった。これまで報告した経口セフェム系抗菌剤のCFTM-PIは血液培養陽性率が71.4%であった。開業の歯科医師が最も多く使用するセフェム系抗菌剤における予防投与方法を再度検討するためにoral Streptococciに抗菌力の強いCDTR-PIを用いた予防投与を行い、抜歯時の血液培養陽性率について検討した。

方法: 承諾を得た抜歯予定患者に予めCDTR-PI 300 mgの予防投与を行い、内服後60分~90分を中心に、小外科手術中に静脈血を採血しBD社のBACTEC PLUS AEROBIC/F[®]、ANAEROBIC/F[®]を用いて菌血症の発現率を検討した。

結果: 現在、集計数は少ないが、CDTR-PI 300 mgの菌陽性率は22%でAMPC群とほぼ同様の成績である。嫌気性菌の検出は認められず、*Streptococcus oralis*が検出され、MICは0.5および0.10 μg/mLであった。

030 オゾン燻蒸の殺菌効果についての実験的検討

031 ネパール西南部の健常小学生鼻咽頭の肺炎球菌保菌状況と分離菌の性状について

032 肺炎球菌に対する各種抗菌薬の抗菌力の検討

清水香代子・上遠野保裕

内田 博・小林芳夫

慶応義塾大学病院中央臨床検査部

目的: 最近ペニシリン耐性肺炎球菌の増加が問題となってきたおり、当検査部における分離株においてもその傾向が認められる。そこでペニシリン耐性に関わる*pbp 1a*, *pbp 2x*, *pbp 2b*遺伝子の変異検出とともに、Etest (AB BIODISK アスカ純薬)により各種薬剤のMICを測定した。

方法: 当検査部に提出された各種臨床材料より分離された肺炎球菌のうち、ディスク法にてオキサシリンの阻止円が≤19 mmを示した41株を使用した。ディスク法とオキサシリンディスク(BD)を、EtestはEtest「アスカ」(AB BIODISK アスカ純薬)のPCG, CTX, CTRX, CDTR, CFDN, CPDX, IPM, MEPMを、遺伝子検出はペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)遺伝子検出試薬(湧永製薬)を用いた。

成績: PCGのMICは0.032~4 μg/mlに分布し、NCCLSの基準に基づいて判別するとPSSP 12株(29.3%), PISP 20株(48.8%), PRSP 9株(22.0%)であった。またPSSP 12

株のうち9株は *pbp 2x* 単独変異を示した。経口セフェム系薬の CDTR, CPDX, CFDN の MIC はそれぞれ 0.032~2 µg/ml, 0.032~8 µg/ml, 0.125~8 µg/ml に分布した。カルバペネム薬の IPM, MEPM の MIC はそれぞれ 0.008~0.25 µg/ml, 0.008~0.5 mg/ml と低値であった。

結論: ペニシリン耐性に関わる *pbp 1a*, *pbp 2x*, *pbp 2b* 遺伝子において何等かの変異を有するものが 92.7% であった。カルバペネム薬の IPM, MEPM の MIC は低値で優れた抗菌力を示した。経口セフェム薬については, CDTR が低値の MIC を示した。

033 遺伝子解析における *Streptococcus pneumoniae* の耐性化傾向

高橋孝行¹⁾・辻原佳人¹⁾・佐藤文哉²⁾

堀野哲也²⁾・桜井 磐²⁾・松本文夫²⁾

¹⁾神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

²⁾同 内科

目的: *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) は呼吸器系感染症の重要な起因菌であり, Penicillin-resostant *S. pneumoniae* (PRSP) などの出現により, 临床上問題となっている。今回, *S. pneumoniae* の耐性遺伝子の検索を行い, 当院の耐性化状況について検討を行ったので報告する。

対象と方法: 2000年4月から2001年3月に臨床材料から分離された, *S. pneumoniae* 34株のうち26株を対象とした。耐性遺伝子の検索は(財)微生物化学研究所に依頼して, PBP_s (*1a*, *2x*, *2b*) 遺伝子と *mefE*, *ermAM* 遺伝子の検索を行った。また, MICの測定を PCG, CCL, CTM, CTX, CPDX, CDTR, IPM, EM, LVFX の計9薬剤を使用して行った。

結果と考察: PCGのMIC測定による PSSPの検出率は26株中8株で30.8%であり, PISPが9株・34.6%, PRSPが9株: 34.6%であった。PCR法による検索を行うと, PBP_s (*1a*, *2x*, *2b*) 遺伝子の変異なし・1株, *pbp 2x* 変異・7株, *pbp 2b* 変異・1株, *pbp 1a*, +*2x* 変異・2株, 3種変異・15株であった。また, 26株におけるマクロライド耐性遺伝子の検索は *mefE* (-) *ermAM* (-)・1株, *mefE* (+)・11株, *ermAM* (+)・11株, *mefE* (+) *ermAM* (+)・3株であった。

以上, 今回の検討より耐性菌の判定には PCG の MIC が基本であるが, *pbp 2x* 変異は PCG には感受性を示すが, セフェム系薬に軽度耐性であった。PCG の MIC だけでは耐性の有無を正確に把握する事は困難であり, 他の薬剤の MIC を考慮した総合的な判断の必要性が示唆された。

034 東北地区で分離された黄色ぶどう球菌の感受性調査成績—2000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・方法: 東北感染症研究会では昨年に引き続き黄色ぶどう球菌のサーベイランスを施行したのでその結果を報告する。2000年9月~11月に東北地区14施設で各種検体より分離された黄色ぶどう球菌479株について薬剤感受性, β-ラクタマーゼ産生能, コアグラマーゼ型の検討を行った。

成績: 黄色ぶどう球菌479株中MRSAは282株, 58.9%であり, ここ数年減少傾向にある(96年66.1%, 98年62.6%)。β-ラクタマーゼ産生状況はMRSA, MSSAともに70%台で, 両群間に差は認めなかった。コアグラマーゼ型別の検

討では, MSSAは各型に分かれて分布しているのに対して, MRSAはほぼⅡ型に集中しており, 昨年までの結果と同様であった。MRSAの各種薬剤に対する感受性の検討では, ABK, VCMの両薬剤に対しては, MIC 1 µg/ml以下に分布する株がほとんどで, 昨年までの我々の報告と同様に良好な感受性を示した。β-ラクタム薬に対してはほとんどの株が耐性を示した。また, RFPについてはMIC 0.125 µg/ml以下に分布する株がほとんどで良好な感受性を示した。

結論: 東北地区においてはMRSAの分離頻度はここ数年減少傾向で, 増加傾向は頭打ちになっている。薬剤の感受性についても大きな変化は認められず, ABK, VCMが依然としてMRSA治療の中心に位置するものと思われる。

035 埼玉県内の臨床分離株 MRSA に対する FIC index について

036 Group A streptococcus のエリスロマイシン耐性について

037 菌性感染症, 菌血症由来 oral streptococci の薬剤感受性と High-Level Aminoglycosides Resistant (HLAR) に関する検討

金子明寛¹⁾・青木隆幸¹⁾・太田嘉英¹⁾

唐木田一成¹⁾・佐々木次郎¹⁾・金山明子²⁾

松崎 薫²⁾・小林寅喆²⁾

¹⁾東海大学医学部機能再建学系口腔外科部門

²⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: 昨年の本学会で, 私達は敗血症由来 oral streptococci の HLAR 株 (GM: MIC 1.024 µg/mL) の性状および耐性遺伝子について報告した。今回, 抜歯後の一過性菌血症由来株および, 菌性感染症閉塞膿瘍由来株について HLAR の検討および各種薬剤の感受性について検討を行ったので報告する。

方法: 試験菌は敗血症由来42株, 抜歯後の一過性菌血症由来59株および, 菌性感染症由来235株の *S. mits*, *S. milleri* グループおよび *Gemella* 属を用いた。HLARの検討はGM含有BHI agarにてスクリーニングを行いその後MICの測定を行った。また, TEL, AZM, CAM, VCMおよびABPCのMIC測定をNCCLS法に準じて行った。

結果: ①HLAR株: *S. milleri* グループ157株ではいずれの由来株もGMのMICは32 µg/mL以下であった。*S. mits* 132株では敗血症由来株および菌性感染症由来株にGMのMICは128 µg/mL以上の株が認められたが一過性菌血症由来株では認められなかった。*Gemella* 属もいずれの由来株もGMの高度耐性株は認められなかった。②耐性分布: *S. mits* の敗血症由来, 一過性菌血症由来, 菌性感染症由来株のABPCに対するS(%)は75, 69.2および66.3であった。同様に, *S. milleri* グループのS(%)は73.3, 87.2および67.0であった。

結論: HLAR株は一過性菌血症, 菌性感染症由来株でも認められなかったが, ABPCの低感受性株は12~33%で, いずれの由来株でも認められている。TELの低感受性株は17株と少ないが, 今後の動向に注意を要する。

038 *P. aeruginosa* の薬剤感受性パターンと blaIMP 遺伝子の保有頻度について

039 臨床分離緑膿菌における β -ラクタム薬耐性菌の分離状況

佐藤優子・岡本了一・井上松久

北里大学医学部微生物学

目的: 臨床分離菌における耐性菌の分離率は病院間で大きく異なることが多い。緑膿菌は臨床検体から比較的高頻度に分離される菌種の一つであり、大病院においては分離率のみならず耐性菌の割合も高いとされている。そこで国内の異なる施設から収集した緑膿菌を用いて耐性菌の実態調査を行った。

方法: 平成 12 年 7 月に国内 8 病院および 1 検査センターで分離した緑膿菌 324 株を用いた。 β -ラクタム薬として CPZ/SBT, PIPC/TAZ, CAZ, CFPM, CZOP, AZT, IPM, MEPM を加えて CPM, TOB, GM も用いた。MIC 測定は NCCLS に準拠した寒天平板希釈法を用いた。また、MIC の結果を基に選択した株を用いて UV 法による β -ラクタマーゼ活性の測定及びディスク法による酵素誘導の有無も合わせて検討した。

結果及び考察: 1) NCCLS の基準に照らして耐性菌の分離率を比較すると、その割合が 10% 以下の抗菌薬では CPZ/SBT (3.7%) > CZOP (6.5) > MEPM (7.4) > TOB (9.6) の順であった。さらに耐性菌の分離率が 10% 以上の抗菌薬では PIPC/TAZ (12) > CFPM (13) > CAZ (14.5) > CFPM (16.4) > PIPC, IPM (17.9) > AZT (18.2) > CPZ (19.8) > GM (34.6) であり、抗菌薬の間で耐性率に大きな違いが認められた。2) 抗菌薬に耐性率は施設間で大きく異なっており、特に PIPC, CAZ, CFPM, AZT, IPM, MEPM, CPM, TOB, GM でその傾向が強かった。3) メタロ β -ラクタマーゼは 3 施設から 4 株 (1.2%) 検出された。4) MIC と β -ラクタマーゼ活性との間に相当の乖離が認められた。5) そこで選択した 59 株を用いてクラス C 酵素の誘導を検討したところ、33/59 株 (56%) が明らかに誘導され易いことが判った。即ち、 β -ラクタム薬の MIC に影響する要因としてクラス C 酵素の誘導を考慮する必要がある。

研究協力者: 柿沼祐子, 中川卓夫, 赤津義文, 柳沢英二, 野竹重幸, 矢島博昭, 大江与喜子, 林原正, 今村初子, 園田奈穂子, 斎藤宏

040 各種臨床分離株の注射用 β -ラクタム薬に対する感受性推移

井上松久¹⁾・平田泰良²⁾・秋沢宏次³⁾
木下承皓⁴⁾・梶村克成⁵⁾・草野展周⁶⁾
斎藤 厚⁷⁾

¹⁾北里大学医学部微生物学教室

²⁾同 検査部

³⁾北海道大学病院検査部

⁴⁾神戸大学医学部検査部

⁵⁾久留米大学医学部検査部

⁶⁾岡山大学医学部附属病院中央検査部

⁷⁾琉球大学医学部第一内科

目的: 各種臨床分離株を 6 年間にわたり収集し、cefepime (CFPM) を含む 7 薬剤に対する感受性推移を検討する。

材料と方法: 被験菌は第 1 回調査 (1996 年 5 月より 7 月), 第 2 回調査 (1998 年 5 月より 9 月), 第 3 回調査 (2000 年 1 月より 2001 年 1 月) に臨床材料より分離した 20 菌種

597 株, 523 株, 551 株である。検討薬剤は CFPM, CZOP, CPR, CAZ, CTX, PIPC および IPM/CS を使用した。MIC は化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法を用い、 10^6 CFU/mL 接種にて測定した。また、MBC は薬剤作用時の 99 % を殺菌する濃度とした。

成績・結論: 今回調査した各種被験菌の CFPM に対する感受性は過去 2 回の結果とほぼ同様であった。しかし、第 1 回, 2 回, 3 回でそれぞれの *S. pneumoniae* に対する CFPM の MIC₉₀ は 0.20, 0.20, 0.39 μ g/mL, *H. influenzae* では 0.20, 0.20, 0.78 μ g/ml と第 3 回でやや高く、この傾向は CPR をのぞく他の薬剤でも同様であった。*E. coli* では第 2 回, *K. pneumoniae* は第 2, 3 回収集菌の中に CAZ > 100 μ g/mL を示す ESBL 産生菌の存在が推測された。この菌株に対する CFPM の MIC は 0.78 ~ 3.13 μ g/mL であった。*E. cloacae*, *E. aerogenes* に対する CFPM の MIC₉₀ は 0.10 ~ 0.78 μ g/ml, CAZ, CTX は共に 3.13 ~ 100 μ g/ml を示した。*P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ は CFPM, CZOP, CAZ, IPM/CS で 3.13 ~ 12.5 μ g/mL であり, CPR, CTX, PIPC で 25 ~ > 100 μ g/mL と 3 回の調査でいずれも変化はなかった。MBC の比較では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae* に対する CFPM の MBC/MIC は 1 ~ 2, *S. marcescens* では 1 株を除いて 1 ~ 2 と年次変化は認められなかった。しかし、IPM/CS はいずれの調査でも MBC/MIC > 2 の株が検出された。以上、過去 6 年間の調査において収集した各種菌株に対する CFPM の抗菌力に大きな変動は認められなかった。

041 *Haemophilus influenzae* における耐性遺伝子と薬剤感受性

辻原佳人¹⁾・高橋孝行¹⁾・佐藤文哉²⁾
堀野哲也²⁾・桜井 磐²⁾・松本文夫²⁾

¹⁾神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

²⁾同 内科

目的: *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) は呼吸器系感染症や耳鼻科領域感染症などの主な起因菌である。本菌は急速に耐性化が進行しており、 β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) などの出現により、市中感染症において PRSP と共に最も注目されている。今回、*H. influenzae* の PCR 法による耐性遺伝子の検索と各種抗菌薬に対する MIC を測定し、耐性化の動向について検討を行ったので報告する。

対象と方法: 対象は 2000 年 4 月から 2001 年 3 月までの 1 年間で、臨床材料から分離された *H. influenzae* を無作為に 19 株抽出した。各種抗菌薬に対する MIC 値を測定し、耐性遺伝子 (*pbp 3-1*, *pbp 3-2*, TEM 型ベクターラクタマーゼ産生株) の検索を行った。耐性遺伝子の測定は (財) 微生物化学研究所に依頼し、BLNAS, Low-BLNAR, BLNAR, TEM に分類した。

結果及び考察: PCR 法による耐性遺伝子の検索は、BLNAS が 6 株 (31.6%), Low-BLNAR が 6 株 (31.6%), BLNAR が 4 株 (21.1%), TEM の 3 株 (15.7%) であった。ABPC 耐性のブレイクポイントを NCCLS 基準の ≥ 4.0 μ g/ml として、PCR 法と MIC 値と比較すると、PCR 法における BLNAR・4 株中 2 株の MIC は 2.0 μ g/ml であった。また、Disk (KB-Disk) 法では、BLNAR・4 株中 2 株が感受性と判定された。今回、検討した薬剤より、ABPC の MIC が 1.0 ~ 2.0 μ g/ml で CTX が ≥ 0.5 μ g/ml, CPDX が ≥ 2.0 μ g/ml ならば、BLNAR である可能性が示唆された。*H. influenzae* の耐性菌の判定には、各種抗菌薬の MIC より総

合的に判断する必要がある。

042 日本および韓国で検出された ESBL 産生菌に対する β -ラクタム薬の抗菌力

岡本了一・佐藤優子・中野竜一
中野百実子・兼子謙一・井上松久
北里大学医学部微生物学

目的: わが国でも大腸菌や肺炎桿菌をはじめとする腸内細菌科の菌種から Toho-1 や MEN-1 に加えて TEM や SHV などの変異型 ESBL 産生菌が検出されるようになった。このような状況下では日本及び韓国で分離された ESBLs 産生菌に対する種々の β -ラクタム薬の抗菌活性を検討してその動向を知るとともに、両国に分布する ESBLs の比較を目的とした。

材料・方法: ESBL 産生菌は日本および韓国で保存してある臨床分離の大腸菌および肺炎桿菌、さらに大腸菌を宿主とするそれぞれの伝達株を用いた。MIC は NCCLS に準拠した方法で測定し、その基準に従って ESBL 産生菌であることを確認した。さらに、TEM, SHV, Toho-1, MEN-1 の 4 種に対する PCR プライマーを用いて ESBL 産生遺伝子の検出を行った。検討抗菌薬としてペニシリン系薬、セファロスポリン系薬、カルバペネム系薬、 β -ラクタム阻害薬の計 20 種とその他の抗菌薬 7 種を用いた。

結果及び考察: 1) 日本および韓国で分離された菌株の抗菌薬感受性は一部のセフェム系薬で違いが認められた。2) 日本由来の ESBL 産生菌に対する CAZ と CTX の MIC は、概ね CTX > CAZ であるが、韓国由来菌株に対しては CAZ > CTX であった。3) ESBL 産生株に対して CMZ, CMNX などセファマイシン系薬と IPM は、感受性菌とはほぼ同程度の MIC を示したが、これ以外の β -ラクタム薬の MIC は感受性菌を比べて有意に高い傾向を示した。4) 臨床分離の ESBL 産生大腸菌および肺炎桿菌の β -ラクタム薬以外の抗菌薬に対する耐性の割合は、それぞれ TC (62%, 59%), CP (42, 57), SM (54, 57), KM (46, 65), GM (40, 29) と多剤耐性を示す傾向にあった。5) しかし、大腸菌の実験株への伝達株では TEM あるいは SHV 型が疑われる株において KM 耐性の割合が多い傾向にあった。

共同研究者: Yunsop Chong, Kyungwon Lee

043 *E. coli* および *K. pneumoniae* の ESBLs 産生菌検出に関する検討

044 メタロ- β -ラクタマーゼ産生菌の分離状況

三澤成毅¹⁾・中村文子¹⁾
小栗豊子¹⁾・猪狩淳²⁾

¹⁾順天堂大学附属病院臨床検査部

²⁾順天堂大学医学部臨床病理

目的: グラム陰性桿菌の薬剤耐性の中で、メタロ- β -ラクタマーゼ産生菌は多剤耐性菌が多いことから、その増加は化学療法にとって大きな問題となりつつある。当院では昨年、緑膿菌の調査でこのタイプの耐性菌を検出したが、その頻度はきわめて低かった。しかし、本年に入って緑膿菌以外の菌種からも分離されるようになった。そこで、今回私共はメタロ- β -ラクタマーゼ産生菌の分離状況について検討した。

材料および方法: 使用菌株は 2001 年 1 月～8 月までに分離されたメタロ- β -ラクタマーゼ産生菌合計 19 株である。これらは日常検査で使用の MicroScan WalkAway (DADE

BEHRING) による成績からスクリーニングした。メタロ- β -ラクタマーゼ産生菌の確認は、メルカプト酢酸 Na ディスク (自家製) による阻害効果と PCR 法による *bla_{IMP}* 遺伝子検出によった。

成績: 分離菌 19 株は入院患者 10 名から分離された。菌種は *P. aeruginosa* が多く 3 名の患者から分離されたが、血清型は B 群, E 群, 型別不能であった。その他はブドウ糖非発酵菌 4 種 (*P. fluorescens*, *P. putida*, *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans*, *A. baumannii*), 腸内細菌科 2 種 (*E. cloacae*, *S. marcescens*) であった。由来材料は尿が多く、その他喀痰や創部膿からも分離された。メルカプト酢酸 Na による阻害効果と *bla_{IMP}* 遺伝子は、すべての株で認められた。薬剤感受性は β -ラクタム系薬のほとんどに耐性で、特にカルバペネムに対して高度耐性を示し、その他の抗菌薬にも耐性を示す多剤耐性株がほとんどであった。菌腸性患者の病棟は重点病棟を含め多岐にわたっていた。また、患者はほとんどが抗菌薬投与を受けていた。菌腸性期間は多くは短期間 (1～2 ケ月以内) で、1 回のみ検出は 4 名でみられた。

045 *Helicobacter pylori* の運動性

046 *H. pylori* に対する各種抗菌薬の抗菌力の比較検討

清水香代子・上遠野保裕・小林芳夫
慶応義塾大学病院中央臨床検査部

目的: *H. pylori* 除菌治療のため CAM, AMPC および PPI の併用療法が行われるようになったため、これらの抗菌薬を含めいくつかの抗菌薬について、臨床材料より分離された *H. pylori* に対する抗菌力を測定した。

方法: *H. pylori* 感染が疑われる潰瘍患者の胃生検組織より分離された 41 株を用いた。MIC の測定は、Etest 「アスカ」 (AB BIODISK アスカ純薬) の AMPC, EM, AZM, CAM, CPF, NFLX, LVFX, SPFX を用いた。

成績: AMPC の MIC は $\leq 0.016 \sim 0.064 \mu\text{g/ml}$ であった。マクロライド系薬の EM, AZM, CAM はそれぞれ $0.016 \sim \geq 256 \mu\text{g/ml}$, $0.064 \sim \geq 256 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.016 \sim 64 \mu\text{g/ml}$ であった。キノロン薬の CPF, NFLX, LVFX, SPFX はそれぞれ $0.016 \sim \geq 32 \mu\text{g/ml}$, $0.064 \sim \geq 256 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.002 \sim \geq 32 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.002 \sim \geq 32 \mu\text{g/ml}$ であった。

結論: AMPC の抗菌力は良好であった。マクロライド系薬に関しては 3 剤の中では CAM が良好な抗菌力であった。また従来より報告があるように、CAM の MIC が $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ を示す耐性株が 2 株認められた。キノロン薬についての判定基準は設定されていないが、CPF, NFLX, LVFX, SPFX の 4 薬剤のうち、SPFX が他の薬剤に比べてやや良好な抗菌力を示していた。また 22.0～26.8% の株が $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、CAM の MIC が $64 \mu\text{g/ml}$ の 2 株はキノロン薬においても $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ の MIC であった。除菌治療が多く行われるようになってきた現在、このような耐性菌対策も必要になってくると思われる。

047 小児 *Helicobacter pylori* のクラリスロマイシン耐性

048 新規抗 *Helicobacter pylori* 薬 BAS-118 の臨床分離 *H. pylori* に対する選択的抗菌活性について

小林寅詰¹⁾・村岡宏江¹⁾・川村 誠²⁾
安藤亮一²⁾・藤岡理利生³⁾・那須 勝⁴⁾

¹⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

²⁾三菱ウェルファーマ

³⁾大分医科大学第二内科

⁴⁾同 総合診療部

新規抗 *H. pylori* 活性を有する benzamide 系薬剤 BAS-118 の臨床分離 *H. pylori* に対する抗菌力および耐性化誘導について検討した。

H. pylori 新鮮分離株 100 株および clarithromycin (CAM) 耐性 30 株, metronidazole (MNDZ) 耐性 25 株に対する BAS-118 の MIC を NCCLS 法に準じて測定を行った。また, *H. pylori* 以外の ATCC 株および臨床分離株 26 菌種に対する MIC も測定した。耐性誘導は, sub-MIC の serial passage の方法により BAS-118 および CAM について検討を行った。

その結果, 臨床分離 *H. pylori* 100 株に対する BAS-118 の MIC_{50,90} および range は ≤ 0.004 , 0.015 および $\leq 0.004 \sim 0.03 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。CAM 耐性株に対する MIC_{50,90} と range は 0.008, 0.03 と $\leq 0.004 \sim 0.03 \text{ mg}/\text{mL}$ で MNDZ 耐性株に対しても全く同じであった。*H. pylori* 以外の菌種に対する MIC は *Campylobacter fetus* に対してのみ 0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で, その他の試験菌に対しては全て 8 $\mu\text{m}/\text{mL}$ 以上であった。耐性誘導に関する検討では CAM は 10 回の serial passage により試験菌 5 株全てが 16 倍以上耐性化したのに対し, BAS-118 では全く MIC の変化は見られなかった。

以上の結果から BAS-118 は *H. pylori* に対して選択的に強い *in vitro* 活性を有し, 耐性化する可能性が極めて低い新しいタイプの anti-*H. pylori* 薬であることが示唆された。

049 シプロフロキサシン耐性黄色ブドウ球菌に対するキノロン系抗菌化合物の耐性パターン

大下嘉弘

湧永製薬創薬研究所

目的: WQ 2942 (7 位アミノ基) と WQ 2944 (7 位メチルアミノ基) は, 新規な 1 位置換基 5-アミノ-2,4 ジフルオロフェニル基を持つキノロン系抗菌化合物である。シプロフロキサシン耐性メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (CPFV 耐性 MRSA) に対する WQ 2942 と WQ 2944 の抗菌活性が, あるタイプのキノロン標的酵素変異を持つ菌株において特異的に乖離することを第 49 回日本化学療法学会総会において報告した。そこで, 既知のキノロン系抗菌剤の抗菌力をキノロン標的酵素変異タイプが異なる菌株について評価し, キノロン系抗菌剤の特性を検討した。

方法: 臨床分離 CPFV 耐性 MRSA (CPFV > 16 mg/L) 27 株に対する薬剤感受性を寒天平板希釈法で測定した。WQ 2942, WQ 2944, CPFV, レボフロキサシン (LVFX), スパルフロキサシン (SPFX), ガチフロキサシン (GFLX), モキシフロキサシン (MXFX), トロバフロキサシン (TVFX) およびクリナフロキサシン (CLFX) の 9 化合物を試験に用いた。キノロン耐性決定領域 (QRDR) の塩基配列は, PCR 増幅産物を用いて解析した。

結果: CPFV 耐性 MRSA 27 株は QRDR の変異をもとに 6 タイプ (FP 4 L, F 4 L, FG 4 L, FK 4 LP, YK 4 L, YV 4 LG) に分類された。WQ 2942 の抗菌力は FK 4 LP と YV 4 LG に対して著しく低下した。SPFX と TVFX も同様な傾向を示した。WQ 2944, LVFX, GFLX, MXFX および CLFX の抗菌力は FK 4 LP に対して弱くなる傾向を示した。FK 4

LP に対する抗菌力の低下は試験に用いたすべての化合物に認められたが, 抗菌力は WQ 2944 > CLFX > TVFX = MXFX > WQ 2942 = GFLX = SPFX > CPFV = LVFX の順に低下し, WQ 2944 が最も強い活性 (CLFX の 7 倍, TVFX の 12 倍) を示した。

050 菌性感染症の起炎菌の検討: 1 次および 2 次医療機関による検出菌の差異について

金子明寛・石橋克禮・道 健一

椎木一雄・佐藤田鶴子・植松正孝

中尾 薫・森鼻健史・佐々木次郎

歯科口腔外科領域感染症研究会

菌性感染症の閉塞膿瘍からの検出菌はこれまでも報告があるが, 主に 2 次医療機関, すなわち, 病院歯科口腔外科からの報告が主であった。今回, 1 次医療機関 3 施設を含む全国の 12 施設において, 急性菌性感染症の閉塞膿瘍から検体を採取し, 集中同定を行い, 検出菌を, 重症度, 前投薬の抗菌剤の有無などについて検討を行ったので報告する。

69 例で検討を行った。1 次医療機関では歯周組織炎が 82 % と多く占めたのに対して 2 次医療機関では歯周組織炎は 43 % だった。抗菌剤の前投薬は 1 次医療機関ではみられなかったが, 69 症例から 135 菌株の菌が検出された。両群とも 1 検体あたりの菌株数はやや少なく, 1 次医療機関が 1.8 株, 2 次医療機関が 2.0 株であった。検出傾向は 1 次医療機関は口腔レンサ球菌の検出傾向が高く, 2 次医療機関では嫌気性菌の検出傾向がやや高い傾向であった。2 次医療機関から検出される口腔レンサ球菌および *Prevotella* では 1 次医療機関からの起炎菌と比べ耐性化がより顕著であった。共同研究施設: 厚生連加茂病院 兼子隆次, 足利赤十字病院 山根伸夫, いわき市立磐城共立病院 椎木一雄, 大阪医科大学口腔外科第二 森田章介, 昭和大学歯科学部第一口腔外科 道健一, 鶴見大学歯学部第二口腔外科 石橋克禮, 東海大学口腔外科 金子明寛, 塔の木歯科医院 植松正孝, 豊橋市民病院歯科口腔外科 山本忠, 中尾歯科医院 中尾薫, 日本歯科大学口腔外科 佐藤田鶴子, 森鼻歯科医院 森鼻健史, 三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

051 歯周ポケットへの azithromycin の移行濃度の検討 (第 2 報)

河野誠之¹⁾・金子明寛²⁾・山崎浩史²⁾

佐々木次郎²⁾・山根伸夫³⁾・松崎 薫⁴⁾

金山明子⁴⁾・小林寅詰⁴⁾

¹⁾あさひ銀行健康管理センター歯科診療所

²⁾東海大学医学部機能再建学系口腔外科部門

³⁾足利赤十字病院歯科口腔外科

⁴⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: 第 47 回東日本支部総会, 第 49 回日本化学療法学会総会で経口抗菌剤の歯周ポケット内滲出液および抜歯創貯留液への抗菌剤移行について報告した。歯周ポケット内滲出液は, CAM 0.43~1.23, SPFX 0.60~5.28 および LVFX 0.38~3.81 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とニューキノロン薬の移行濃度が優れていた。今回, azithromycin (AZM) の歯周ポケット内滲出液, 唾液および抜歯創の移行濃度について症例数を追加して検討したので報告する。

対象および方法: あさひ銀行健康管理センター歯科診療所を受診し, 歯周ポケット内滲出液および抜歯創内濃度の測定の同意を得た患者を対象とした。あらかじめ AZM 500 mg を内服し, 唾液を直径 6 mm のペーパーディスクを用い, 歯

周ポケット内滲出液はペリオペーパーを用いて採取した。歯周ポケット内滲出液および唾液は単回投与後1時間から7時間および1週間後に採取した。抜歯後に貯留した抜歯創内貯留液はペーパーディスクを用いて、単回投与後1時間から7時間に採取した。冷蔵2時間予備拡散後35℃18時間培養し、bioassay法で測定した。

結果: AZM 500 mg 単回投与時の移行濃度 (n=26) は、内服後74分から420分で測定し唾液は0.025~0.74 µg/mL、歯周ポケット内滲出液濃度は0.1~2.35 µg/mLであった。単回投与後1週間目の移行濃度 (n=10) は唾液が0.02~0.12 µg/mL、歯周ポケット内滲出液濃度は0.14~0.77 µg/mLであった。

結論: 500 mg 単回投与後の歯周ポケット濃度は、唾液に比べ高い移行が認められ、初日の歯周ポケット濃度の50%が維持された。唾液は初日の濃度の15%であった。単回投与においても、1週間後の歯周ポケット滲出液濃度は、*Prevotella intermedia* の MIC₉₀ 値を上回っており、歯周組織炎に対して有用な薬剤と思われる。

052 MRSA の反復感染を発症した涙嚢炎の1例

053 外来でムピロシンで治癒した術後MRSA 副鼻腔炎症例

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

1. 大学病院や地域の基幹病院で手術を受け退院してきた患者のなかにはMRSA感染症を持ち帰ることがある。退院後膿性後鼻漏が続いたのでクラビットやミノマイを投与したが無効であった。膿性後鼻漏の細菌検査でMRSA感染症を確認した。この症例にムピロシンを1日3回、3日間、鼻前庭に塗布させたところ、4日目には膿性後鼻漏は停止した。

外来でムピロシンの使用は認められていないが、今回はあくまで緊急避難的処置として使用した。術後感染を予防するために術前3日間、本剤を鼻前庭に塗布してから手術に臨むべきである。

2. ムピロシン20,000 γを鼻前庭に塗布して、経時的に上咽頭ぬぐい液を採取、ムピロシンの濃度を測定(バイオアッセイ法、検定菌は *S. aureus* ATCC 6538 P 3 ml/plate)した。

立位 (n=3) で最高10.97 µg (30分後)、仰臥位 (n=3) で最高5.63 µg (10分後) であった。

鼻前庭に塗布したムピロシンにより上咽頭のMRSAを除菌する事は難しく、鼻腔内で除菌すべきである。

054 小児反復性中耳炎に関与する環境因子、上咽頭細菌叢の検討

055 治療に難渋するBLNARによる中耳炎の現況

工藤典代¹⁾・留守卓也¹⁾・中村 明²⁾

¹⁾千葉県こども病院耳鼻咽喉科

²⁾同 感染症科

難治性の中耳炎のなかで、特にβ-lactamase陰性のABPC耐性のインフルエンザ菌(BLNAR)による治療に苦慮しておりその現状を報告した。

インフルエンザ菌は中耳炎の3大起炎菌のひとつであり、

中耳炎の原因菌の約30%程度を占めている。BLNARは年度ごとに増加しており昨年の当院で耳漏から検出されたインフルエンザ菌では20%がBLNARであった。なお全検体に占めるBLNAR(ABPCのMICが2 µg/ml以上)は21.6%であった。

現在までにBLNARによる難治性中耳炎を6例経験した。すべて1歳以下の乳児である。当初、BLNARによる難治性中耳炎の治療をCTRX単独で行ったが、治癒までに2週間以上を要した。当初はCTRXのMICは0.06 µg/mlであったが、現在は0.25 µg/mlとなり、単独投与では治療が困難になっている。またMEPMのMICは0.5となっている。PIPCのMICは0.25以下であった。

抗菌薬としてはCTRXとMEPM併用療法も試みたが、治癒までに1週間以上を要し、以降滲出性中耳炎に移行した。現在はPIPCを中心として、ベネム系抗菌薬の静脈内投与を考えている。

BLNARによる中耳炎が難治となる一因として、中耳粘膜に高度腫脹をきたし、その結果として膿汁の排泄障害が考えられる。頻回の鼓膜切開によるドレナージを行うと共に、dexamethazoneの投与などそれぞれ症例による工夫を行っている。

056 当院における多剤耐性緑膿菌の分離状況

057 小児の髄液・血液から分離された *Streptococcus pneumoniae* における耐性遺伝子

058 他剤が無効であった褥創から検出されたMRSAにNDFXが有効であった症例

石橋貞良

岩手県立紫波病院薬剤科

目的: 褥創部位から検出されたMRSAにポピドンヨード製剤等が無効であった症例に、NDFXの感受性と同クリームの有効性について検討した。

方法: 褥創部位から検出されたMRSAに、ポピドンヨード製剤・CP軟膏・PG軟膏等を使用し、無効であった6例にNDFXクリームを3回連続して菌の消失が確認されるまで塗布した。なおNDGXは接種菌量10⁶CFU/ml・MIC₉₀(µg/ml)においてMRSAで0.024、キノロン耐性MRSAでは1.56、キノロン耐性CNSで1.56と抗菌力が強いという報告があるため選択した。

結果: NDFXの感受性試験をおこなった3例の全例において感受性を示した。NDFXクリーム塗布後6例中2例は7日目に、4例は3週間以内に褥創部位からMRSAが検出されなかった。以後何れの症例も3回連続して菌の検出がなかった。また全例においても異物感の訴えや赤発等の症状もなかった。

考察: 他剤で除菌の出来なかった褥創部位のMRSAに、NDFXクリームは比較的短期間で除菌出来た。このことは、本剤が他の薬剤に比し抗菌力の強いことから、納得のいく結果であったと考える。しかし、本剤は尋常性座瘡の適応であるので、他に有効な手段がない場合に使用すべきと考える。また、本剤を使用するに際し、局所の異物感や赤発等の刺激がないか確認しながら使用する必要性がある。なお、局所再生力を併せて有する軟膏製剤を考える必要性を感じた。

059 経口β-ラクタム薬投与時の下痢発現に関する検討

岩田 敏¹⁾・佐藤吉壮²⁾

秋田博伸³⁾・砂川慶介⁴⁾

¹⁾国立病院東京医療センター小児科

²⁾富士重工業健康保険組合総合大田病院小児科

³⁾聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

⁴⁾北里大学医学部感染症学講座

目的: 小児に抗菌薬を投与する際の副反応として、下痢はもっとも頻度が高く重要視されている。今回、我々は、小児用経口β-ラクタム系薬について、我が国で実施された小児臨床試験成績並びに我々が実施した小児腸内細菌叢に及ぼす影響の検討成績をもとに、経口β-ラクタム系薬投与時の下痢発現についての解析を行った。

方法: 検討薬剤は cefixime, sultamicillin, ceftoram-pivoxyl, cefdinir, cefpodoxime-proxetil, cefprozil, cefditoren-pivoxyl, cefcapen-pivoxyl, faropenem 及び ceftizoxime-alapivoxyl の 10 薬剤で、臨床試験の際の研究会としての総括論文及び各施設の公表論文の成績を集計し、下痢発現の頻度と年齢、体内動態、腸内細菌叢の変動との関連性について検討した。

成績及び考察: 副作用としての下痢は sultamicillin が 8.70% と最も高率で、faropenem が 6.01% と高く、セフェム系薬は 0.88%~4.42% であった。各薬剤の年齢群別下痢発現率を、患児の年齢層を 2 歳未満、2~5 歳、6 歳以上の 3 群に分け検討したところ、いずれの薬剤も 2 歳未満の発現率が最も高率であった。尿中回収率と下痢の発現率の関係については、経口セフェム系では $r = -0.86$ と良好な負の相関が得られ、尿中回収率の低い薬剤ほど下痢の発現率が高くなる傾向が認められた。腸内細菌叢の検討が行われた症例のうち薬剤との因果関係ありと判定された下痢発現症例 8 例においては、*Clostridium difficile* の関与によると思われる 1 症例以外は、いずれの症例においても総嫌気性菌数の著明な減少が認められた。また総嫌気性菌数の減少した症例を年齢群別に分け下痢発現頻度を検討すると、2 歳未満で高率であった。以上の成績から、経口β-ラクタム系薬投与時の下痢発現には、低年齢、消化管からの吸収が低いこと、嫌気性菌総数の低下が関与しているものと考えられる。

060 抗真菌薬の内因性グルココルチコイドレベルに及ぼす影響

堀 誠治¹⁾・佐藤淳子²⁾・川村将弘¹⁾

¹⁾東京慈恵会医科大学薬理学第 1

²⁾国立医薬品食品衛生研究所

はじめに: 近年、抗菌薬の抗菌作用以外の作用が目まはってきている。我々は、14 員環マクロライド薬、リファンピシンなどが、マウスにおいて内因性グルココルチコイド(GC)レベルを上昇させることを示してきた。これらの薬物は、マクロサイクリックな構造を有している。そこで、抗真菌薬、とくにマクロサイクリックな構造を有し、広義のマクロライド薬といえるアムホテリシン B (AMPHB) およびナイスタチン (NYST) (両薬ともポリエン系薬物) の内因性 GC レベルに及ぼす影響をマウスを用いて検討した。

方法: マウス (ddY 系, ♂, 6 週齢, 三協ラボサービス, 東京) 腹腔内に、DMSO に溶解した AMPHB (Sigma Chemical Co. USA) を投与した。投与後、経時的に断頭・採血し、血清を分離した。血清コルチコステロン (CS) レベルは、ジクロロメタンにて抽出後、HPLC 法にて測定した。なお、投与容量は、2 ml/kg とした。また、NYSY (Sigma

Chemical Co. USA) をマウス腹腔内に投与し、1 時間後に採血、血清を分離し、上記の方法で CS レベルを測定した。

結果: AMPHB (5 mg/kg) の腹腔内投与により、投与後 1 時間をピークとする血清中 CS レベルの上昇が認められた。この血清中 CS レベルの上昇は、投与量依存的であった。また、AMPHB による血清中 CS レベルの上昇は、デキサメサゾン (DEXA) の前処理により完全に抑制された。NYST の投与によっても、血清中 CS の投与量依存的な上昇が認められた。

考察: マクロサイクリックな構造を有する AMPHB および NYST は、DEXA で抑制されるメカニズムを介して、内因性 GC レベルを上昇させる可能性が示された。

061 薬剤性と思われる劇症型肝機能障害で死亡した AIDS の 1 例

坂本光男・相楽裕子

横浜市立市民病院感染症部

目的: HAART 療法の有効性は高いが、一方で副作用も多い。今回我々は薬剤性と思われる劇症型の肝機能障害により死亡した AIDS の 1 例を経験したので報告する。

症例: 49 歳, 男性。主訴: 発熱, 肛門部疼痛。既往歴: 33 歳時肺結核 (空洞性病変) にて 5 ヶ月入院。

経過: 2000 年 5 月初旬から発熱, 食欲不振, 体重減少が出現した。7 月 13 日前医入院, 食道カンジダ症, 抗 HIV 抗体陽性を指摘され, 8 月 7 日当院に紹介された。CD 48/μl, HIVRNA 2.3×10⁶copies/ml, 断続的な発熱は続いた。INH, ST 合剤, d 4 T, 3 TC, NFV の内服を開始, 一時解熱した。9 月 14 日より再び 39℃ 台の発熱, 肛門部疼痛が出現, 21 日入院した。

入院時現症: 体温 39.4℃, 意識清明, 結膜貧血, 黄染なし, 頸部リンパ節触知せず, 胸・腹部異常なし, 肛門部膿瘍形成。

入院時検査所見: WBC 9,420, Hb 10.9, plt 11.4 万, T.BIL 1.1, γ-GTP 107, ALP 574, GOT 63, GPT 24, LDH 378, TP 6.7, Alb 2.9, BUN 16.2, Cr 0.76, AMY 55, TC 166, CRP 25.5

入院後経過: 肛門周囲膿瘍と診断, 切開排膿, 抗菌薬を開始, 膿瘍は改善したが, 発熱が持続したため, 発熱の原因はこれ以外と考え抗菌薬を中止した。各種培養は抗酸菌を含めすべて陰性, 感染巣不明であった。10 月 12 日より黄疸が出現, 徐々に悪化した。薬剤性の肝機能障害を考え, 20 日より抗 HIV 薬および INH を中止した。腹部 CT では肝・脾腫, 肝内に小さく淡い LDA が散在。肝生検では肝細胞の風船状拡大, 炎症細胞浸潤が認められた。抗酸菌染色は陰性, 免疫染色でも悪性リンパ腫を示唆する所見はなかった。d 4 T, 3 TC, NFV に対する DLST は陰性であった。薬剤中止後, 解熱傾向はみられたが, 黄疸は徐々に進行, 急性腎不全, DIC を併発し, 多臓器不全にて 11 月 11 日に死亡した。剖検は施行できなかった。

考察: 本症例の肝機能障害の原因として抗酸菌感染症, 悪性リンパ腫なども考えられるが, 薬剤性である可能性が高いと考えられた。

会員外協力者: 矢野尊啓, 小松弘一, 中村宣生

062 抗癌剤と放射線療法の併用療法により発症した放射線性肺臓炎の臨床的検討

五十嵐尚志・渡辺秀裕・加地秀生
武田英樹・関根秀明・中里義則
田下祐生子・中川朋幸・河合伸
後藤元・小林宏行

杏林大学附属病院第一内科学教室

目的: 進行期 NSCLC における抗癌剤と放射線療法の併用療法は奏効率・MST の改善が期待できる。しかし、放射線性肺臓炎や食道炎の合併は頻度・重症度いずれも高いため注意を要する。今回、抗癌剤と放射線療法の併用療法の臨床的検討を行い、放射線肺臓炎の発症について分析を行った。

症例: 症例 1. 58 歳男性。肺腺癌 T4N3M0 stageIIIB, TAX (Taxol) 30 mg/m²/w/3 course + RT (Radiation therapy) 2 Gy×5 fr×6 week 同期併用療法を施行した。効果は PR。しかし、放射線性肺臓炎を合併し、ステロイドを併用したが、呼吸不全を合併した。

症例 2. 46 歳男性。肺腺癌 T4N3M1 stageIV, TAX 30 mg/m²/w×5 course + RT 2 Gy×5 fr×6 week 同期併用療法を施行した。効果は PR。軽度の放射線性肺臓炎と放射線性食道炎を合併した。

症例 3. 58 歳女性。肺腺癌 T4N3M0 stageIIIB, TAX 30 mg/m²/w×5 course + RT 2 Gy×5 fr×6 week 同期併用療法を施行した。骨髄抑制の他合併症なく経過。

症例 4. 67 歳女性。肺扁平上皮癌 T3N2M0 stageIIIB, TAX 35 mg/m²/w×6 course + RT 2 Gy×5 fr×6 week 同期併用療法を施行した。効果は PR。骨髄抑制の他合併症なく経過。

以上の症例の他に数症例を加え、PS, 放射線量, 照射方向, 発症時期, 治療効果などについて比較検討を行った。PR の効果が得られたが放射線性肺臓炎を合併する例が多かった。白血球については有意な相関は認められなかったが、リンパ球数が非合併例に何らかの関与をしている可能性が推測された。

063 東北地方におけるムピロシン耐性 MRSA の動向と院内感染事例

藤村茂^{1,2)}・渡辺彰²⁾
武田博明³⁾・榎ふみ^{1,4)}

¹⁾宮城大学看護学部微生物学

²⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

³⁾済生会山形済生病院内科

⁴⁾同 看護科

⁵⁾明治製菓(株)薬品総合研究所

目的: 1996 年に本邦で鼻腔内 MRSA 除菌用抗生物質としてムピロシン (Mup) が認可されたが、本邦における Mup 耐性菌の動向についての報告はほとんどない。我々は、第 49 回日本化学療法学会総会で 99 年に東北地方で臨床分離された MRSA を使用し、Mup 耐性 MRSA の分離頻度について調査報告した。今回は 97 年から 2000 年までの臨床分離株を用い調査したので報告する。また、2000 年分離の Mup 耐性 MRSA の中に院内感染と思われる事例があったので併せて検討した。

方法: 1997 年～2000 年に東北地方で臨床分離された MRSA 1,114 株を用い、1 濃度ディスク法により Mup 耐性 MRSA の分離株数を求め、MIC の測定は E-test で行った。さらに PCR で Mup 耐性 MRSA が *mupA* 遺伝子を保有しているか否かも検討した。また 2000 年分離の Mup 耐性 MRSA 中 4 株が、同一施設の NICU 入院患者より分離されたため、

パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 法および AP-PCR 法にて、この 4 株を解析した。

結果と考察: Mup の MIC が 5～512 mg/L を中等度耐性、>512 耐性 mg/L を高度耐性としたが、今回確認された Mup 耐性 MRSA は、全て中等度耐性株であり、99 年分離の 1 株 (既報告) を除き *mupA* 遺伝子を保有していなかった。これら Mup 耐性 MRSA の年次別分離率は、0.8%, 1.1%, 0.7%, 5.0% と本邦での認可後 3 年間は 1% 前後で推移していたが 2000 年になり急増した。今回、対象となった菌株の提供施設は、全て Mup 使用しており、Mup 耐性 MRSA は今後益々増加することが懸念される。

NICU より分離された 4 株は、PFGE パターン、AP-PCR パターンが一致したため、同一菌であると考えられ、NICU での院内感染が示唆された。

その感染経路に関して現在調査中である。

会員外共同研究者: 瀬村麻美, 高橋宏宣

064 MRSA 褥瘡感染症例の鼻腔・咽頭、喀痰保菌について

065 慈恵大学病院の抗 MRSA 注射薬の使用動向と長期使用症例の基礎的検討

北村正樹¹⁾・吉川晃司^{1,2)}・吉田正樹¹⁾
中澤靖²⁾・畝村泰樹^{1,3)}・小野寺昭一^{1,2)}
柴孝也²⁾

¹⁾東京慈恵会医科大学附属病院感染制御チーム

²⁾同 感染制御部

³⁾同 外科

目的: 当院において、1998 年 12 月院内での感染制御チームが発足し、さらに今年 4 月中央診療部門として感染制御部が発足し本格的に診療を開始した。そして、近年問題となっている耐性菌の発現 (MRSA, VRE, 多剤耐性緑膿菌など)、結核の院内感染などの防止に病院全体で積極的に取り組んでいる。

演者らは、院内感染防止をより一層推進していくために、昨年の本学会において過去 5 年間の注射用抗菌薬の使用動向を調査し、その変遷について報告した。今回、特に抗 MRSA 注射薬についての長期使用症例について調査及び検討を行ったので報告する。

方法: 当院に採用されている抗 MRSA 注射用抗菌薬 (塩酸バンコマイシン, テイコプラニン, 硫酸ハベカシン) について、その使用動向を 1999 年 7 月～2001 年 6 月までの 2 年間において半年単位 (1 月～6 月, 7 月～12 月) に使用量を調査した。また、この中で長期投与症例 (2 週間以上) について使用診療科, 使用理由などを調査した。

結果および考察: 調査期間内における MRSA 患者数はあまり変動は認められなかった。しかし、抗 MRSA 注射薬の使用量は、一昨年を境にしてゆるやかな減少傾向が認められた。一方、2 週間以上抗 MRSA 注射薬を使用している患者数は調査期間中増加傾向が認められ、その中でも内科では特定の診療科に偏っていることが認められた。また、使用理由においても担当医から MRSA が除菌されていないためとの回答が多く、免疫能が低下している MRSAE 感染症などに使用している症例もあるものの、局所投与や洗浄など使用基準から逸脱した症例もあった。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, 薬剤感受性の定期的な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, 兼本園美, 島山まり子, 鈴木喜美子, 加藤健

- 066 Surgical Site Infection (SSI)一胃疾患と大腸疾患一の開腹手術・腹腔鏡下手術の比較検討
- 067 高齢者施設におけるA群ロタウイルス感染の集団発生の1事例
- 068 病院職員のインフルエンザウイルス抗体保有率とワクチン接種の効果
- 069 腸管出血性大腸菌へのアジスロマイシンの抑制作用
- 070 臨床材料より分離される緑膿菌の抗MRSA, 抗Candida作用について
- 071 IMP-1を含むメタロ-β-ラクタマーゼを産生する*Chryseobacterium*の検出状況

柴田尚宏¹⁾・土井洋平¹⁾・柴山恵吾¹⁾
黒川博史²⁾・横山佳子¹⁾・八木哲也¹⁾
荒川宜親¹⁾

¹⁾国立感染症研究所細菌血液製剤部

²⁾保健科学研究所

目的: *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) は、広く環境中に生息しているが、小児の髄膜炎や成人の心内膜炎、院内感染の起炎菌としても知られている。近年、海外では、blaB, IND-1, GOB-1 などメタロ-β-ラクタマーゼ産生株も報告されている。一方、我が国では*Chryseobacterium* のメタロ-β-ラクタマーゼ産生株の分離状況は不明な点が多い。今回我々は、検査依頼のあった臨床分離株を用い、メタロ-β-ラクタマーゼ産生の検出状況を調べたので報告する。

方法: 2000年1月から7月までにIPM耐性についてスクリーニングされ、メタロ-β-ラクタマーゼ産生疑いにて当研究所に検査依頼のあった臨床分離*Chryseobacterium* 13株(5施設)を対象とした。内訳は*C. meningosepticum* 9株、*C. indologenes* 2株、*C. odoratum* 2株であった。メタロ-β-ラクタマーゼ産生株のスクリーニング法として、メルカプト酢酸ナトリウム(SMA)を用いたディスク拡散法を行った。さらにこの方法で陽性と出た菌株については、IMP-1, -2型, VIM-1, -2型, blaB型, IND-型, GOB-型特異的プライマーにてPCR法を行った。

結果: SMA法にて13株中11例で陽性結果が得られた。PCR法では、1株がIMP-1型陽性、2株がGOB-型陽性であったが、9株はいずれもプライマーにて陽性とはならなかった。

考察: 今回、我々は国内で初めてGOB-7様メタロ-β-ラクタマーゼ産生株の存在を明らかにするとともに、*Chryseobacterium* では初めてクラス1型インテグロン構造に担われたIMP-1型産生株を検出した。今回解析した菌株はいずれもcolonizationと考えられるが、院内感染起炎菌にも成り得るため、拡散を警戒する必要があると考えられた。

- 072 プラスミド性AmpC型β-ラクタマーゼCMY-9遺伝子blaCMY-9を担うクラス1インテグロンの解析

土井洋平・柴田尚宏・黒川博史
柴山恵吾・八木哲也・荒川宜親
国立感染症研究所細菌・血液製剤部

目的: 近年、各種のプラスミド性AmpC型β-ラクタマーゼ産生菌が腸内細菌群より発見され、これら耐性菌に対しては有効な治療薬が限定されることから問題視されている。最近私達は*Escherichia coli* 臨床分離株より同定した新しいプラスミド性AmpC型β-ラクタマーゼCMY-9がセファマイシン系やオキサセフェム系を含む広域セフェム剤を分解することを示した。今回、CMY-9の遺伝学的背景を更に明らかにするため、CMY-9遺伝子blaCMY-9の近傍の塩基配列を解析することとした。

方法: blaCMY-9を保有する接合プラスミドpCMXR1より各種制限酵素によりDNA断片をクローニングし、blaCMY-9を含む計8kbの区間につきその塩基配列を決定した。

結果: blaCMY-9の上流にsul1型クラス1インテグロンとorf513が同定された。このインテグロンはアミノグリコシド6'-N-アセチルトランスフェラーゼをコードするaacA4および機能不明のorfGの二つの遺伝子カセットを保持しており、更にsul1の下流が一部欠損していた。その下流にあるorf513 hmはその相同性よりDNAの転位に關与するトランスポザゼをコードしていると推測され、また複数のクラス1インテグロンより報告されているorf341のプロトタイプであると考えられた。blaCMY-9およびその直近の塩基配列は*Aeromonas hydrophila* が生来保有するAmpC型β-ラクタマーゼであるCepHをコードするblaCMY-9およびその直近の塩基配列と高い相同性を示した。これらの結果より、インテグロンやトランスポゾン等を介する遺伝子組換えにより大腸菌がblaCMY-9を*Aeromonas* 属などの非病原性細菌から獲得した可能性が示唆された。インテグロンと構成発現型プラスミド性AmpC型β-ラクタマーゼの関連が示されたのはこれが初めてである。

- 073 臨床分離*Proteus mirabilis*の拡張型β-ラクタマーゼ産生株の分離状況調査と耐性機構の解析

黒川博史^{1,2)}・山田大輔¹⁾・若松 篤¹⁾
山田光男¹⁾・柴田尚宏²⁾・土井洋平²⁾
柴山恵吾²⁾・荒川宜親²⁾

¹⁾保健科学研究所細菌部耐性菌研究室

²⁾国立感染症研究所細菌・血液製剤部

近年、本邦においても、ESBL産生菌に対する注目が高まり、さまざまな報告が行われるようになった。その分離率は、我々の調査においては、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* で約1%程度であった。しかし、本年実施した、血液培養由来のβ-ラクタム薬耐性菌の解析(第12回日本臨床微生物学会総会報告)から、*P. mirabilis*のCTX-Mタイプβ-ラクタマーゼ産生株が多い(16株中に9株確認)ことが明らかとなった。今回、臨床分離*P. mirabilis*のβ-ラクタム薬耐性株の分離状況と耐性機構の解析を行ったので報告する。

材料・方法: 2001年2月に収集した臨床分離*P. mirabilis* 251株を調査対象とした。調査菌株の検出部位は、呼吸器系由来: 96株、尿路系由来: 129株、血液由来: 3株、その他: 23株である。耐性株として、CPDXのMICが $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ かつ、CVAの添加によってMICが低下する株を選別した。MIC

の測定は、日本化学療法学会標準法に基づき、微量液体希釈法で実施した。さらに、PCR法によって耐性遺伝子の検索を行い、接合伝達能などの実験も行った。

結果・考察：調査対象251株中に、耐性株として選別された株は、74株(29.5%)であった。その74株に対してのPCR法の結果、CTX-M-2タイプβ-ラクタマーゼが70株(27.9%)であった。その他、結果の詳細については総会において報告する。今後、*E. coli*、*K. pneumoniae*のみならず、*P. mirabilis*をはじめ、*Serratia marcescens*、*Enterobacter* sp.、*Citrobacter* sp.など、グラム陰性桿菌の広い菌種に対して、ESBL産生菌などの広域β-ラクタム薬耐性菌への注意を向け、細心の配慮の下で薬剤感受性検査などを行う必要がある。

074 埼玉県内で分離されたESBLsについて

075 気道内に常在するβ-ラクタマーゼ産生菌のindirect pathogenecityに関する検討

海江田哲^{1,2)}・矢野寿一^{1,2)}・沖津尚弘^{1,3)}
保坂美生¹⁾・岡本了一¹⁾・小林俊光³⁾
井上松久¹⁾

¹⁾北里大学医学部微生物学

²⁾長崎大学医学部耳鼻咽喉科学

³⁾東北大学大学院感覚器病態学講座耳鼻咽喉科学分野

目的：気道内に常在菌である*H. parainfluenzae* (*H. para*)と*M. catarrhalis* (*M. cat*)を用い、MICと臨床効果が乖離する一つの原因と思われるindirect pathogenecityに関し検討を行った。

方法：*S. pneumoniae* (*S. pn*)に対する各種β-ラクタム薬のMICを測定する際に、両菌の酵素を添加し、その影響を検討した。加えて、indirect pathogenと*S. pn*の混合培養系の各種β-ラクタム薬を接触させ、各薬剤の*S. pn*に対する殺菌力へのindirect pathogenの影響を検討した。

結果：*H. para*の産生する酵素の添加により、AMPC及びCCLの*S. pn*に対するMICが上昇したのに対し、*M. cat*の酵素の添加では、CCLだけでなくその他のセフェム系薬でもMICが上昇した。しかし、その為には相当量の酵素が必要であった。CVAとの合剤、FRPM、IPMでは十分量の酵素を添加しても抗菌力は良好であった。混合培養系における各薬剤の抗菌力に対しても同様に影響し、*M. cat*との混合培養では、AMPCさらにセフェム系薬の存在下でも*S. pn*の発育を認めたが、CVAとの合剤、FRPM及びIPMの殺菌力は良好であった。

考察：両菌は気道感染症において*S. pn*とともに検出される頻度の高い常在菌であり、特に*M. cat*はそのほとんどがβ-ラクタマーゼ産生株である。今回の検討より、これらの菌は各々の産生する酵素の基質特異性を反映した形で、indirect pathogenとして影響する可能性が示唆されたが、その為には相当の菌量が必要であることもわかった。従って、これらの菌が同時に検出された場合にはその菌量の把握が重要であると思われる。また、CVAとの合剤、FRPM及びIPMは酵素の影響を受けず、混合感染時においても有用であると思われる。

076 Cefotaxime分解型β-ラクタマーゼ(CTX-M-14)の基質特異性に関する検討

石井良和¹⁾・馬 霊²⁾・山口恵三¹⁾

¹⁾東邦大学医学部微生物学講座

²⁾台湾国国家衛生院

目的：腸内細菌科の菌種において、第三世代セフェム系抗菌薬に対する耐性因子の一つとしてToho-型あるいはCTX-M型と呼ばれている酵素の多くが見つかっている。これらの酵素は大きく2つのグループに分類される。一つ目のグループはToho-1やCTX-M-2をはじめとするもの、次はToho-2やCTX-M-1をはじめとするものである。DNA塩基配列を基に推察されたアミノ酸配列を比較することは容易であるが、詳細な酵素学的検討を行うことは困難である。今回は、後者のグループに属するCTX-M-14に対する酵素学的検討を行うことを目的として、台湾国国家衛生研究院との共同研究を実施した。

材料および方法：CTX-M-14を産生する*Klebsiella pneumoniae*からtotal DNAを抽出した。抽出したDNAを鋳型としてプロモーター部分を含むCTX-M-14の構造遺伝子の全長をPCR法で増幅した。増幅したCTX-M-14のフラグメントはダイレクトクローニングして発現系の構築に供した。CTX-M-14は、緩衝液としてMES (pH 5.5)を用いてUNO Qに結合させ、NaClのグラジエントで溶出させた。基質特異性は精製されたCTX-M 14を用いたUV法で測定した。

結果および考察：CTX-M-14は、nitorocefin, cephalothin, cephaloridine, penicillin Gおよびceftazidimeに対するkcat/Km値が夫々133, 70.5, 38.7, 22.9および20.3 (uM⁻¹s⁻¹)であり分解効率が高く、ceftazidime, aztreonam, cefoxitinおよびimipenemに対する分解効率は低かった。さらに、clavulanateはCTX-M-14に対する自殺基質として働いた。現在、CTX-M-14の基質特異性をToho-1のものと比較しており、併せて報告する。

研究協力者：アルバヒメナ、蕭梁基。

077 β-ラクタム系薬に対する耐性レベルの高いpbp2x+pbp2b変異株の遺伝子解析

小林玲子¹⁾・柴崎有美¹⁾・千葉菜穂子¹⁾
長谷川恵子¹⁾・生方公子²⁾・紺野昌俊³⁾

¹⁾明治製菓(株)薬品総合研究所

²⁾(財)微生物化学研究所

³⁾ペニシリン耐性肺炎球菌研究会

目的：市中感染症研究会によって3年間に収集された1,945株の肺炎球菌は、私達が構築した「PRSP遺伝子検出試薬」を用いてpbp遺伝子の解析がなされ、その精度は極めて高いことを報告してきた。しかし、pbp2x+2b遺伝子変異と判定されたにも関わらずPRSPと同一レベルの高いMICを示す株が僅かながら認められ、一般的なPISPが示すレベルのMICからは明らかに逸脱していた。この理由を遺伝子レベルで明らかにし、primerの精度を高くするため、当該菌株の各pbp遺伝子の解析を行った。

方法：対象とした7株はPCGに1~2μg/ml、CTXに1~2μg/mlのMICを示すpbp2x+2b変異株である。これらの株のpbp1a, 2x, 2b遺伝子上のトランスベプチダーゼ領域を定法に従って解析した。

結果と考察：7株中5株は、PBP1Aの機能発現上最も重要なpbp1a遺伝子上の保存性アミノ酸配列であるSTMK

がSSMKに置換されていた。これは1塩基の変異によって生じたものである。キット化された primer 試薬は、この新たな変異の隣までのオリゴヌクレオチドとなっていたため、1塩基の変異が識別できず、“*pbp 1a* は変異なし”と判定されたと考えられる。MIC レベルからは、これらの株も PRSP に識別される方が妥当であるので、「PRSP 遺伝子検出試薬」中の *pbp 1a* 用 primer を再度構築し直す必要があると判断された。残り2株においては、*pbp 1a* 遺伝子上には耐性に関わる変異は認められなかった。それらの株はと *pbp 2b* 遺伝子上に3アミノ酸 (WYT) の繰り返し挿入や KTG 周囲に既に報告されている変異とは異なる新たなアミノ酸置換が認められた。それらが耐性にどの程度の影響を及ぼしているかについては目下検討中である。

078 健常成人唾液中の ABPC 耐性 streptococci の検索および ABPC 耐性 *Streptococcus mitis* の *pbp* 遺伝子に関する検討

白井弘幸¹⁾・高尾亜由子²⁾・中山礼子¹⁾
佐々木文彦¹⁾・長島弘征¹⁾・前田伸子²⁾
石橋克禮¹⁾

¹⁾鶴見大学歯学部口腔外科学第2講座

²⁾鶴見大学歯学部口腔細菌学教室

目的: Oral streptococci のうち、近年、特に *Streptococcus mitis* とその近縁菌種で薬剤作用点である Penicillin-binding protein (PBPs) の変異による β -lactam 耐性が報告されている。Oral streptococci が内因感染により菌性感染症や感染性心内膜炎に関与していることはよく知られており、従って、口腔常在菌叢中の β -lactam 耐性菌は潜在的に本剤による治療が困難な感染症を引き起こす可能性がある。そこで、本研究では、健常成人の唾液中の β -lactam 耐性 streptococci の保菌率、存在割合を調べるとともに、さらに、*S. mitis* について *pbp* 遺伝子変異と β -lactam 耐性との関連性を検討した。

方法: 74名の健常成人唾液をMS寒天培地およびABPC 1 μ g/ml 含有MS寒天培地に塗抹し、生育コロニー数を測定した。分離した耐性菌株はMIC測定後、*sod A* 遺伝子の部分的 sequencing から菌種同定した。*S. mitis* については *pbp 2b*, *pbp 2x*, *pbp 1a* 遺伝子変異をPCRで推定し、sequencing を行って変異部位を確認した。

結果と考察: ABPC 1 μ g/ml でスクリーニングしたところ、耐性 streptococci の保菌率は約76% (74名中56名) であり、耐性株は菌数は少ないものの普遍的に常在菌叢に存在すると考えられた。*S. mitis* 耐性株に対するABPCやMICは0.5~8 μ m/mlで、これらの多くはCCLに対しても耐性 (MIC=32~>128 μ g/mlであった。また、*S. mitis* の *pbp 2b*, *2x*, *1a* 遺伝子の β -ラクタム剤耐性に関連の深いといわれる homology box 周辺について、DNA sequencing を行った結果、ABPC耐性株では全ての *pbp* 遺伝子でアミノ酸レベルの変異が推定された。一方、感受性株では各 *pbp* 遺伝子に、変異が全くないもの、*pbp 2x* 遺伝子単独の変異、あるいは *pbp 2b* の SSN box 直後と *pbp 2x* に変異がみられるものの3グループに分類された。以上より、*pbp* 遺伝子変異の重複が、 β -ラクタム剤耐性に深く関与している可能性が示唆された。

079 腸管出血性大腸菌がもつ薬剤耐性遺伝子

080 Stx 1 連続投与マウスの腎病変について

081 膀胱内異物留置ラットを用いた緑膿菌ウロセプシスモデル

黒坂勇一¹⁾・村上要一¹⁾・西田里織¹⁾
大谷 剛¹⁾・公文裕巳²⁾

¹⁾第一製薬(株)創薬第一研究所

²⁾岡山大学医学部泌尿器科学教室

目的: 私々は、膀胱内異物留置ラットを用いて、膀胱内異物上でのバイオフィーム形成を特徴とする緑膿菌の複雑性尿路感染症モデルを確立し、報告した¹⁾。今回、このモデルにおいて、免疫抑制と尿道口の一時的閉塞を組み合わせることにより、尿路由来の菌が血中に出現し、致死性的敗血症に移行するウロセプシスモデルを作出した。

方法: 尿路感染: Crj: CD (SD) IGS系(雌、7週齢)ラットに螺旋形に加工したポリエチレンチューブ (PT) を経尿道的に膀胱内に留置し、臨床由来の緑膿菌 910735 株を経尿道的に接種した。尿道口付近の常在菌の尿路への混入を防ぐ目的で、ABPC 含有水 (1 mg/ml) を感染前日を除きPT留置後から実験終了日まで給水した。免疫抑制: 感染3日後、サイクロフォスファミド (CY, 100 mg/kg) を腹腔内投与した。尿道口閉塞: CY投与3日後、尿道口を8時間閉塞 (クランプ) した。

結果: ①感染のみの処置では、緑膿菌は膀胱およびPTに限局して回収された。②このラットの尿道口をクランプした場合、上行性の菌の移行が認められ、腎からも接種菌が回収されたが、致死性的敗血症に移行した個体はごく少数であった。③さらに、クランプに加えてCY処理した場合には、上行性の腎内菌数の増加に伴って、経時的に肝、脾内および血中菌数の増加が認められ、全例が死に至った。病理組織学的には、重度の腎盂拡張を伴う出血性腎盂腎炎を呈し、CY処置により腎臓の実質壊死がより強く観察された。

考察: 尿路感染症を有する宿主において、防御機構に何らかの障害がある状態では、一時的であっても尿路が閉塞された場合、致死性的敗血症へ移行することが示された。本モデルは、臨床におけるウロセプシスのひとつの病態を反映しているものと推察された。

1) Microbiol. Immunol., 45(1), 9~15, 2001

会員外共同研究者: 石井千晶, 山村栄子, 遠藤浩

082 高酸素療法はレジオネラ肺炎を増悪する—発症病態におけるアポトーシスの関与—

083 [¹⁴C]-Clarithromycin の Color-autoradiography および皮下感染部位への移行について

山中一誠^{1,2)}・山地恵美子³⁾

¹⁾秋枝病院

²⁾日本歯科大学

³⁾日大健診センター

目的: Clarithromycin (CAM) は、抗菌活性ばかりでなく種々生物活性を有することが知られている。CAMの感染組織への移行性を検討すべく、局所感染モデルマウスを用いて、Color-autoradiography を作製した。

方法: ICR系SPF雄性マウス(4週齢)の背部皮下に菌

液 (*S. aureus* 3×10^6 CFU/ml) を浸み込ませた paper disc を埋め込み、術後、5日目空腹時に $[^{14}\text{C}]\text{-CAM}$ 3.7 MBq/20 mg/kg を経口投与した。投与後2時間、6時間、24時間及び72時間後にエーテル麻酔死させ、CMCにて包埋し、ドライアイス・アセトン中で凍結した。マイクロトームにより凍結切片 $30 \mu\text{m}$ を作製した。乾燥後、イメージングプレート (富士フィルム) に72時間露光し、BAS-2000型 BIO-IMAGI ANALYZER (富士フィルム) により、Color- autoradiogram を作製し、解析した。

結果: $[^{14}\text{C}]\text{-CAM}$ は、投与後2時間では、胃、小腸および盲腸に高い放射能分布が見られ、次いで肝臓、褐色脂肪、ハーダー氏腺に放射能分布が見られた。背部皮膚では、ペーパーディスクの位置が周囲の皮膚よりわずかに高い放射能分布が見られた。投与後6時間では、盲腸および大腸に高い放射能分布が見られた。次いで肝臓、ハーダー氏腺に放射能分布が見られ、ペーパーディスク周辺組織を含めて、背部皮膚にほとんど放射能分布は見られなかった。投与後24時間では、盲腸および大腸に放射能分布が見られるのみであり、投与後72時間では、有意なオートラジオグラフィ像を得ることは出来なかった。

考案: 背部皮下に感染巣を形成したマウスに対する $[^{14}\text{C}]\text{-CAM}$ 単独経口投与では、感染巣周辺への特異的な移行は見られなかった。

084 Cefazolin の滲出液中移行に関する基礎的検討

戸枝弘之¹⁾・小平 進¹⁾・宜保淳一¹⁾
藤田正信¹⁾・沖永功太¹⁾・川上小夜子²⁾
花谷勇治³⁾・小林寅喆⁴⁾

¹⁾帝京大学医学部外科

²⁾同 附属病院検査部

³⁾赤坂病院外科

⁴⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

目的: われわれは第49回日本化学療法学会において、ラット皮下感染ポーチの治療実験で、cefazolin (CEZ) の bolus 静注投与が点滴静注投与よりも優れた治療効果を示すことを報告した。治療効果の差が認められた理由として、投与方法による組織での薬物動態の違いが考えられ、今回は血中と滲出液中における CEZ の薬物動態について検討した。

方法: ウイスター系雄ラット6週齢を用い、ラットの後頸部皮下に空気5mlを注入し、皮下ポーチを作成した。翌日、*E. coli* ATCC 25922 の carboxymethyl cellulose 懸濁液、 3×10^6 ml を3ml注入した。CMC懸濁液注入の1時間後に、CEZを尾静脈より bolus 静注投与または1時間での点滴静注投与を行った。経時的に採血ポーチ内滲出液を採取し、血中、滲出液中の CEZ 濃度の測定を行った。

結果: 各治療群 (10 mg/kg IV, 10 mg/kg DIV, 20 mg/kg IV, 20 mg/kg DIV) の CEZ の血中最高濃度 (C_{\max}) は (42.0, 32.9, 115.9, 45.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、消失半減期 ($T_{1/2}$) は (1.6, 2.2, 1.3, 2.5 h)、濃度曲線下面積 (AUC) は (44.3, 50.6, 109.4, 86.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) であった。滲出液中の C_{\max} は (3.7, 2.1, 6.4, 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、 $T_{1/2}$ は (2.4, 4.2, 2.5, 4.2 h)、AUC は (1.0, 0, 5.6, 1.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) であった。使用した菌の MIC (2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 以上の濃度を維持した時間 (time above MIC) は血中では (2.8, 3.7, 2.9, 5.9 h)、滲出液中では (1.4, 0.1, 2.7, 1.8 h) であった。

結語: 滲出液中では time above MIC は IV 群の方が長く、これが治療効果の差につながったものと考えられた。

085 少量マクロライド療法による改善が認められず、呼吸不全にまで進行した副鼻腔気管支症候群症例の検討

086 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

呼吸器感染症分離菌調査研究会共同研究世話人
東京専売病院

1983年以來、毎年行ってきた本共同研究は今年で18年をむかえた。

方法: 2001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410例、514株が収集された。

成績: 呼吸器感染症の疾患別頻度は18年間、肺炎の比率は年々増加傾向にあり、2000年度は38%、慢性気管支炎は91年度頃よりほぼ30%と横這い、気管支拡張症は90年度より約10%前後で、2000年度は7.6%、DPBは年々減少してほぼ3%であった。

治療開始前の分離菌は肺炎が肺炎球菌29.6%、インフルエンザ菌21%、黄色ぶ菌11%、緑膿菌7%であり、慢性気管支炎では肺炎球菌、インフルエンザ菌が86年度より25%前後で1, 2位を占めていて、2000年度も同じであった。気管支拡張症はインフルエンザ菌、肺炎球菌と緑膿菌の分離頻度が高く1, 2, 3位をしめた。

ペニシリン耐性肺炎球菌は94年度から肺炎球菌の30%を超え、2000年度は38.4%で (MIC; 0, 1-1 mcg/ml の I が27.4%, ≥ 2 mcg/ml の R が11%)、MIC の最高は4 mcg/ml であった。エリスロマイシン耐性肺炎球菌は93年度から50%を、96年から60%を超え、2000年度は68.5%であった。(MIC; 1-2 mcg/1 ml の I が12.3%, ≥ 4 mcg/ml の R が56.2%で、全体の半数近くが ≥ 256 mcg/ml の高度耐性株)。インフルエンザ菌の ABPC 感受性は12年前に比べ、0.25 から1 mcg/ml の MIC の株が増加していた。

緑膿菌の PIP, CFS, CAZ, IPM 感受性は CFS の MIC₉₀ が2管低くなった以外、12年前と有意の変化は見られなかった。

087 肺癌合併呼吸器感染症に対するクリンダマイシンとイミペネム併用療法の検討

渡辺 彰¹⁾・貫和敏博¹⁾・本田芳宏²⁾
中井祐之²⁾・人見秀昭³⁾・穴沢予識⁴⁾
新妻一直⁵⁾・池田英樹⁶⁾・太田 隆⁷⁾
武田博明⁸⁾・柳瀬賢次⁹⁾・板橋 繁¹⁰⁾

¹⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

²⁾仙台厚生病院内科

³⁾東北厚生年金病院呼吸器科

⁴⁾武田総合病院呼吸器科

⁵⁾福島県立会津総合病院内科

⁶⁾公立置賜長井病院内科

⁷⁾太田西ノ内病院呼吸器科

⁸⁾済生会山形済生病院内科

⁹⁾聖隷三方原病院呼吸器科

¹⁰⁾塩竈市立病院呼吸器科

目的: 肺癌に併発する呼吸器感染症はその基礎疾患のため

重篤となりやすく肺癌患者の20~40%において感染症が直接の死因となるとされている。その治療には抗菌剤による単独あるいは併用療法が試みられてきたが、有効率は50~60%にとどまっている。そこで今回、嫌気性菌をカバーし良好な組織移行を有するクリンダマイシンと幅広いスペクトラムと強い抗菌力を有するイミペネムを併用し有効性、安全性を検討した。

対象及び方法: 症例集積期間を平成11年4月から平成13年4月までとし、対象患者は入院時、化学療法施行時、癌治療後経過観察中のいずれかの時期に呼吸器感染症を発症した入院肺癌患者で性別、年齢は問わないこととした。抗菌薬の投与方法は、イミペネムは1回500mgを1日2回、クリンダマイシンは1回600mgを1日2回投与とし、原則3日間以上の投与とした。主治医の判断で適宜必要日数投与し最長14日間とした。評価については、臨床効果と細菌学的効果を判定し、安全性は副作用および臨床検査値の推移をもとに判定した。有効性については臨床効果、副作用および臨床検査値異常の有無および重症度をもとに判定した。

結果: 症例集積期間中に23例で集積された。そのうち1例は基礎疾患の確定診断が得られず不適格例と判断し、1例は感染症状所見不明のため効果判定不能例とし安全性のみの評価としたため効果判定対象例は21例であった。効果判定対象例21例における臨床効果は、有効率15/21(71.4%)であった。また試験期間中における副作用発生例、臨床検査値異常例はなく有用性の判定では極めて有用6/21(28.6%)、有用9/21(42.9%)であり、有用以上は15/21(71.4%)であった。

考察: 肺癌合併呼吸器感染症に対しクリンダマイシンとイミペネムの併用療法は、過去の同疾患に対する治療法の報告と比較して同等以上の有用性であることが推察された。

088 市中肺炎症例の検討

中澤 靖¹⁾・佐藤文哉²⁾・堀野哲也²⁾
吉川晃司¹⁾・柴 孝也¹⁾・細谷龍男¹⁾
松本文夫²⁾

¹⁾東京慈恵会医科大学内科

²⁾神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

目的: 神奈川県衛生看護専門学校付属病院(以下当院)は都市部の地域開放型病院であり、一般開業医からの紹介をはじめ、多数の呼吸器感染症患者が入院する。肺炎の診断治療は主治医の経験に任されている部分が多い。しかし近年アメリカ感染症学会や日本呼吸器学会等で肺炎の治療と診断のガイドラインが発表されている。これらのことを踏まえ、当院における診療の一助とするために近年の当院の肺炎症例の診断と治療の現況について検討した。

方法: 1999年4月から2000年4月までに当院に入院した市中肺炎症例(全91症例)をアメリカ感染症学会(IDSA)呼吸器感染症治療ガイドラインに沿って重症度を分類し、死亡率を比較した。更にこの重症度分類を用いて初期治療の現状と治療効果について検討した。

結果: 当院での肺炎症例をIDSA呼吸器感染症のガイドラインに当てはめて検討したところ、重症度判定は死亡率や臨床効果と類似しており、入院の適応の目安となると考えられた。治療の内容はペニシリン系薬が第一選択とされている症例が多かったが、この重症度分類を用いて検討すると、重症でない症例にもカルバペネム系抗菌薬が投与されていた。

考察: IDSAの重症度分類は市中肺炎の診断と治療に有効であろう。この分類は検査データより計算されるものであるが、検討項目が多く複雑であり、より分かりやすい方法が望まれる。日本における肺炎の重症度分類とも比較検討して報

告したい。近年いくつか肺炎治療のガイドラインが発表されているが、その検討には重症度の分類が不可欠であり、重要と考え報告した。

089 市中肺炎治療に関する検討

尾地 優・小林 治・中川朋幸
河合 伸・後藤 元・小林宏行

杏林大学医学部第一内科

目的: 近年市中肺炎治療ガイドラインの制定など肺炎に対する抗菌療法の適正使用が重要視され、各医療施設において様々な検討がなされている。ここで今回、当院を受診した市中肺炎患者について一般外来と1.2次救急外来を受診した患者について実態を比較し特に抗菌治療の妥当性について検討した。

方法: 過去3年間に当院一般外来、1.2次外来を受診した市中肺炎患者約380例について、患者背景、原因微生物、重症度および使用抗菌剤等について分析した。

結果: 患者背景として男女比は一般外来男性62%女性32%、1.2次救急男性56%女性44%、平均年齢は一般外来63歳、1.2次救急72歳で一般外来が比較的年齢層が低い結果となった。基礎疾患を有する患者は一般外来で75%1.2次救急で80%と一般外来で低かったが、保有疾患は慢性呼吸器疾患、循環器疾患、糖尿病の順で多く1.2次救急とほぼ同様であった。重症度では一般外来で軽症29%中等症61%重症10%、1.2次救急では軽症10%中等症45%重症45%と1.2次救急でより重症度の高い結果となった。これら症例に対する初期抗菌療法は一般外来では軽症経口抗菌剤、中等症第二世代セフェム、重症カルバペネムの選択が多く、1.2次救急では軽症ペニシリン、中等症第二世代セフェム、重症カルバペネムの選択が多い結果となった。また一般外来での重症例では初期より広域抗菌剤が選択されていた。

結論: 1) 当院一般外来、1.2次救急外来における市中肺炎の特徴として基礎疾患保有頻度が高かった。2) 重症度では一般外来で軽症例が多く1.2次救急で重症例が多い結果であった。また初期抗菌療法においては、一般外来が1.2次救急に比較しよりガイドラインに即した結果であった。3) 生存率では一般外来で94%、1.2次救急での生存率87%と比較し高い生存率を認めた。以上より日勤帯である一般外来ではより多く検査、病態検討可能であり、適切な初期抗菌療法が行われ、生存率上昇に繋がっているものと考えた。

090 肺炎におけるLVFX 200mg 一日2回投与の経験

佐藤哲夫¹⁾・堀 誠治²⁾

¹⁾東京慈恵会医科大学呼吸器内科

²⁾同 薬理学

日本呼吸器学会が昨年出版した呼吸器感染症に関するガイドラインの「成人市中肺炎の基本的考え方」に述べられているように、市中肺炎は非定型肺炎群と細菌性肺炎群に分けることができ、その鑑別点が上げられている。細菌性肺炎群では一般細菌では肺炎球菌、インフルエンザ菌、*S. milleri*グループ、クレブジエラ、黄色ブドウ球菌などが多いが、起炎菌が検出できないことも多い。われわれは、比較的高齢者の、非定型肺炎の診断基準を合致しない外来肺炎患者に、LVFXを1回200mg 1日2回投与することを試み、好結果を得た症例を経験したので、服薬コンプライアンスの面からも有用と考え報告する。今回投与した患者は平均74.5歳で男性3名女性1名である。来院時の白血球数は平均10,450で一週後は6,675/mm³、CRPは来院時の平均10.5から1.3mg/dl

へ低下した。また平均して投与3日で解熱が見られ、胸部レントゲン所見でもコンソリデーションの改善がみられた。LVFXを始め、フルオロキノロンは日本では、肺炎球菌をターゲットしては推奨されていない。しかし、LVFX 200 mgを1日2回投与することによりAUC/MIC₉₀値は35程度上昇する。これにより肺炎球菌に対して有効であるとされるAUC/MUC₉₀値25を十分クリアーすることができる。とくに副作用もなく、本投与法は肺炎球菌肺炎を含めたエンピリックセラピーに有効であると考えられた。

091 2000年から2001年の北海道における小児呼吸器感染症の起炎病原微生物の疫学的調査

092 小児急性上気道感染症患者鼻咽腔からの分離菌の頻度と薬剤耐性株の検出(一次医療機関と大学病院でのデータの比較)

平尾準一¹⁾・浅井秀実²⁾・安藤 保³⁾
石川 仁⁴⁾・櫻井賢司⁵⁾・福田哲夫⁶⁾
森島直哉⁷⁾・吉原光恵⁸⁾・山田裕美¹⁾
吉原重美¹⁾・有阪 治¹⁾

- ¹⁾ 獨協医科大学小児科
- ²⁾ 浅井こどもクリニック
- ³⁾ あんどこどもクリニック
- ⁴⁾ 石川医院
- ⁵⁾ 桜井こどもクリニック
- ⁶⁾ 福田こどもクリニック
- ⁷⁾ 森島小児科
- ⁸⁾ 吉原医院

目的: 小児科領域における上気道感染症患者から検出される *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の薬剤耐性化については多くの報告がある。今回私達は、大学病院と診療所での分離菌の頻度と薬剤耐性株の検出率の差異を知ることを目的に研究を行った。

材料及び方法: 2000年11月から2000年3月に急性上気道感染症に罹患して獨協医大病院小児科及び栃木県内の6つの小児科診療所を受診し、2週間以内に抗生物質が投与されていない患者(0~10歳)を対象とした。検体は鼻咽腔より採取して輸送用培地に保存し、直ちにビーエムエル総合研究所に送付して、同所で培養、同定、薬剤感受性検査を行った。方法は、5%炭酸ガス存在下にて培養し、分離菌は従来法で同定した。薬剤耐性は、化学療法学会標準法に従ってマイクロプロス法で測定し、NCCLSの基準に従い判定した。

結果: 大学病院群121例、診療所群230例の計351症例で分離菌が検出された。分離された886株(大学病院341株、診療所545株)について解析した。両群とも大半は軽症から中等症の咽頭炎であった。分離菌の頻度は両群に差は認められず、*Moraxella catarrhalis* 22%, *S. pneumoniae* 15%, *H. influenzae* 12%であった。耐性菌の割合も両群に差はなく、*S. pneumoniae* はPSSP 67%, PISP 32%, PRSP 1%であった。*H. influenzae* は、BLNAS 91%, BLNAR 7%, BL産生2%であった。主要分離菌の分離パターンは、大学病院群の69%が複数分離であったのに比し、診療所群では46%であった。

考察: 今回の調査では、大学病院と診療所を受診した小児の急性上気道感染症患者の鼻咽腔から検出された主要分離菌とその耐性菌の検出頻度には差がなく、耐性菌の検出頻度も

それほど高くなかった。なお、大学病院群では、複数菌が分離される例が多かった。この原因としては、大学病院群では基礎疾患を持っている患者が多かったためと推察された。

093 抗菌薬が小児気管支喘息の重症度に及ぼす影響

094 埼玉医科大学付属病院における抗酸菌培養陽性患者の現状

095 結核による肝門部リンパ節腫脹の4例

096 複雑性尿路感染症患者からの分離菌に対するニューキノロン薬の感受性の変化

青木圭司¹⁾・鈴木恵三¹⁾・宮川真三郎²⁾
田中利幸²⁾・石川清仁²⁾・堀場優樹²⁾
星長清隆²⁾・名出頼男²⁾・柳岡正範³⁾
置塩則彦³⁾・加藤 忍⁴⁾

- ¹⁾ 伊豆赤十字病院泌尿器科
- ²⁾ 藤田保健衛生大学病院泌尿器科
- ³⁾ 静岡赤十字病院泌尿器科
- ⁴⁾ 福生病院泌尿器科

目的: 複雑性尿路感染症(cUTI)から分離した細菌のニューキノロン薬に対する感受性を8~9年前と今日で比較検討した。

方法: 1. 分離菌はcUTIから分離されたもので、時期は8~9年前(1992年3月から1993年8月)と今日(2000年12月から2001年5月)である。2. 被験薬剤はCPFX, OFLX, TFLXの3剤である。3. MIC測定は日本化学療法学会標準法に基づき、MICを測定しMIC₅₀, MIC₉₀を算出した。

成績: *E. coli* に対するMIC₉₀(CPFX, OFLX, TFLX)は92~93年(n=18)はそれぞれCPFX \leq 0.025 μ g/ml, OFLX 0.39 μ g/ml, TFLX 0.1 μ g/ml, 00~01年(n=10)はそれぞれCPFX 12.5 μ g/ml, OFLX 12.5 μ g/ml, TFLX 25 μ g/mlであった。*E. coli* と *P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌(GNR)全体のMIC₉₀は、92~93年(n=24)はそれぞれCPFX 12.5 μ g/ml, OFLX 25 μ g/ml, TFLX 25 μ g/ml, 00~01年(n=10)はそれぞれ、CPFX 1.56 μ g/ml, OFLX 3.13 μ g/ml, TFLX >25 μ g/ml, であった。*E. faecalis* では、MIC₉₀は92~93年(n=11)はそれぞれCPFX 25 μ g/ml, OFLX >100 μ g/ml, TFLX >25 μ g/ml, 00~01年(n=6)はそれぞれCPFX 50 μ g/ml, OFLX 100 μ g/ml, TFLX >25 μ g/mlであった。CNSでは、MIC₅₀で見ると、92~93年(n=13)はそれぞれCPFX 0.78 μ g/ml, OFLX 1.56 μ g/ml, TFLX 0.39 μ g/ml, 00~01年(n=8)はそれぞれCPFX 0.1 μ g/ml, OFLX 0.39 μ g/ml, TFLX 0.05 μ g/mlであった。

結論: 1. 約8~9年前と比べるとニューキノロン薬に対する *E. coli* の感受性は5~9管劣る傾向が見られた。また、 \geq 1.56 μ g/mlのMICを示す株が *E. coli* のうちおよそ30%認められた。2. GNR全般ではニューキノロン薬に対する感受性に余り大きな変化は見られないか、やや感受性側に移行していた。3. 従ってGNRのうち耐性化傾向の認められる菌種は *E. coli* が主になると思われる。4. *E. faecalis* のニューキノロン薬に対する感受性はほとんど変化が見られなかつ

た。5. CNSは最近分離された菌種の感受性のほうがMIC₅₀が優る結果であった。

097 泌尿器科領域における腹腔鏡下手術時の予防抗菌薬投与方法に関する検討

清水俊明・国島康晴・高橋 聡
堀田 裕・塚本泰司

札幌医科大学医学部泌尿器科

目的: 2000年8月より我々はcleanな条件下での開腹手術時の予防抗菌薬投与方法として、手術直前から投与を開始する術中単回投与、または手術直前から投与を開始し3時間を超えた場合に追加投与する術中投与とし、術後は抗菌薬投与をしないという方法を基本にしている。腹腔鏡下手術に対しても同様であるが、泌尿器科領域において、腹腔鏡下手術でのSurgical site infection (SSI)に関する検討は少ない。今回、cleanな条件下での腹腔鏡下手術時のSSIを検討することにより、前述の予防抗菌薬投与方法が妥当であるかを検討した。

対象と方法: 1995年11月から2001年9月までに当科で施行したLaparoscopic adrenalectomy (LA)群44例および、Hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy (以下HALN群)16例を対象とし、retrospectiveに検討した。SSIは米国CDCにより提唱されている定義で判定した。

結果: LA群中SSIは5例(11.4%)で認められたが全てsuperficialであり、その中で術中単回及び術中のみ抗菌薬が投与された14例では1例(7.1%)であった。HALN群では全例SSIの発症は認めなかった。SSIの発生率は術中単回及び術中のみ投与した症例と術後継続投与した症例で差を認めなかった。

考察: cleanな条件下での腹腔鏡下手術ではSSIの発生頻度は低いと考えられる。今回の検討ではLA群でSSIの発生率が11.4%はやや高かったが、重篤なものはなく、不必要な抗菌薬の投与をさけるためにも術中のみ予防抗菌薬投与で十分と考えられた。

098 子宮内膜症性嚢胞に合併した骨盤内腫瘍の検討

099 臨床材料より分離した淋菌の薬剤検査報告

100 関東地区の男性および女性咽頭より分離したNeisseria gonorrhoeaeの疫学的検討

101 近年分離された主要腸管病原菌の各種抗菌薬感受性に関する検討

松崎 薫¹⁾・小山英明¹⁾・金山明子¹⁾
西山貴子¹⁾・長谷川美幸¹⁾・小林寅詰¹⁾
西園寺克²⁾

¹⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

²⁾防衛医科大学校病院検査部

我が国における腸管感染症主要起炎菌であるVibrio parahaemolyticusおよび各種Salmonellaの最近の分離株と過去(1997~1999)に分離された菌株について各種抗菌薬感受性を測定し、耐性菌の分離状況について検討した。

試験菌株は腸管感染症が疑われた患者より分離されたGroup O9 Salmonella 61株(2001年31株, 1997年30株), その他血清型Salmonella 167株(2001年76株, 2000年48株, 1997年82株), V. parahaemolyticus 85株(2001年87株, 2000年35株, 97~99年22株)である。MICの測定はNCCLS, M100-S11, 2001に準じた微量液体希釈法で、腸管感染症に適応があるABPC, DOXY, FOM, LVFX, SPFX, STに6薬剤について実施した。

その結果、V. parahaemolyticusにおいてはABPC耐性株が経年的に増加し、2001年の耐性率は約30%であった。Salmonellaにおいては両群ともに1997年分離株に比べ2000年以降の分離株に対し各種抗菌薬全般に若干MIC値が高くなっていった。2剤以上耐性を示すGroup O9 Salmonellaは1997年には全く存在しなかったが2001年には5株存在し、そのうち1株は3剤耐性であった。その他Salmonellaにおいては1997年株に比べ2000~2001年株はABPCおよびSTに耐性を示す株が5株と多く存在した。今回用いた試験菌株全てにLVFX, SPFXのニューキノロン耐性株は全く存在しなかった。

102 Salmonella. Typhimurium DT 104の検出状況とPFGE法による疫学解析

103 当院で経験した腸チフス、パラチフス5例の検討

104 腸管出血性大腸菌O26:H11感染マウスへのミルク投与の効果

105 糞便からのDNA抽出法を用いたVT産生遺伝子検出の検討

河村 亨¹⁾・橋北義一¹⁾・岸 悦子¹⁾
板橋 明¹⁾・山口敏行²⁾・前崎繁文²⁾
岡 陽子²⁾・龍波慎介²⁾・別所正美²⁾

¹⁾埼玉医科大学附属病院細菌検査室

²⁾埼玉医科大学第一内科

はじめに: Vero毒素を産生する腸管出血性大腸菌は、HUS等の合併症を引き起こす場合があり、糞便検査においても特に迅速性を必要とする検査である。そこで今回我々は、糞便からのVero毒素遺伝子の抽出にQIAamp DNA Stool Mini Kit (QIAGEN) [以下QIAamp Kit], その後のPCRにOne Shot PCR Screening Kit (TaKaRa)を用いて検討を行ったので報告する。

方法: 1) 非特異的反応の検討: 培地成分及びVero毒素産生O-157以外の毒素産生菌、O-26 (Vero毒素1産生), S. sonnei, S. flexneri, S. dysenteriae, S. boydii, V. choleraeを用いてPCR法における非特異的反応の有無を検討した。2) QIAamp Kitを用いた糞便からのDNA抽出の検討: QIAamp Kitのプロトコールに従い、DNA抽出を行ったものと、抽出操作をしていないものと比較検討した。3) 直接接種とBHIによる前培養(前培養法)の比較検討: QIAamp KitにおけるDNA抽出を直接接種とBHIで3時間前培養した方法で比較検討した。

結果: 1) Vero毒素産生O-157及びO-26は培地成分に関係なく良好な結果であった。また、その他の菌による非特異的反応は認められなかった。2) DNA抽出操作を行ったものは10⁶cfu/mlまで検出可能であったが、抽出操作を行っていないものはPCR反応が阻害されていた。3) 前培養法で

は 10^3 cfu/mlまで検出可能であったが、直接接種においては 10^5 cfu/mlまでであった。

考察: 現在, Vero 毒素の証明にはラテックス凝集反応を用いた方法が一般的であるが結果報告までに最低2日は必要であり緊急対応が求められる外来診療の要望に答えているとはいえない。今後, PCR法を用いた迅速検査を導入するにあたり今回は主に基礎的な検討を中心に行ったが, 学会当日では陽性検体を用いた検討結果も報告した。

106 肝硬変に合併した突発性細菌性腹膜炎の検討

107 *Klebsiella Pneumoniae* による肝膿瘍と上顎洞炎が同時に見られた1例

108 アトピー性皮膚炎患者血清中の黄色ブドウ球菌に対する抗体の変動と細胞表面との関係

109 linezolid のヒト好中球機能に及ぼす影響

斧 康雄¹⁾・松本かおる¹⁾・村井圭子¹⁾
 伊藤 匡¹⁾・丹生 茂¹⁾・村山琮明¹⁾
 池田達夫¹⁾・山岡利守²⁾・島本祐子²⁾
 小洪陽司²⁾・杉山 肇²⁾・宮下 琢²⁾
 西谷 肇²⁾・国井乙彦²⁾

¹⁾帝京大学医学部微生物学講座

²⁾同 内科

目的: VRE および MRSA 治療薬の好中球機能に及ぼす影響を *in vitro* で検討した。

方法: 活性酸素の測定は健常成人の末梢血より得た好中球浮遊液 (5×10^5 cells/ml) に linezolid (LZD), vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC), arbekacin (ABK), sulfamethoxazole (SMZ), trimethoprim (TMP) を 0.1~50 μ g/ml の濃度で添加し, ルミノール存在下に 37°C で 60 分間保温後, zymosan, fMLP で刺激して 20 分間の化学発光 CL を測定した。好中球遊走能の測定は, 48 穴マイクロモタキシス・チャンバー (Neuro Probe) に好中球浮遊液 (1×10^6 cells/ml) と上記薬剤を種々の濃度で添加し, fMLP および IL-8 を遊走因子として 37°C で 90 分間反応させた。反応後, メンブランフィルターを通過した細胞を光学顕微鏡を用いて数え, 5 視野あたりの遊走好中球数で遊走能を評価した。好中球の貪食能は顕微鏡下でルミスフェア粒子の貪食率で評価した。

結果: 好中球を LZD, VCM, TEIC, ABK の種々の濃度で 60 分間接触させた後に fMLP や zymosan で刺激しても, 今回検討した濃度において好中球の活性酸素産生能に有意な影響は見られなかった。また, 貪食能や遊走能も有意な影響はみられなかった。一方, SMZ や TMP は好中球機能を *in vitro* で抑制した。

結論: LZD および現在使用されている ST 合剤を除く抗 MRSA 薬はヒト好中球機能に影響を与えないことが示唆された。

110 化学療法中、腸穿孔をきたし小腸 90% 切除して救命し得た急性骨髄性白血病の一例

名取一彦¹⁾・加藤元浩²⁾・倉石安庸¹⁾

¹⁾東邦大学医学部附属大森病院第一内科

²⁾かとう医院

緒言: 化学療法中イレウスを呈しイレウス管にて対処中腸穿孔を認めた小腸 90% 切除し救命し得た急性骨髄性白血病 (AML) M2 の症例を経験したので報告する。

症例: 症例は 26 歳男性。AML/M2 の診断にて化学療法施行され寛解を得て今回強化療法目的で入院, High dose Ara-C+Mitoxantron 療法施行。骨髄抑制期管理中にイレウスとなりイレウス管挿入し治療中突然の腹痛・ショックを呈し精査の結果消化管穿孔が判明し緊急手術となった。小腸 90% 切除した。

考察: イレウスの原因を granulocytic sarcoma と想定したが小腸広範に認めた索状物は血栓により編成した正常組織であり血栓症であった。原因として化学療法による凝固系の異常, 原疾患による影響等が考えられる。また本症例は短腸症候群であり一時高カロリー輸液で栄養されるも現在は経口摂取可能である。

111 間質性肺炎様陰影を呈したプラチナ製剤と Paclitaxel の併用が著効を奏した肺腺癌の一例

村上 亨・河合 伸

後藤 元・小林宏行

杏林大学第 1 内科

近年, 非小細胞肺癌 (NSCLS) に対する新規抗癌剤の臨床使用成績データの集積が進み, より多くの選択肢の中から治療戦略を組み立てることが可能となったが, 現段階では治療成績の大幅な改善は認められていない。今回, 我々は stage IV の進行肺腺癌においてプラチナ製剤と Paclitaxel の併用が一時的には著効を奏した一例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

症例は 63 歳, 男性。持続する咳嗽と喀痰を主訴に来院。精査にて T4N3M1 の進行肺腺癌と診断した。治療は化学療法を選択したが, 1 クール目は Cisplatin (CDDP) と Paclitaxel (TXL) の併用を行い, grade 3 の悪心を認めたため, regimen を Carboplatin (CBDCA) と TXL の併用に変更し合計 3 クール施行した。自覚症状は軽快し, 画像所見においても治療前に見られた両側全肺野に広がるスリガラス状陰影を主体とした陰影は完全に消失した。悪心などの消化器症状あるいは血液毒性などを grade 2~4 で認めたが, 画像上, 腫脹が消失し complete remission (CR) と判断された。

今回の regimen は, 2000 年の ASCO 総会において評価されており, Stage III/IV の NSCLC を対象に CDDP+TXL, Gemcitabin (GEM)+CDDP, Docetaxel (DOC)+CDDP, CBDCA+TXL が比較検討された。結果, CDDP+TXL で最も奏効率が高かったものの, 生存期間中央値 (MST) や 1 年生存率は 4 群間でほぼ同等の結果を示し, grade 4~5 の重篤な毒性は CBDCA+TXL が最も少なかったことが報告され, 我々の症例においても同様の傾向が認められた。

しかし, その後の経過観察中, 肺癌の再燃を認め, 同 regimen を 2 クール追加し, Vinorelbine (VNR)+GEM にて化学療法を継続中であるが改善は得られていない。この原因として薬剤に対する耐性機序の研究が今後の重要な課題と考えられた。

112 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症に対する peplomycin の効果について

山崎浩史・青木隆幸・太田嘉英
唐木田一成・森 裕介・中戸川倫子
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浸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月より現在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26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た症例が報告されていた。当科においても、口腔扁平上皮癌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12症例について検討を行った(第47回日本化学療法学会東日本支部総会において中間報告を行った)。

結果: Peplomycinの投与終了後1~5日で、血清カルシウム値は、有意に低下したが、血清カルシウム値を正常化できた症例は認めなかった。現在、作用機序に関して、腫瘍マーカー、骨代謝マーカーとの関連について検討を行っている。

113 5FU 間歇投与による抗腫瘍効果の解析

藤田正信¹⁾・小平 進¹⁾・宜保淳一¹⁾
戸枝弘之¹⁾・沖永功太¹⁾・花谷勇治²⁾

¹⁾帝京大学医学部外科

²⁾赤坂病院外科

目的: 5FUの投与方法として臨床では副作用の少ない持続点滴静注法が多く用いられているが、その一方で様々な投与方法が提案されている。そこでヒト結腸癌株を用い、最も効果的な5FUの投与方法についての実験と検討を行った。

方法: 1) ノードマウスの皮下に移植した腫瘍に対し5FUの腹腔内投与を行い低用量連日投与と高用量間歇投与群との間に腫瘍の成長に差が見られるかどうかを調べた。具体的には、ヒト結腸癌株(Exp 388)をノードマウスに移植し、5FU 50 mg/kg 週1回腹腔内投与群と10 mg/kg 週5回投与群および対照群とにわけて腫瘍の生育度を計測した。2) CD-DST法(コラーゲンゲル包埋培養による薬剤感受性試験)を用いて5FUの濃度と接触時間を変えた組み合わせにより、コラーゲンゲル内の腫瘍細胞の増殖の違いをコンピューターの画像解析によって検証した。

結果: 1) ノードマウスへの投与では明らかに50 mg/kg 週1回投与群(間歇投与群)により大きな腫瘍増殖抑制効果を見た。2) CD-DSTでは本腫瘍に対する5FUの効果は薬剤濃度、薬剤接触時間のいずれにも同程度に依存していた。

114 乳癌に対する Docetaxel (Taxotere, TXT) と Adriamycin (ADM) 併用の術前化学療法 (neo-adjuvant chemotherapy)

平野明夫・宇野真二・杉山勝紀
薄井紀子・小林 直・小林正之

東京慈恵会医科大学附属病院血液・腫瘍内科

目的: Docetaxel (Taxotere, TXT), Adriamycin (ADM) 併用化学療法は進行再発乳癌に対し高い奏効率を示し標準的治療法として確立されている。今回我々は本併用療法を術前化学療法 (neo-adjuvant chemotherapy) として用い、抗腫瘍効果、組織学的効果を検討し、併せて術前治療として術式、手術成績にどのように寄与するか検討した。

方法: 投与方法は当科における進行再発乳癌症例に対する用量設定試験の結果より、TXT 60 mg/m², ADM 50 mg/m²の静注の3週毎とし、臨床的に縮小効果が認められた症例に対して計6コース投与後に手術を施行するものとし、効果の認められない症例には速やかに手術を施行した。

結果: 遠隔移植を有しない根治手術が可能な乳癌14例に対して本併用療法を施行した。14例の年齢中央値は52歳(38~70歳)。臨床病期はII Bが1例、III Aが9例、III Bが4例で13例が6コースを完遂し手術が施行された。臨床病期のDown Stagingが10例に得られ、うち3例には乳房温存手術が可能となった。14例の抗腫瘍効果はCR 2例、PR 9例、NC 3例、奏効率79% (11/14)であり、組織学的効果Grade 3の著効が2例に認められた。本併用療法の主たる有害事象は白血球減少と消化器毒性であったが臨床的に管理可能であり2コース以降は外来投与が可能であった。本併用療法は術前化学療法としても高い奏効率を示し、6コースの完遂率も高くDown Stagingが高率に得られる乳房温存手術の適応拡大にも寄与しうる有効な治療法と考えられた。今後もさらに症例を追加し遠隔成績も含めて検討すべきと考えられた。

115 乳癌術前化学療法症例における CD-DST 法による臨床効果予測

相羽恵介・水沼信之・堀越 昇
癌研究会癌化学療法センター臨床部

目的: 乳癌症例からの腫瘍組織を用いてCD-DST法による制癌剤感受性試験を施行し、臨床効果との相関を評価した。

方法: 術前化学療法を施行した乳癌症例52例から、術前にICを得て腫瘍組織を採取した。制癌剤感受性試験は、CD-DST法により評価した。臨床で使用した1薬剤でも*in vitro*でT/Cが50%以下を示した場合感受性、それ以外を非感受性とした。術前化学療法は、CAF療法等を効果が得られるまで2~5サイクル施行した。

結果: 乳癌症例52例の内、CD-DST法にて*in vitro*の評価が可能であった症例は23例であった。この23例の背景は、女性23例、年齢の中央値50歳(31~67)、臨床病期: 2例, b: 13例, : 8例、組織型 scirrhus 11例, solid tub 9例, pap tub 3例、炎症性13例、閉経状態 pre 12例, peri 1例, post 10例、エストロゲンレセプター陽性7例、陰性14例、不明2例、であった。術前化学療法による原発巣の臨床効果は、PR 13例、NC 10例で奏効率は56.5%であった。一方CD-DST法では、22例で臨床成績との比較が可能であった。CD-DST法にて感受性と判断されたのは8例であり、その感受性率は36.4% (8/22)であった。臨床での原発巣の縮小率と*in vitro*でのT/C (%)に相関は認められなかった。臨床成績とCD-DST法の成績との相関は、true positive 50% (6/12), true positive 77.8%, (7/9), false

positive 22.2% (2/9), false negative 50% (6/12) であった。

まとめ: CD-DST法を施行し、臨床効果も評価し得た乳癌22例において、true positive 50.0%, true negative 77.8%が得られ、従来の感受性試験と同等の結果が得られた。

研究協力者: 柴田はるみ, 高橋俊二, 伊藤良則, 畠 清彦。

116 VREによる内因性感染症発症機序と治療薬

宮崎修一・藤川利彦・小林寅詰
古谷信彦・舘田一博・山口恵三
東邦大学医学部微生物学教室

目的: 最近, vancomycin-resistant enterococci (VRE) の分離頻度が欧米で急増している。我が国でも VRE の臨床材料からの分離例が報告されており, この VRE 感染症に対する対策を備えておく必要がある。これを目的に, 特に欧米で問題となっている菌血症の発症機序の解明と治療法について検討を加えた。

材料と方法: 菌血症由来の VRE 菌株を用い, BHI broth で一夜培養後, 遠心集菌した。この菌を所定の濃度に生理食塩液で懸濁し, その 0.2 ml を予め処置したマウスに経口投与した。マウスは感染 3 日前に 250 mg/kg のエンドキサン投与と metronidazole, kanamycin, vancomycin をそれぞれ 100 mg/kg を 1 日 1 回, 3 日間投与されている。VRE 発症機序の検討において, 腸間膜リンパ節, 脾臓, 肝臓から菌検索および腸管内の菌叢の変動についても検討を加えた。抗菌薬の投与は感染 6 時間後より linezolid と vancomycin をそれぞれ 25 mg/kg を 1 日 2 回, 3 日間皮下投与した。治療効果はマウスの生存率で評価した。

結果および考察: 3 種類の抗菌率を併用投与することにより腸管内常在菌は明らかに減少した。このような環境の腸管内に VRE を経口投与した結果, 無処理のマウスの腸管内に VRE を投与した場合と異なり感染後検討した各種臓器から接種した VRE が検出されるようになった。また, 菌数的には少ないものの VRE の検出される検体の多くから *E. coli* が検出された。この成績は VRE による内因性感染発症には *E. coli* との複数菌感染症を起こしている可能性が高いことを示している。この内因性感染モデルにおいて, linezolid 投与群マウスの死亡率が明らかに減少し, linezolid は VRE 感染症に有効な治療薬の 1 つと考えられる。

117 小児化膿性髄膜炎由来・インフルエンザ菌の耐性遺伝子解析と患者背景因子

生方公子¹⁾・千葉菜穂子²⁾・長谷川恵子²⁾
小林玲子²⁾・柴崎有美²⁾・野々山勝人³⁾
砂川慶介³⁾

¹⁾(財)微生物化学研究所

²⁾明治製菓(株)薬品総合研究所

³⁾北里大学医学部感染症学講座

目的: β -lactamase 非産生 ABPC 耐性菌 (Low-BLNAR と BLNAR) が急速に増加しているが, これらの耐性菌が小児化膿性髄膜炎例からも分離され始めたことを私達は本年春の年学会総会にて発表した。その後収集された菌株も含め, 耐性遺伝子解析, 注射用 β -lactam 系薬の抗菌力, 患者背景因子について解析したので報告する。

方法: 「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班(参加; 179 病院の細菌検査室)」が昨年 11 月~本年 7 月に送付を受けた 150 株のインフルエンザ菌を対象とした。 β -lactam 系薬耐性遺伝子は TME-1 (β -lactamase) と 2 つの異なるタ

イプの PBP 3 遺伝子 (*ftsI*) 変異を PCR で検索した。莢膜 type b と P 6 蛋白も併せて検索した。症例の背景因子はアンケート用紙を作成し, 後日各施設の担当医より任意に報告を受けた。回答をいただいたのは 50 症例である。

成績・結論: 解析されたインフルエンザ菌 150 株の内訳は, ABPC 感性菌 (BLNAS) が 53 株, TEM-1 産生株が 33 株, Low-BLNAR が 47 株, BLNAR が 8 株, TEM-1+Low-BLNAR が 8 株, TEM-1+BLNAR が 1 株であった。血清型は全て type b であった。BLNAR に対する注射用 β -lactam 系薬の抗菌力は PIPC が最も優れ, 次いで CTRX, MEPM, CTX, PAMP, IPM, ABPC, CZOP, CTM の順であった。年齢は 1 歳台が多く, 次いで 7~12 ケ月, 2~4 歳の順で 5 歳以上の発症例は殆どみられなかった。入院直前の主症状は 38℃ 以上の有熱, 嘔吐, 痙攣, 意識障害, 頸部硬直, 顔色不良, 傾眠傾向の順であった。半数例がこれらの症状出現後翌日に入院となっていた。アンケートの記載によれば, 50 例中 6 例に DIC が認められ, その他に WBC や CRP の低い例がかなり認められたことが注目される。

118 ペニシリン耐性肺炎球菌による難治性中耳炎の治療の現況

留守卓也¹⁾・工藤典代¹⁾・中村 明²⁾

¹⁾千葉県こども病院耳鼻咽喉科

²⁾同 感染症科

はじめに: 1990 年代より急増したペニシリン耐性肺炎球菌 (以下 PRSP) により急性中耳炎の病態が重症・遷延化し, 入院を要するような難治性中耳炎症例が増加している。当科で 2000 年 1 月より 2001 年 6 月までの間に耳漏および鼻汁から検出された肺炎球菌に対する抗菌薬の MIC と, PRSP が分離同定された 12 例の難治性中耳炎症例について若干の考察を加え報告した。

抗菌剤の MIC: 2000 年度に耳漏 (鼓膜切開排膿液を含む) から検出された肺炎球菌 13 検体中, PRSP (NCCLS 勧告に基づく) 検出率は 23.2% (3 検体), 一方鼻汁から検出された 36 検体中 PRSP 検出率は 11.1% (4 検体) であった。感受性が良好といわれる CDTR の MIC は PISP の 76.7% (30 検体中 23 検体) が, PRSP では全例が 0.5 μ g/ml 以上であった。PAMP/BP の MIC は全例 0.13 μ g/ml 以下であった。

治療: 当院では入院の上, 複数回の鼓膜切開による排膿と耳処置を行った上で PAMP/BP を中心とした化学療法を行い, 良好な治療成績を認めている。PRSP による難治性中耳炎 12 症例のうち 2 症例は急性乳様突起炎を合併しており, 骨膜下腫瘍切開排膿術を施行した。血中 IgG 2 分画を測定した 8 症例中 3 症例に分画の低下を認めた。

結語: PRSP による難治性中耳炎に対しては, 鼓膜切開・鼻処置などの排膿手段を併用すれば, 現況ではまだ PAMP/BP による化学療法が有効である。しかし PISP に有効とされていた CDTR に対する耐性化も懸念され, MIC 測定や耳所見による効果判定に基づいた, 場合により早期からの入院治療など, 適切かつ柔軟な治療計画策定が重要だと思われる。

119 緑膿菌・MRSA 同時排菌を認めた呼吸器疾患患者の緑膿菌耐性化に関する検討

120 血液悪性疾患に合併したアスペルギルス肺炎 15 例の検討