

口腔細菌に及ぼす Tea Tree Oil の影響 —TTO の歯科応用 (10) —

北海道医療大学 歯学部 口腔生物学系 微生物学分野

○藤田真理, 宮川博史, 鎌口有秀, 中澤 太

【目的】 Tea Tree Oil (TTO) ならびに Lemon scented Tea Tree Oil (LS-TTO) は, 優れた芳香作用の他, 創傷治癒・抗菌作用を有する天然精油である。本研究では, TTO/LS-TTO の口腔感染症関連細菌種への抗菌効果, 口腔バイオフィーム形成ならびにヒト歯肉線維芽細胞への影響について報告する。**【方法】** 口腔感染症関連細菌種として *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *Porphyromonas gingivalis* ならびに *Fusobacterium nucleatum* を対象とした。抗菌効果は, 可溶化した TTO (sTTO) ならびに LS-TTO (sLS-TTO) による各菌種の 5 分間処理で評価し, 加えて最小発育阻止濃度 (MIC) ならびに最小殺菌濃度 (MBC) を確認した。口腔バイオフィームに対する影響は 1) バイオフィーム形成菌に対する sTTO/sLS-TTO の抗菌効果, 2) 共培養によるバイオフィーム形成抑制能について評価した。また, sTTO/sLS-TTO の歯肉線維芽細胞に対する影響は細胞増殖活性測定試薬 WST-1 を用いて評価した。**【結果と考察】** sTTO/sLS-TTO は 5 分間処理において, すべての細菌種に対して優れた抗菌効果を示した。sTTO の *Streptococcus* 属に対する MIC は ~0.04%, MBC は 0.35% であり, グラム陰性菌に対してはさらに低い値を示した。sLS-TTO は, sTTO と比較して MBC が低く, より強い抗菌効果が確認された。さらに, sTTO/sLS-TTO はバイオフィーム形成細菌に対して有意な抗菌効果を示し (60~85% の細菌発育抑制), 共培養によるバイオフィーム形成を顕著に抑制した。また, sTTO/sLS-TTO の歯肉線維芽細胞に対する為害性はクロルヘキシジンと比較し顕著に低かった。**【結論】** 以上の結果より, sTTO ならびに sLS-TTO が, 口腔感染症関連細菌種に対する優れた抗菌効果, 口腔バイオフィーム形成における著しい抑制効果, 歯肉線維芽細胞に対する低為害性を有することが明らかになった。本研究により, 可溶化 TTO ならびに可溶化 LS-TTO を歯科臨床応用することの有用性が示唆された。

歯性感染症由来菌の biofilm 形成と各種抗菌薬の biofilm 形成抑制作用について

東海大学 医学部外科学系 口腔外科¹, 三菱化学メデイエンス 化学療法研究室², 東邦大学医学部看護学科 感染制御学³

○金子明寛¹, 山崎浩史¹, 伊澤和三¹, 佐々木剛史¹, 倉林宏考¹, 村岡宏江², 松崎 薫², 鈴木真言², 長谷川美幸², 佐藤弓枝², 池田文昭², 小林寅喆³

【目的】 口腔内に常在する偏性嫌気性菌および *Streptococcus* 属は歯牙あるいは義歯などに付着し biofilm を形成することが知られている。今回は歯性感染症の主要起炎菌の biofilm 形成能とそれにおよぼす各種抗菌薬の影響を検討した。

【方法】 試験菌は歯性感染症由来 *Prevotella intermedia* 15 株, *Porphyromonas gingivalis* 7 株, *Fusobacterium nucleatum* 10 株, *Actinomyces odontolyticus* 6 株, *Streptococcus constellatus* 20 株, *Streptococcus mitis* 20 株を用いた。ウマ溶血液添加 Brucella broth を用いてマイクロプレートで嫌気培養した後、菌液を取り除き、クリスタルバイオレットで染色後、吸光度を測定し biofilm 形成能を 3+, 2+, 1+, ±, - の 5 段階に判定した。各種抗菌薬 (LVFX, CFDN, ABPC, VCM, AZM, CAM, RKM) の biofilm 形成抑制濃度は、微量液体希釈法により MIC を測定後、同様に染色して評価した。

【結果】 対象とした菌株のうち, biofilm 形成が 2+ 以上認められた頻度は, *P. intermedia* 40%, *P. gingivalis* 29%, *F. nucleatum* 0%, *A. odontolyticus* 67%, *S. constellatus* 65%, *S. mitis* 100% であった。Biofilm 形成が認められた株を対象に各種抗菌薬の MIC と biofilm 形成抑制濃度を比較した結果, AZM, CAM および LZD は sub MIC で biofilm 形成を抑制する傾向が認められた。

【結論】 歯性感染症の主要起炎菌には高い biofilm 形成能を示す菌株が含まれることが明らかになった。これらの菌株の biofilm 形成に対して蛋白合成阻害薬は sub-MIC で抑制作用を示す傾向が認められた。

カテキン含有ジェルを用いた口腔ケアの口腔微生物に対する抗菌効果

国立感染症研究所 細菌第一部¹, 日本大学 歯学部 細菌学教室²

○泉福英信¹, 河原井武人¹, 田村宗明², 落合邦康²

【目的】要介護高齢者は、自立高齢者に比べ口腔内に *Candida albicans* などの日和見菌が多く検出され、誤嚥により肺に侵入する機会が増えている。その結果、肺炎を発症する可能性が高まっている。従って、短時間で効率よく病原微生物を除去できる薬剤を用いた口腔ケア方法の開発が必要である。緑茶に含まれるカテキンは、抗菌的に働くことが知られ、安全に使用できる薬剤として注目されている。そこで、カテキンが留まりやすいジェル（明治乳業）を利用し、それを口腔ケアに応用することを目的として検討を行った。**【方法】**要介護高齢者施設 A；要介護高齢者 18 名（平均年齢 89.8 ± 7.9 歳）と施設 B；12 名（平均年齢 87.6 ± 8.8 歳）を対象とした。カテキンジェルの使用方法：施設 A は昼食後、施設 B は夕食後、各施設とも月 2 回の歯科衛生士による口腔ケアを 2 か月間行った。被験者 1 人に対しおよそ 10 分間、歯ブラシ、歯間ブラシおよび舌ブラシによる清掃および水による洗口を行った。口腔ケア後、20ml のジェルの一部をスポンジブラシに取り、口腔内全体にまんべんなく塗り、残ったジェルは飲み込んでもらった。菌測定方法：被験者唾液を月 2 回計 7 回サンプリングし選択培地を用いた培養法にて口腔微生物の定量分析を行った。**【結果】**カテキンジェルは、口腔ケアを夕食後に行った施設 B において *Candida* と *S. mutans* 菌数の減少効果が認められたが、昼食後に行った施設 A において有意な減少効果が認められなかった。**【考察】**カテキンジェルの使用時期の違いが、効果の違いに表れた可能性が高い。つまり、夕食後では、その後飲食する機会のないことからカテキンジェルが希釈されず効果が表れたと考えられる。一方、昼食後では、その後の飲食によりカテキンジェルが希釈され、カテキン効果が減弱したものと考えられる。よって、夕食後のカテキンジェルによる口腔ケアは、要介護高齢者の健康を維持するために有効な方法と考えられた。

維持透析患者に発症した歯科治療後の頸部蜂窩織炎の 1 例

鹿児島大学病院 血液浄化療法部¹, 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 腫瘍学講座 泌尿器科学分野²

○速見浩士¹, 山根隆史², 江田晋一², 中川昌之²

【症例】30 才代, 女性

【現病歴】糖尿病性腎症を原疾患として、平成 18 年 3 月から血液透析が開始された。平成 18 年 12 月 27 日、近医歯科にて左下顎第 3 大臼歯が抜歯された。翌日、左頬部・下顎部の腫脹が出現し、局所の疼痛も増悪した。疼痛がつづくため抗生剤投与が開始されたが炎症所見は増悪した。12 月 31 日に当院の歯科口腔外科にて局所所見と CT 所見から抜歯後の細菌感染症と診断され、口腔内からの切開と抗生剤投与が行われた。平成 19 年 1 月 4 日には左頸部の皮下気腫が触知され、頭頸部の CT で皮下にガス像が認められたことから頸部蜂窩織炎と診断され、当院の耳鼻咽喉科に緊急入院した。

【経過】入院時の検査所見では、白血球増加と CRP の上昇が重篤な細菌感染症を示唆し、左頬部・顎下部の所見では、左下顎部～左頬部～左側頭部にかけて広範囲に皮膚の腫脹と握雪感が認められた。頭頸部 CT では、左顎下部から左頬部・左側頭部に至る膿瘍形成と気腫像が認められた。直ちに外切開にて排膿と洗浄が行われた。膿培養は、当初は嫌気性菌の *Prevotella* 属であったが、MRSA に菌交代した。その後、MEPM, VCM の投与と数度にわたる外切開・排膿やデブリートマンが繰り返し施行され徐々に改善し、入院後 187 日目に退院した。

【考察】糖尿病性腎症が原疾患の維持透析患者に発症した、*Prevotella* 属によるガス産生性頸部蜂窩織炎を経験した。頸部蜂窩織炎は歯科治療（特に下顎第 3 大臼歯の抜歯）後に生じる場合が多く、維持透析患者や糖尿病などの易感染状態の要素が重なることで重症化することを考慮しなければならない。また維持透析患者においては、口腔内を清潔に保つための口腔ケアも重症感染症の予防として重要であると考えられた。

マクロライド系抗菌薬による歯周病治療の考え方と薬物療法

松本歯科大学 歯科薬理学講座・附属病院口腔内科

○王 宝禮

近年、わが国では、歯周病治療に対する抗菌薬の使用法は混迷を極め、国民に誤解を与えている。例えば、「歯周病を抗菌薬で治す」という表現は間違いであり、「抗菌薬は歯周病関連細菌に有効である」が正しい表現です。なぜならば、歯周病治療の成功の鍵は、患者と歯科医師および歯科衛生士による歯周基本治療であるからである。

臨床薬理学の面から歯周病に対する内服による抗菌薬物療法を考えた場合、重度と判断される慢性歯周炎の抗菌薬の選択基準は、1)歯周組織炎の適応症がある。2)レッドコンプレックスを考えた歯周病関連細菌への感受性がある。3)バイオフィームへの溶解能および形成抑制能。4)歯肉組織への薬剤移行性が高い。5)短期間投与で生物学的半減期が長い。6)第一選択薬を狭域スペクトル抗菌薬、第二選択薬を広域スペクトル抗菌薬などのポイントを踏まえて選択することが大切であると考えられる。

このような背景から、私の研究グループは歯周病治療に対する抗菌薬物療法を探求してきた。そのため、第一に歯周病関連細菌にあるバイオフィーム培養モデルを確立し、マクロライド系抗菌薬アジスロマイシンの有効性を明らかにした。第二に早期発症型歯周炎患者に対する臨床研究で歯周基本治療との併用療法で、治療機関が非投与群より有意に短期間になることを明らかにした。

これまで世界に誇る日本の医療は国民健康保険によって成長してきた。今、国民やわが国の歯科医師達は、適切な抗菌薬選択のための唾液や血液を用いた歯周病関連細菌の検出・定量検査や抗菌薬の国民健康保険導入のため、適切な「歯周病における経口抗菌薬使用のガイドライン作成」を望んでいる。今回、歯周病治療における内服治療の考え方とマクロライド系抗菌薬アジスロマイシンの薬理作用、投与方法、投与期間、副作用について考察していく。

ニューキノロン系抗菌薬投与後に発症した出血の副作用

福岡大学病院 呼吸器内科

○藤田昌樹, 赤木隆紀, 松本武格, 渡辺憲太郎

ワルファリン投与中にニューキノロン系抗菌薬を投与し、出血の副作用を呈した症例を経験したので、報告する。症例1は60才男性。肺癌にて、化学療法を行いながら当科経過観察中だった。平成20年6月に、閉塞後肺炎のため、CPFX投与をされた。改善が得られず、GRNXに切り替えた。2日後より咯血を生じ、外来受診したところ、PT-INRは7以上とワルファリン効果増強が認められ、緊急入院となった。症例2は69才男性。ネフローゼ症候群、心房細動にて、当院内科で外来加療をされていた。平成19年12月に、咽頭喉頭炎のためMFLX処方された。その後全身倦怠感が著明となり、緊急入院となった。入院後ショック状態となり、救命救急センターへ転科となった。心タンポナーデを生じており、穿刺すると血性心嚢液が認められた。この際にPT-INRは7以上とワルファリン効果増強が生じていた。いずれもワルファリン投与中に、感染症状を呈しニューキノロン系抗菌薬が投与され、PT-INR延長とともに出血エピソードを生じた。ニューキノロン系抗菌薬添付文書では、ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等による出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがあるとして、併用注意とされている。しかしながら、一般臨床では、ワルファリン投与患者へのニューキノロン系抗菌薬投与は頻繁に行われている。致命的な合併症を生じることがあり、注意喚起が必要と考えられる。会員外共同演者 福岡大学病院救命救急医学 松尾邦浩, 石倉宏恭

黄疸及び高度の肝機能障害を呈し胆嚢炎を発生した Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis の 1 例

国立病院機構栃木病院 感染アレルギー科 臨床研究部¹, 北里研究所 抗感染症薬研究センター², 富士重工業健康保険組合 総合太田病院³, 北里大学 北里生命科学研究所 大学院感染制御科学府⁴

○山口禎夫^{1,2}, 花木秀明², 佐藤吉壮³, 砂川慶介⁴

【症例】慢性肉芽腫の 11 歳男児。耳漏を伴う中耳炎、左頸部リンパ節腫脹を認め、抗菌薬 CTRX 2g/day (70mg/kg/day) を 27 日間、頸部リンパ節腫脹の消失を確認するまで投与した。CTRX 投与 17 日後に軽度の腹痛を認めたが、黄疸はなく肝機能も正常で、投与を継続し 4 日間で腹痛は自然軽快した。CTRX 中止 21 日後に腹痛を認め、翌日に嘔吐を伴った。血液検査所見は TB 1.77, DB 1.10, AST 736, ALT 644 と黄疸及び高度の肝機能障害を認めた。γ-GTP 266, ALP 932 と胆道系酵素も上昇していた。腹部単純 X-P で異常所見はなかったが、腹部エコーで acoustic shadow を伴う結石が描出され、体位変換による可動性を認めた。腹部造影 CT では、15x4mm 大の石灰化結石及び胆嚢壁の浮腫状の肥厚を指摘され、胆嚢炎と診断した。禁食として輸液療法を開始し、肝庇護剤、抗菌薬 CEZ 3g/day を 7 日間投与した。治療開始 3 日後に腹痛は消失した。同日の血液検査で TB 0.54, DB 0.15 と黄疸の消失, AST 40, ALT 156, γ-GTP 183, ALP 917 と肝機能酵素, 胆道系酵素の改善を確認した。経口摂取を開始し、ウルソデオキシコール酸の内服を併用した。治療開始 12 日後, AST 23, ALT 21, γ-GTP 94, ALP 644 とほぼ正常化を確認し、以降腹痛を認めなかったが、胆石は残存した。CTRX 投与中止 91 日目(胆石確認 68 日目)に胆嚢摘出術を行った。泥状の胆汁を認め、胆石は確認できなかった。胆嚢壁の病理所見は軽度の炎症細胞浸潤, 筋層肥厚, 上皮の反応性変化を認めた。【考察】CTRX 投与後, CTRX を成分とする胆石, 胆嚢内沈殿物が生じることが知られている。既報告では、無症状で経過することが多く、有症状の症例においては、投与 4 日~2 週間後腹痛を生じるも、CTRX 投与中止後速やかに改善している。本例は、27 日間長期投与例で、中止 21 日後に胆嚢炎で発症し、黄疸及び高度の肝機能障害を呈した。また、胆石は 1 ヶ月以内に消失すると報告されているが、本例のように長期に残存する例も存在するため、留意すべきと考えられた。

リネゾリド投与例における血小板減少発現の背景因子に関する検討

神戸大学 医学部附属病院 薬剤部¹, 神戸大学 医学部附属病院 感染制御部²

○植田貴史^{1,2}, 大松秀明^{1,2}, 山下和彦^{1,2},
田中健太¹, 阿部泰尚², 李 宗子², 吉田弘之²,
平井みどり¹, 荒川創一²

【目的】リネゾリド (LZD) はオキサゾリジノン系抗菌薬として、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に優れた抗菌活性を示す。本薬は組織移行性に優れ、肝機能障害や腎機能障害時にも用量調節が不要という特性を有する薬剤である一方、副作用として血小板減少が高頻度で発現することが報告されており、その詳細は未だに明らかにされていない。我々は、LZD 投与における血小板減少発現の背景因子を検討したので報告する。【方法】2006 年 5 月から 2008 年 10 月までに神戸大学医学部附属病院において LZD 注射液を投与された患者 53 名を対象とした。症例の年齢、性別、体重、投与期間、投与開始時の血小板数 (Plt start), WBC, Hb, Ht, CRP, AST, ALT, γ-GTP, Alb, Ccr および投与期間中の最低血小板数 (Plt min) をレトロスペクティブに調査した。なお、Ccr は Cockcroft-Gault 式によって算出した。Plt min/Plt start 比 < 0.7 を血小板減少群として、各調査項目との関係をロジスティック回帰分析によって検討し、背景因子を解析した。【結果】対象患者の平均年齢は 62.7 歳 (23-92 歳) で、男性 37 名、女性 16 名、平均体重は 53.9kg (34.2-87.1kg), LZD 投与期間は平均 8.9 日 (2-18 日) であった。血小板減少発現群は 27 名 (51%) であった。単変量解析の結果、Ccr および投与期間が血小板減少発現の有意な因子となった。また、多変量解析の結果、Ccr, Alb および投与期間が血小板減少発現の有意な因子となった。【考察】本結果から、低 Alb および低 Ccr が LZD による血小板減少発現のリスク因子であることが示唆された。LZD は肝機能や腎機能による用量調節を必要としないとされているが、低 Alb もしくは低 Ccr の患者に投与する際には、血小板減少の発現を特に注意深くモニタリングする必要があると考えられた。また、血小板減少という側面からの本薬の至適投与期間についても、今後さらに検討を要すると思われた。

リン酸オセルタミビル服薬妊婦が出産した児に関する症例集積調査

虎の門病院 薬剤部

○林 昌洋

リン酸オセルタミビルはインフルエンザ感染症の治療に汎用されており、妊娠と気づかずに服薬し胎児への影響を心配する女性は少なくない。現在までに妊婦服薬について胎児への影響を調査した報告は無い。本研究の目的は、リン酸オセルタミビルを服用した妊婦の胎児への影響を調査することである。リン酸オセルタミビルを服用し虎の門病院「妊娠と薬相談外来」を受診した妊婦を対象に妊娠転帰を確認し症例を集積した。器官形成期に服薬した妊婦は43名であった。この内1名は稽留流産となった。出産に至った42名中41名は健常児を出産し1名に先天異常が認められた。本調査は対照群のない症例集積検討で限りはあるが、集積例の多くが健常児を出産しており、一般集団を大きく上回る流産、先天異常の好発はみられなかった。胎児への安全性の詳細は、本研究結果をもとに多施設共同のコホート研究等を実施し評価する必要があると考えられた。

造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス抗原血症および感染症に対するホスカルネットの安全性および有効性評価

国立がんセンター中央病院 薬剤部

○佐野智望, 小井土啓一

【背景】サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は造血幹細胞移植後 (移植後) に問題となる日和見感染症である。第1選択薬はガンシクロビル (GCV) であるが、副作用に重篤な骨髄抑制を有するため、投与を躊躇することも多い。その際の第2選択薬としてホスカルネット (FCN) を投与する場合がある。FCNの有効性は海外における GCV との比較試験により示されているが、本邦における FCN の保険適応は「後天性免疫不全症候群における CMV 網膜炎」のみであり、移植後の CMV 抗原血症・感染症に対する国内使用成績の報告も少ない。【目的】国立がんセンター中央病院 (当院) における移植後の CMV 抗原血症・感染症に対する FCN 投与の実態を後方視的に調査し、安全性と有効性を評価する。【方法】2002年1月～2008年9月の期間中に、当院において移植後 CMV 抗原血症・感染症と診断され FCN を投与された症例を対象とした。安全性は CTCAEv3.0 に基づき FCN 投与中に発生した有害事象を、有効性は CMV pp65 抗原の変化を効果の指標として評価した。【結果】対象症例 38 例 (男性 23 例, 女性 15 例), うち 22 例で GCV が先行投与されていた。安全性評価は全例で可能であった。投与中止や減量に至る重大な有害事象となる血清クレアチニン値上昇を 8 例で認めた。投与開始後に認めた Grade4 の骨髄抑制は白血球減少 2 例および好中球減少, 血小板減少, ヘモグロビン減少各 1 例ずつであった。有効性評価は 33 例で可能であり, 24 例で pp65 抗原が有意に減少, 19 例で陰性化した。【考察】FCN 投与は骨髄機能が脆弱な症例が主な対象となるため, 開始時に骨髄抑制 Grade3-4 に相当する症例を含んでいるが, 開始後の悪化は少なかった。また pp65 抗原の減少率・陰性化率は海外での文献報告と遜色ないものであり, これらの結果から FCN は本邦における移植後の CMV 治療薬として安全かつ有効に使用可能であることが示唆された。【研究協力】国立がんセンター中央病院薬剤部・幹細胞移植科

急性骨髄性白血病に対する初回寛解導入療法後に発症した reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)

東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科

○岩下紗子, 杉山勝紀, 土橋史明, 矢萩裕一,
大川 豊, 相羽恵介

【はじめに】 Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) は、化学療法剤や免疫抑制剤などにより発症することが知られている。痙攣、頭痛、視野異常、意識障害などを呈する可逆性疾患で、主として両側後頭葉に発症する。今回、急性骨髄性白血病に対する初回寛解導入療法後に発症した症例を経験したので報告する。【症例】59歳、男性。丹毒にて他院入院加療中に、白血球減少と貧血を指摘され、当科紹介受診。精査の結果、急性骨髄性白血病 (FAB:M0) と診断された。寛解導入療法として、daunorubicin 50mg/m² (day1-5), cytarabine 100 mg/m² (day1-7) を施行。経過は順調であったが、cytarabine 投与終了後8日目に、突然の意識消失とともに左片麻痺が出現。発症直後のCTで右前頭頭頂側頭葉の皮質および白質に軽度の腫脹を伴う低濃度領域を認め、発症3時間後のMRIでは、同部位に腫脹を伴った淡いT2延長域を認めるも、diffusion-weighted images (DWI) では高信号は認められず、また、明らかな静脈塞栓の所見も認められなかった。発症約6時間後に強直性痙攣が出現するようになり、抗痙攣薬の投与と、人工呼吸器管理を行なった。翌日には痙攣発作は消失。発症6日目には意識レベルはほぼ正常となり、人工呼吸器管理を離脱した。左片麻痺も徐々に改善傾向を示し、発症2週間後には、左下肢麻痺はほぼ改善、左上肢麻痺は残存した。同時期のMRIでは、T2延長域の改善傾向を認め、DWIでは一部皮質に淡い信号上昇を認め、残存する神経症状に一致する、非可逆的変化が疑われた。臨床経過とMRIの所見から、RPLSと考えられた。【考察】本症例では原因薬剤として、daunorubicinあるいはcytarabineが考えられた。Daunorubicinを原因薬剤とした報告はなく、またcytarabineを原因薬剤とした報告と比べても、1回投与量および累積投与量いずれもはるかに少量であった。

ニューキノロン系抗菌薬の血圧および心拍数に及ぼす影響

慶應義塾大学 薬学部 実務薬学講座¹, 東京慈恵会医科大学 薬理学講座²

○山田香織¹, 木津純子¹, 堀 誠治²

【目的】

ニューキノロン系抗菌薬 (キノロン薬) の中には、心血管系に影響を及ぼすものがあることが報告されているが、各キノロン薬の影響を比較検討したものは少ない。今回、キノロン薬がラットの血圧および心拍数に及ぼす影響について比較検討した。

【方法】

ラット (Wistar系, 雄, 8週齢, n=5) を sevoflurane で吸入麻酔し, 5w/v% mannitol で溶解した garenoxacin mesilate hydrate (GRNX), gatifloxacin (GFLX), levofloxacin (LVFX), sparfloxacin (SPFX) を腹腔内投与 (10, 25, 50 mg/kg) し, 投与後120分まで, 外腸骨動脈から血圧, 手足に装着した電極から心拍数を PowerLab (ADInstruments) を用いて測定した。また, 5w/v% mannitol, mesilate hydrate を腹腔内投与し, 同様に測定した。

【結果および考察】

GRNX 投与群 (50 mg/kg) の平均血圧 (5例の投与前平均値 99 mmHg) は, 全例投与 20分後から有意な低下を示し, 30分後には最大 20 mmHg 低下し, その低下は 120分後まで持続した。心拍数 (投与前 347 beats/min) も 30分後までに 86 beats/min の減少を認め, 120分後も持続していた。この GRNX の血圧, 心拍数低下作用は投与量依存的であった。一方, GFLX, SPFX 投与群 (50 mg/kg) においては, 各々 5例中 1~2例に血圧あるいは心拍数の低下が認められたが, いずれも低下作用は弱かった。また, LVFX, 5w/v% mannitol, mesilate hydrate 投与群では, 血圧および心拍数の変化は認められなかった。以上より, キノロン薬による血圧・心拍数の低下が認められ, その作用はキノロン薬により異なる可能性が示唆された。

(会員外研究協力者: 犬飼陽子)

代替実験動物におけるプロドラッグ型アゾール系抗真菌薬に及ぼす甲状腺機能の検討

北里大学 薬学部 臨床薬学研究・教育センター
保険薬局学

○吉山友二

【目的】近年、動物福祉の面や研究開発の効率化の観点などから、代替実験動物の開発が積極的に検討されている。代替実験動物であるニワトリ胚心電図所見より、甲状腺機能障害時における薬物による心不全誘発と増悪を評価する代替動物実験法を検討してきた。今回、ニワトリ胚の心電図所見を応用し、甲状腺機能低下モデルにおけるプロドラッグ型アゾール系抗真菌薬であるホスフルコナゾールでの心毒性への影響を評価することを目的とした。【方法】白色レグホン種受精卵の孵卵9日目にチアマゾール投与して甲状腺機能低下モデルを作製した。試験薬剤をニワトリ胚へ投与後に心電図を測定して検討した。試験薬剤は、ホスフルコナゾールおよび抗不整脈薬のジソピラミドを単独あるいは併用投与した。心拍数は心電図のRR間隔より算出した。【結果・考察】ホスフルコナゾールおよびジソピラミド単独投与ではいずれもニワトリ胚の心電図所見に変化はなく、両薬剤の併用により時間の経過とともに心拍数が有意に減少した。さらに、FLCZを病態モデル胚に投与すると正常胚に比較して顕著に心拍数が減少した。また、病態モデル胚のFLCZ投与群においては不整脈発現の所見が認められた。ニワトリ胚は、in vitroでは再現不可能な循環器系、内分泌系、神経系、組織・器官の相互作用を有しており、多面的な薬理作用の解明が可能である。さらに、実験材料としての管理が簡単であるとともに、一定した条件下での実験が可能であるという利点を併せ持っている。今回の検討結果より、代替実験動物を応用し、病態の有無によるプロドラッグ型アゾール系抗真菌薬の心毒性の程度を評価する可能性が示唆された。総じて、代替実験動物を用いて病態変動における薬物有害反応の軽減、回避に対して新たにアプローチすることの意義は大であることを強調したい。(会員外共同研究者：北里大学薬学部 城戸和彦、角山 茜、宮崎 智子、城戸美好)

副作用報告から見た最近の抗微生物薬の安全性の動向

医薬品医療機器総合機構

○奥平朋子

医薬品医療機器総合機構は、薬事法に基づき製薬企業から副作用報告を受理している。また、受理した副作用報告を分析・評価し、添付文書改訂等の安全対策を実施するとともに、医薬品医療機器情報提供 HP (<http://www.info.pmda.go.jp/>)にて公表し、広く情報提供している。今般、同HPに公表した抗微生物薬(抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬)による副作用報告について、系統別に副作用の報告割合を算出し、副作用の種類を比較することで報告傾向を分析した。なお、分析対象は2007年度に受理した副作用報告とした。

抗菌薬のうち、セフェム系薬ではアナフィラキシー様症状、SJS等の重篤な皮膚障害(約20%)のが最も高く、次いで肝障害、血液障害が高かった。フルオロキノロン系薬では重篤な皮膚障害(約20%)の報告割合が最も高く、次いでアナフィラキシー様症状、低血糖、痙攣、意識消失が高かった。また、横紋筋融解症、不整脈も一定の割合で報告されており、セフェム系薬と異なり、幅広い種類の副作用が報告される傾向にあった。

抗インフルエンザ薬では精神障害(約60%)、神経系障害(約20%)の報告割合が高かった。一方、抗ヘルペス薬では、意識障害、構語障害等の神経系障害(約40%)、腎障害(約20%)の報告割合が高かった。また、抗真菌薬のうち、アリルアミン系薬剤では肝障害(約50%)、ポリエン系薬剤では低カリウム血症(約30%)の報告割合が最も高かった。

以上より、抗菌薬では各系統により報告割合に高低があるものの、重篤な皮膚障害、アナフィラキシー様症状を代表とし、その他、幅広い種類の副作用が報告される傾向がみられた。一方、抗ウイルス薬、抗真菌薬では各系統によって、特徴的な副作用が集中して報告される傾向がみられた。今後、抗微生物薬による副作用報告の経年的推移等の分析を行い、最近の動向についても明らかにしたい。

西ケニアのコレラ流行とその起因菌の性状について

Kenya Research Station, Institute of Tropical Medicine¹, 長崎大学 熱帯医学研究所 細菌学分野², 藤田保健衛生大学 医学部 微生物学教室³, 長崎大学 熱帯医学研究所 生態疫学分野⁴

○一瀬休生^{1,4}, 江原雅彦², 越智定幸³, 辻 孝雄³

長崎大学・熱帯医学研究所のケニア・ナイロビ研究教育拠点（連携融合事業）のインフラはP3ラボを含めたラボ整備を昨年末にはほぼ終了し、現地スタッフ養成を行いながら、検査機能の向上と整備を進めている。一昨年度から経験してきた西ケニアにおけるコレラ流行の概要および流行菌株の性状について報告する。

【方法】分離菌は生化学的試験, mini API, 診断用血清等を用いて同定し, 生物型はニワトリ赤血球凝集, ポリミキシンB感受性, ファージIV感受性試験を用いた。薬剤感受性はE-testでMICを測定した。CTX ϕ ファージ, Class1 integron, SXT element 及び薬剤耐性遺伝子は報告されたPrimerを用いてPCR法で確認した。

【結果】2007年11月から2008年3月までにケニアの16州で1217名のコレラ患者が発生し, 西ケニアのニアンザ州, スバ県では273名のコレラ患者を認めた。死亡率は3.7%であった。採取した82検体から49株の稲葉型O1コレラ菌が分離された。菌株はPFGEで単一のクラスターを示し, 生物型は通常の検査結果からエルツール型と判定した。しかし, CTXプロファージのPrimerを用いたPCRの結果, 大染色体上のctx遺伝子と小染色体でのクラシック型ctx遺伝子の存在が明らかになった。薬剤感受性はST合剤, SM,NAに対してほとんどの株が耐性であり, AMPC, TC, CPに対しては一部を除き感受性, CPF, CTRXに対しては全ての株が感受性であった。

【考察】分離菌はエルツール型コレラ菌であったが, この性状はインド, モザンビークからの報告と同様, 小染色体でのクラシック型ctx遺伝子の存在を確認した。またTCに対する感受性はまだあるが, 耐性遺伝子が確認された。

【非会員共同研究者】Mohamed Karama, Victor Okoth, Martin Bundi, Guyo Huka Sora, Soti David, Njeri Wamae

アジスロマイシンによる日本人腸チフス患者の治療

東京都立墨東病院 感染症科

○大西健児, 中村（内山）ふくみ, 古宮伸洋

【序文】最近, 腸チフスに対しアジスロマイシン(AZM)が使用されるようになり, その有効性を示す報告も増加している。しかし, 日本人の腸チフス患者に対しAZMを使用しその効果を論じた報告は少ない。今回, 日本人患者をAZMの経口投与で治療したので, その結果を報告する。

【患者と方法】最近3年間で, 3人の腸チフス患者(30歳の日本人男性1人, 12歳, と32歳の日本人女性2人)に対し, 初日1,000mg, 第2~6または第2~7日に1日500mgのAZMを経口投与した。また, 1人の腸チフス患者(22歳日本人女性)に対し, 1日500mgのAZMを10日間経口投与した。この4人の推定感染国は, それぞれインド, インドネシア, インドまたはネパール, インドまたはネパールで, いずれもAZM投与開始時に発熱があり血液から*Salmonella* serovar Typhiを検出した症例であった。このうち30歳の男性は当院でセフトリアキソンとレボフロキサシンで治療を受け改善した後に再発した症例, 12歳女性はインドネシアでチアンフェニコールによる治療を受け改善した後に再発した症例, 32歳女性はネパールで内容不明抗菌薬による治療を受け改善した後に再発した症例, 22歳女性は抗菌薬投与を受けていない初発症例であった。

AZM投与中に最高体温が37.5℃以下となり再上昇しなければ臨床的に有効, AZM投与中に*S. Typhi*が検出されなくなり, かつ, 発症後1ヶ月以上経過しAZM服用終了後2日以上経過し1日以上の間隔をおいた連続3回の検査でいずれも*S. Typhi*が検出されなければ細菌学的に有効と判断した。

【結果】12歳の女性を除く3人は臨床的, 細菌学的ともに有効であった。12歳の女性は投与中に解熱傾向がみられず, 投与中および投与終了時に*S. Typhi*が検出されたことから臨床的, 細菌学的ともに無効と判定し, NFLXの経口投与で治療した。

カメルーンから帰国した60歳代日本人男性の 四日熱マラリアの一例

国立国際医療センター 国際疾病センター¹, 国立
国際医療センター研究所 適正技術開発・移転研究
部²

○竹下 望¹, 狩野繁之², 加藤康幸¹, 金川修造¹,
石上盛敏², 工藤宏一郎¹

アフリカからの帰国者における発熱疾患において、マラリアは治療薬があるものの、診断が遅れると重篤化し、時に死に至ることもあるため、非常に重要な疾患である。本邦でも年間60例前後の報告があり、多くは重症化することがある熱帯熱マラリアと、重症化は少ないもののアジアからの帰国者で比較的認められる三日熱マラリアである。マラリアは発熱といった非特異的な症状を呈するため、鑑別疾患として考慮し、適切な検査を行うことが必要となる。検査として一般的である血液標本のギムザ染色であるが、感染しているマラリアの型を診断するには、原虫の形を評価することで行うため、経験を要する。今回、マラリアの中でも比較的報告が少ないとされる四日熱マラリアを経験したため、その特徴を含め、診断にいたる経過、治療に関して報告する。【症例】61歳日本人男性【主訴】発熱【既往歴】2003年胃癌(全摘術後)、2004年大腸癌(全摘術後)、乳製品で蕁麻疹【現病歴】2008年4月～カメルーンで教員として勤務しており、9月23日から38-39℃の発熱を認めた。現地で26日、27日と点滴を行い、27日からArtemether/lumefantrineを内服し、30日に帰国した。10月2日に近医を受診し、血小板低下、肝機能異常をみとめ、精査目的で3日に当院紹介となった。当院初診時には解熱傾向となり、血液検査でも前医で認められた血小板減少、肝機能異常も改善傾向であったため、経過観察とした。その後3週間ほど経過した後、発熱を再度認め、近医で処方された解熱薬を内服したが、改善認めず、11月4日に当院外来を再度受診した。発熱時期が3日に1回発熱を認めることから、四日熱マラリアを考え、血液検査を当院研究所に依頼した。ギムザ染色では、マラリア原虫を認め、四日熱マラリアと診断した。

PET-CTとQFT-TB2Gが有用であった慢性肺疾患(線維化を伴う肺気腫)に併発した肺結核の一例

岩手県立北上病院 呼吸器科

○星 進悦

【はじめに】感染症の治療に起因菌の検索・同定は不可欠である。慢性肺疾患に新たな肺感染症を併発した場合その鑑別診断に苦慮することが多々ある。喀痰検査が有用な情報を与えてくれるが十分ではない。画像診断より感染症を診断することも多いがやはり十分ではなく、最近血液・尿検査で起因菌の菌体成分を測定したり、起因菌に対する特異反応を検出したりすることができるようになってきた。今回、肺結核の診断にPET-CTとQFT-TB2Gが有用であった慢性肺疾患症例を経験したので報告する。【症例】79歳男性で、肺結核の既往があり、慢性肺気腫、肺線維症、気管支喘息、慢性呼吸不全等で治療を受けていた。平成20年9月8日呼吸困難にて当科に紹介された。右下肺に異常陰影が出現しており、画像より細菌性肺炎合併か間質性肺炎の増悪が疑われた。Empiric therapyとしてPIPCを投与した。喀痰グラム染色ではGNC(diplococcus)の貪食像を認め、MEPMに変更し効果を認めたが不十分でPZFXに変更した。排痰もなくなり臨床的には有効であったが、画像上左下葉の陰影が残存しKL-6が16121U/mlと上昇していた。また、右下葉に結節影がありPET-CTを施行した。その結果、肺癌は否定的で縦隔リンパ節腫大等もあり肺結核が強く疑われた。QFT-TB2Gが陽性で肺結核と診断し抗結核剤3者(INH, RFP, EB)併用療法を開始した。順調に軽快した。【考察】感染症診断における起因菌の同定や画像診断の進歩もさることながら、起因菌菌体成分の測定や起因菌に対する特異反応の検出等の進歩も著しい。医療現場では起因菌が同定できず治療に難渋する症例もあり混沌としている。今回PET-CTとQFT-TB2G検査が有用であった肺結核症例を経験したが、起因菌が同定できない場合の起因菌を推定する諸検査の感度・特異性の検討が必要と考えた。

私はこう治療する：成人の百日咳症例

坂総合病院 呼吸器科¹，東北大学加齢医学研究所
抗感染症薬開発研究部門²

高橋 洋¹，○渡辺 彰²

成人発症の百日咳症例のマネージメント上の問題点のひとつとして，抗菌薬投与の適応とタイミングをあげることができる。小児科領域での百日咳治療に関しては，カタル期（～痙咳期の初期）は積極的な抗菌薬投与の適応であり，EM 投与によって罹患期間の短縮と自覚症状の軽減が期待できるが，それ以降の時期になると抗菌薬をあえて投与するメリットは乏しいことが記載されている。また抗菌薬の投与期間に関しては標準的な急性期治療としては2週間，除菌を主目的とする場合は5日～1週間程度が推奨されている。一方の成人発症例の百日咳に関してはそもそも確立した治療指針が存在せず，小児科領域での標準的治療指針参考にしながらケースバイケースで対応しているのが現状といえる。成人発症百日咳の臨床像は小児例とは異なりカタル期と痙咳期の区分や境界は不明瞭である。実際は急性期からある程度時間が経過してから持続性咳嗽を主訴として医療機関を受診する症例が多数を占め，臨床的には咳喘息との鑑別が重要となる。我々はこれまで成人百日咳を約60症例経験してきたが，これらの症例の初診時咽頭粘液検体で百日咳菌のPCRを試みると急性期から2カ月近く経過してから受診した症例であってもPCRは高率に陽性となることが判明した。また成人発症例を集積していくと，背景因子として小学校や幼稚園教諭，公民館や病院の受付，乳幼児との濃厚接触など，感染管理上は確実な除菌が要求される患者が目立つことが明らかになってきた。これらの要素を鑑みて，私たちは成人百日咳症例に関しては，比較的急性期の症例，および亜急性期以降でも疫学的に除菌の必要性が高い症例に関しては積極的な抗菌薬投与を試みているのが現状である。

レジオネラ肺炎をどう治療するか？

仙台赤十字病院 呼吸器科

○高原政利，三木 誠

【はじめに】尿中抗原検査で診断が確定し，重症化する前に治癒したレジオネラ肺炎2症例を経験したので報告する。

【症例1】60歳台男性。基礎疾患に糖尿病（インスリン治療中），COPD，慢性呼吸不全あり，2007年より在宅酸素療法開始。2008年6月12日温浴施設に行き，6月14日より腹痛が，6月15日より咽頭違和感，血痰，38度台の発熱が出現し，6月17日に来院し入院。WBC8600/μl,CRP21.08mg/dl。胸部CTでは細気管支領域の濃度上昇を認めた。レジオネラ尿中抗原が陽性であり，CPFX,AZM,RFPで治療を行った。MFLXにスイッチし第12病日に軽快退院。

【症例2】60歳代男性。発熱，腹痛，下痢，悪寒を主訴に来院。軽度の意識障害，便・尿失禁あり。白血球13800/μl,CRP18.52mg/dl，低Na血症，低P血症を認めた。腹部症状が主であったが，胸部X線にて左肺炎を疑い2008年10月18日入院し，セフェム系抗菌薬で治療を開始。入院5日前に温泉に行っており，第3病日尿中レジオネラ抗原弱陽性が判明し，抗菌薬をCTMからPZFXに変更したところ，翌日には解熱。腹部症状・胸部陰影は改善傾向を認め，第12病日に退院となった。

【考察】レジオネラ属は細胞内寄生細菌であるため，細胞内への移行性が優れているマクロライド系薬，リファンピシン，ニューキノロン系薬を選択すべきである。テトラサイクリン系薬やST合剤にも一応抗菌活性は認めるが十分ではなく，マクロライド系薬やニューキノロン系薬が使えない場合にのみ適応を検討する。陰性化するまで時間を要する症例の存在や血清型による感度の問題はあるものの，レジオネラ尿中抗原検査の登場によりレジオネラ感染症の診断が容易となった。レジオネラ肺炎は重症化しやすいが，本症例のように，早期診断・早期治療が重症化予防につながると考察された。

透析患者へのVCM投与に対するICTの取り組み

杏林大学医学部付属病院 ICT

○西 圭史, 山内弘子, 岡崎充宏, 小林 治,
河合 伸

今回、当院の取り組みを紹介する機会を得て、過去の透析患者のVCM投与症例を振り返った。以前はTDMで効果と副作用の指標を数値化し具体的な投与方法に反映させることが一般的ではなかったが、昨年は60%以上のVCM投与症例にTDMを実施し、多くの透析患者の投与に関わった。

透析時の投与では、透析終了後に25~30mg/kgのVCMを2時間かけて投与し、終了後3時間の血中濃度を測定し、その後の投与スケジュールを次々回の透析前の血中濃度を測定し設計している。透析患者の投与に関わったと述べたが、現状は前述の投与方法ではなく、0.5g/日を何度か投与された後に初回測定を行い、その結果に基づき投与量と投与間隔の補正を行うことが多い。しかし、これでは血中濃度は速やかに有効域に到達せず、また測定しないまま投与が続けば治療域を超えてしまい、結果として治療効果が遅く予後不良になるばかりか、副作用を起こす可能性もある。透析自体が感染の危険を含み、またAUC/MICが効果と相関することを考慮すれば、速やかに有効濃度に到達させる必要がある。この必要性を考慮し医師が処方できれば良いが、不均等な投与量や投与間隔は不慣れた医師には混乱を招くため、スムーズな処方ができる工夫を要する。

TEICやABK,LZDも選択肢となるが、TEICは初日に最低800mg/日は必要で、さらにTDMのコストを考慮すると慢性期の透析症例には第一選択とは言いがたく、VCMに比して様々なエビデンスが少ない。ABKは副作用回避のため投与直前の濃度を一定値以下に設定しようとする、次回投与までの期間がPAEを超える場合もある。LZDでは効果は認められるが、副作用の血小板減少症も念頭におく必要がある。VCMが選択される症例が多い。以上のことを踏まえ、本発表では透析患者の抗MRSA注射薬の投与について様々な問題を含め考察したい。

くすぶり型ATLと糞線虫症に伴う緑膿菌性髄膜炎の1例

中頭病院 感染症内科

○新里 敬, 伊志嶺朝彦

【緒言】南西諸島は成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-1)と糞線虫の浸淫地で、ときに腸内細菌による細菌性髄膜炎などの播種性糞線虫症を経験する。今回、HTLV-1と糞線虫の重複感染に緑膿菌性髄膜炎を併発した症例を報告し、その抗菌薬治療について論考する。

【症例】81歳女性、身長143cm、体重39kg。既往歴：特記なし。職業歴：主婦の傍ら農業にも従事。家族歴：高血圧症(母、兄弟、娘)、慢性腎不全(娘)。2ヶ月前からの食欲不振(1ヶ月で4kgの体重減少)のため当院受診、精査の結果、くすぶり型または慢性型成人T細胞白血病(ATL)の発症が疑われ、入院となった。上部消化管内視鏡検査で、食道カンジダ症と十二指腸下行脚の糞線虫症所見が認められたため、アンフォテリシンBシロップとイベルメクチンの内服治療が開始された。入院第3病日に39℃発熱、意識レベル低下(JCS II-20)、血圧低下、項部硬直が出現、髄液検査で細菌性髄膜炎と診断、メロペネムが開始され、意識レベルやや改善。髄液培養より緑膿菌が検出されたため、セフトジジムとシプロフロキサシンに変更。変更後意識レベル悪化、薬剤感受性結果でセフトジジムに対するMICが4μg/mlと判明、メロペネム(1.5g 8時間毎)とシプロフロキサシン(300mg 12時間毎)の併用に再変更、計4週間で治療終了し軽快。

【考察】播種性糞線虫症に伴う細菌性髄膜炎は、大腸菌やクレブシエラなどの腸内細菌が主であり、緑膿菌が起炎菌となることは稀であるが、免疫不全者には起こりえることが報告されている。緑膿菌性髄膜炎の治療については単独療法と併用療法での治療効果の差はないとされているが、本例では免疫不全状態であり、治療期間が長期になることから、耐性化を懸念して併用療法を選択した。薬剤選択および併用療法の是非について議論を深めたい。

多剤耐性緑膿菌敗血症に対する aztreonam とアミノグリコシド系抗菌薬の併用療法

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 臨床感染症科

○荒岡秀樹, 米山彰子

【はじめに】免疫不全患者の多剤耐性緑膿菌(MDRP)感染症は治療に難渋し,しばしば予後不良の転帰をとる。MDRP の治療薬として海外で用いられる静注用コリスチンは日本では認可されていない。そこで相乗効果を期待した薬剤併用療法が模索されている。Break-point Checkerboard Plate(BC プレート)を用いて薬剤併用効果を予測し,感染症の早期から適切な抗菌薬治療を行い,臨床上也有効であった3症例を提示する。

【症例1】54歳男性。悪性リンパ腫に対し,化学療法(R-HyperCVAD/MA)と骨盤部放射線療法を併用されていた。直近の化学療法開始後 day16 に好中球数 20/ μl の状態で MDRP が血液培養から検出された。化学療法前,便から分離された MDRP について BC プレートで併用効果を確認されていた aztreonam (AZT) と amikacin (AMK) を投与し,以降は血液培養陰性となった。

【症例2】63歳男性。急性骨髄性白血病に対し臍帯血移植を施行後, Day1 から右上眼瞼に発赤,腫脹が出現した。Day5 に好中球数 0/ μl の状態で眼脂から, day8 に血液培養から MDRP が検出されたため, AZT と arbekacin (ABK) を投与し,以降血液培養は陰性となった。

【症例3】58歳女性。悪性リンパ腫に対し非血縁者間同種骨髄移植を施行後, GVHD (GradeIV) の治療中 day 74 に MDRP が血液培養から検出された。BC プレートで併用効果を確認した AZT と AMK を投与し,以降は血液培養陰性となった。

【考察】MDRP 感染症に対し AZT とアミノグリコシド系抗菌薬の併用が奏功した症例を提示した。MDRP の治療に抗菌薬併用療法の効果が期待される。奏効する抗菌薬の組み合わせは菌株により異なると思われるが,多剤耐性に関与することが多いメタロ β ラクタマーゼ産生株の場合は,モノバクタム系抗菌薬に感受性を残していることが多く,これにアミノグリコシド系抗菌薬を加えた組み合わせが有望と思われる。