

イミペネム耐性緑膿菌に対するシタフロキサシンの抗菌活性について

聖マリアンナ医科大学 微生物学¹, 福島県立医科大学 感染制御・臨床検査医学², 東北大学大学院内科病態学講座感染制御・検査診断学分野³

○竹村 弘¹, 寺久保繁美¹, 嶋田甚五郎¹,
金光敬二², 賀来満夫³, 中島秀喜¹

【目的】近年カルバペネム薬耐性緑膿菌の増加が、MRSA や VRE と同様に問題になっており、菌によっては現在我が国で使用可能な抗菌薬のほとんど全てについて耐性を示すこともある。シタフロキサシン (STFX) は最近わが国でも使用可能になったフルオロキノロン薬 (FQ) で、緑膿菌に対して他の FQ よりも優れた抗菌活性を示すことが知られている。本研究ではイミペネム耐性緑膿菌 (IRPA) に対する STFX の抗菌活性を、4 世代セフェム薬との相互作用を含めて検討した。

【方法】使用菌株は臨床分離された IRPA (MBL 産生菌：MB-IRPA 20 株, MBL 非産生菌：NMB-IRPA 20 株) を用いた。STFX の対照薬としてシプロフロキサシン (CPF) を用い、MIC は CLSI の微量液体希釈法を用いた。STFX とセフェピム (CFPM)、セフォゾプラン (CZOP) の相互作用をチェッカーボード法及び time-kill assay 法で評価した。

【結果】NMB-IRPA に対する MIC₉₀ (mg/L) は、STFX : 1, CPF : 8, CFPM : 32, CZOP : 32 で、MB-IRPA に対する MIC₉₀ は、STFX : 16, CPF 256, CFPM : >256, CZOP : >256 であった。NMB-IRPA に対しては FIC index で協調作用を認めた株が、CFPM で 5 株 (25%), CZOP で 8 株 (40%) みられた。

【考察】STFX は IRPA に対して優れた抗菌活性を示した。STFX と CFPM/CZOP で協調作用を示す菌株は限られていたが、多くの株で STFX を 1/2MIC 濃度で添加することで、CFPM/CZOP の MIC が 1/4-1/8 程度小さくなり、併用効果が期待できる場合もあると思われた。

【会員外共同研究者】山崎里美 (聖マリアンナ医科大学 微生物学)

メタロ-β-ラクタマーゼ産生 *Pseudomonas aeruginosa* に対する TAZ/PIPC と各種抗菌薬の *in vitro* 併用効果

東北大学 加齢医学研究所 抗感染症薬開発研究部門

○藤村 茂, 高根秀成, 中野禎久, 渡辺 彰

【目的】近年、メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生 *Pseudomonas aeruginosa* はアミノグリコシド系抗菌薬にも耐性を示すようになり、多剤耐性緑膿菌の本邦の定義と合致する傾向にある。MBL 産生 *P. aeruginosa* 感染症の治療は、コリスチン単独および各種抗菌薬との併用などが試みられているが、効果を示す抗菌薬は極めて少ない。今回我々は、昨年10月に本邦で臨床使用されたタゾバクタム/ピペラシリン TAZ/PIPC (1:8) と抗緑膿菌活性を有する抗菌薬との *in vitro* 併用効果について検討したので報告する。方法：使用菌株は、2004年~2007年に東北地方の一般市中病院13施設より臨床分離された MBL 産生緑膿菌 49 株とした。これらの株は、全て異なる患者から分離されたものである。各種抗菌薬の MIC の測定は微量液体希釈法にて実施し、抗菌薬の併用効果は、チェッカーボード法を用いて FIC index を算出し、相乗、相加、不関として評価した。対象の抗菌薬は、TAZ/PIPC (1:8)、アルベカシン (ABK)、アミカシン (AMK)、アズトレオナム (AZT)、セフトラジジム (CAZ)、シプロフロキサシン (CPFX)、イミペネム (IPM)、メロペネム (MEPM) とした。結果：TAZ/PIPC (1:8)、ABK、AMK、AZT、CAZ、CPFX、PZFX、IPM、MEPM の MIC₉₀ (mg/L) は、それぞれ 64, 32, 64, 128, 128, 16, 16, 64, 64 であった。TAZ/PIPC との相乗効果は、ABK が 100% を示し、AMK が 95.9% (47/49 株)、AZT 89.8% が高かった。一方、TAZ/PIPC と IPM、MEPM、CAZ との併用効果は 4-12% であった。考察：各薬剤の組織移行性などの問題はあがるが MBL 産生 *P. aeruginosa* 感染症治療の選択肢として TAZ/PIPC (1:8) と ABK、AMK もしくは AZT との併用療法が検討されるべきである。(会員外共同研究者：東北大学加齢医学研究所 徳山英理子)

メタロ-β-ラクタマーゼ産生 *Pseudomonas aeruginosa* における pyocyanin 産生について

東北大学 大学院 医学系研究科 呼吸器病態学分野¹, 東北大学 加齢医学研究所 抗感染症薬開発研究部門², 東北厚生年金病院 薬剤部³

○布施克浩^{1,3}, 藤村 茂², 五味和紀¹, 菊地利明¹, 高根秀成², 中野禎久², 渡辺 彰², 貫和敏博¹

【目的】我々は、これまで *Pseudomonas aeruginosa* の産生色素と薬剤耐性に関して検討し、メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生株は非産生株と比べ、色度が黄緑方向を示す傾向があることを報告した。今回、我々は MBL 産生緑膿菌における pyocyanin 産生について検討を行った。【方法】被験菌株は東北6県18施設において分離された *P. aeruginosa* 59 株を使用した。1.5×10⁹ の被検菌液は 35°C、18 時間培養した。その後クロロホルム抽出および塩酸にて再抽出した pyocyanin は吸光度計 (OD₅₂₀) を用いて測定した。また、ピペラシリン (PIPC)、セフトラジジム (CAZ)、シプロフロキサシン (CPFX)、ピアペネム (BIPM)、イミペネム (IPM/CS)、メロペネム (MEPM)、ドリペネム (DRPM)、スルバクタム・セフォペラゾン (SBT/CPZ)、ゲンタマイシン (GM)、アミカシン (AMK) の感受性は微量液体希釈法により MIC を測定し、MBL の産生は SMA ディスク法にて判定した。【結果】Pyocyanin 産生が確認できた菌株は、MBL 産生株群では 20 株中 1 株 (5%) であり、非産生株群では 39 株中 25 株 (64%) であった。MBL 産生株群は非産生株群よりも pyocyanin の産生率が有意に低かった (p<0.05)。【考察】緑膿菌は産生色素の一つとして青色色素である pyocyanin が知られている。今回、MBL 産生株群では pyocyanin がほとんど検出されていなかった。この成績は、これまで我々が報告してきた MBL 産生株が黄緑色を呈するという成績を支持するものと考えられた。これにより MBL 産生株の色度は pyocyanin の産生と関係することが示唆された。

同一症例から検出された β -lactamase 産生性の異なる *Serratia marcescens* の解析

三菱化学メディエンス¹, 高知医療センター 細菌検査室², 高知医療センター 泌尿器科³, 高知医療センター 消化器外科⁴, 東邦大学医学部看護学科 感染制御学⁵

○池田文昭¹, 金山明子^{1,5}, 前山佳彦¹,
伊与田貴子¹, 渋谷俊介¹, 雑賀 威¹, 伊藤隆光²,
小野憲昭³, 福井康雄⁴, 小林寅詰⁵

【目的】 昨年の日本感染症学会東日本地方会において、同一症例の異なる時期の血液および尿より各々 *Serratia marcescens* のメタロ β -lactamase 非産生および産生の2株が検出され、同時期に他の症例からもメタロ β -lactamase 産生株が分離されたことを報告した。今回は、これらの株の薬剤耐性遺伝子について検討を加えたので報告する。

【方法】 2007年9月に症例Aの血液材料から検出されたメタロ β -lactamase 非産生性 *S. marcescens* および同年11月に同症例の尿より検出された *bla*_{IMP}型メタロ β -lactamase 産生 *S. marcescens* を対象とした。また、同時期に院内の他症例の臨床検体から検出された同菌種についても解析した。対象株について PFGE パターン解析、および plasmid を抽出し、*Escherichia coli* DH5 α に electroporation により形質転換を行った。

【結果および考察】 症例Aの血液から分離されたメタロ β -lactamase 非産生 *S. marcescens* および尿から分離された産生株の PFGE パターンは近似であったが1本のバンドが異なっていた。一方、症例Aのメタロ β -lactamase 産生株の PFGE パターンと、症例Aと同時期に院内の他症例より分離された5株のメタロ β -lactamase 産生株の PFGE パターンは同一であった。また、症例Aおよび他症例から分離されたすべてのメタロ β -lactamase 産生株からほぼ同一サイズの plasmid が検出された。症例A分離株から得られた plasmid を *E. coli* DH5 α に形質転換したところ、同一サイズの plasmid が確認され、*bla*_{IMP} も検出された。症例Aの尿由来株と他の症例のメタロ β -lactamase 産生株は同一の PFGE パターンを示すことから、症例Aの尿由来株は血液由来株が plasmid の接合伝達により耐性遺伝子を獲得したのではなく、むしろ同時期に院内に存在していた株の交差感染である可能性が考えられた。

血液由来 *Pseudomonas aeruginosa* (2008年調査株) の各種抗菌薬感受性および経年的変化

三菱化学メディエンス 化学療法研究室¹, 東邦大学医学部看護学科 感染制御学²

○金山明子^{1,2}, 貴田美寿々¹, 伊与田貴子¹,
松崎 薫¹, 渋谷俊介¹, 長谷川美幸¹, 雑賀 威¹,
池田文昭¹, 小林寅詰², 辻 明良²

【目的】 主に2008年に血液材料およびその他の臨床材料より分離された *Pseudomonas aeruginosa* の各種抗菌薬感受性を調査し、2005年~2007年調査株との抗菌薬感受性を比較検討した。【方法】 2007年11月から2008年9月に全国の医療機関より提出された血液材料から分離された *P. aeruginosa* 83株および血液から本菌が検出された症例の尿および喀痰を主とする臨床材料から分離された35株を対象に、CLSI M100-S18に準じ微量液体希釈法にて各種抗菌薬のMICを測定した。各抗菌薬に対する耐性率はCLSI M100-S18の基準で算出し、MDRPは感染症法の届出基準に従い判定した。また、imipenem (IPM) 耐性株についてはメタロ β -lactamase 遺伝子の有無をPCR法にて確認した。

【結果】 2008年調査株における血液由来 *P. aeruginosa* のIPMに対する耐性率は16.9%であり、2005年、2006年および2007年株の32.9%、25.4%および19.6%より低下した。Cefepime (CFPM) に対する耐性率は2005年~2007年調査株においては8~11%程度であったが、2008年株では19.3%に上昇した。Ciprofloxacin (CPFX) 耐性株は25.3%に認められ、2007年株の16.1%よりも上昇したが、2005年株の24.7%と同等の耐性率であった。2008年調査株における血液以外の臨床材料由来株におけるIPM耐性株の割合は31.4%であり2006年および2007年調査株(約43%)に比較し低下した。MDRPは血液より3株(3.6%)、血液以外の臨床材料より2株(5.7%)分離され、いずれも *bla*_{IMP}型メタロ β -lactamase 産生株であった。MDRPおよびメタロ β -lactamase 産生株とも2005年以降増加傾向は認められなかった。

【考察】 血液およびその他臨床材料由来 *P. aeruginosa* の2008年調査株において、IPM耐性率の低下傾向が認められたが、その他一部の抗菌薬に対しては耐性化が認められた。MDRPも継続的に検出されていることから今後も監視が必要であると考えられた。

(会員外協力者：山本真理子)

血液由来臨床分離株に対するメロペネムの抗菌力の検討

慶応義塾大学 医学部 中央臨床検査部

○小林芳夫, 墨谷祐子, 上遠野保裕

【目的】メロペネム (MEPM) をはじめとするカルバペネム系薬は, 広範な抗菌ペクトラムと強い抗菌活性により, 重症感染症治療において重要な役割を占める。これまで我々は, カルバペネム系薬を中心とした血液由来の分離菌の感受性を 1997 年よりおよそ 2 年おきに測定し, その結果を報告してきた。今回, 2008 年分離菌を対象として, 経年的な動向も含めて検討した。【材料と方法】慶應義塾大学病院における 2008 年 1~11 月の血液分離菌 (*E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *S.aureus*, *S.epidermidis*) 187 株を対象とした。薬剤は, MEPM, DRPM, BIPM, PAPM, IPM と菌種により適宜選択した。MIC 測定は, CLSI 法に基づく微量液体希釈法により行った。【結果と考察】ESBL 産生株 6 株を含む *E.coli* 43 株に対する MEPM, DRPM, BIPM, PAPM, IPM の MIC₉₀ は, それぞれ ≤ 0.0625 , ≤ 0.0625 , 0.25, 0.125, 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, *P.aeruginosa* 22 株に対する MIC₉₀ は, それぞれ 8, 8, 8, 16, 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。上記 2 菌種及び *K.pneumoniae* と *Enterobacter* spp. で の MEPM の MIC₉₀, MIC₅₀ と MIC range を過去 11 年間計 5 回の成績と比較したところ, いずれも概ね変化なく, 明らかな上昇傾向は認められなかった。このことから, MEPM は現在においても良好な抗菌力を保持していることが確認された。但し, ESBL 産生株の増加が認められており, 今後も動向には引き続き十分な注意が必要である。なお, 本会ではグラム陽性菌を含めた検討結果を報告する予定である。

カルバペネム耐性 *Enterobacteriaceae* に関する検討

産業医科大学 医学部 泌尿器科¹, ひびき臨床微生物研究会²

○村谷哲郎^{1,2}, 薬師寺博子², 小林とも子², 松本哲朗¹

【目的】カルバペネム系薬は *Enterobacteriaceae* に対する抗菌力が強く, metallo- β -lactamase 産生 *Serratia marcescens* を除けば, 本邦で耐性株はほとんど報告されていない。これは, 腸内細菌科の多くの菌種が染色体上に保有する AmpC β -lactamase に対して安定であること, 近年急増している外来性の ESBL にも安定であること, さらに外膜透過性が優れているため, カルバペネムを分解可能な metallo- β -lactamase 保有株であっても, 多くの場合 MIC の上昇を認めないためである。海外では, KPC type β -lactamase などによる耐性株の出現, 増加, 病院内感染に関する報告がなされている。国内で分離されたカルバペネム耐性 *Enterobacteriaceae* について検討を行った。【材料と方法】ひびき臨床微生物研究会共同研究で 1999 年以降に収集された *S.marcescens* 以外の *Enterobacteriaceae* のうち, imipenem または meropenem の MIC が 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す株を対象とした。MIC は寒天平板希釈法により測定した。 β -lactamase の検索は KPC を含む ESBL, AmpC, Metallo- β -lactamase 各種についてそれぞれ特異的な primer を作成し, PCR にて検出した。【結果】Imipenem または meropenem の MIC 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した株は, 11 株存在し, そのうち 8 株は両方の薬剤とも 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した。*C.koseri* 3 株, *E.cloacae* 2 株, *K.oxytoca* 1 株, *K.pneumoniae* 1 株, *P.mirabilis* 1 株, *P.rettgeri* 3 株であった。IMP-1 が検出された株は 6 株で, その他 1 株で阻害剤との併用により, metallo- β -lactamase が確認された。KPC type は検出されなかった。【考察】IMP-1 が検出された場合でも *S.marcescens* 以外の *Enterobacteriaceae* のカルバペネムの MIC は 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下である場合がほとんどであるが, 今回 8 株 MIC 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す株が検出された。 β -lactamase の変異や産生量の違いおよび外膜の変異などが考えられる。今後これらについても検討し, 耐性機序を明らかとしたい。

宮城県における *Acinetobacter* spp. の薬剤感受性調査

東北大学 加齢医学研究所 抗感染症薬開発研究部門¹, 東北大学 大学院医学系研究科 呼吸器病態学²

○高根秀成^{1,2}, 藤村 茂¹, 中野禎久¹, 貫和敏博², 渡辺 彰¹

【目的】*Acinetobacter* spp. は、他の非発酵グラム陰性桿菌と同様に院内感染菌として知られているが、近年、欧米で多剤耐性を示す *A. baumannii* による院内感染の報告がみられる。今回我々は、宮城県内の一般市中病院より臨床分離された *Acinetobacter* spp. の薬剤感受性を調査したので報告する。

【方法】被検菌株は2008年5月～12月までに宮城県内の一般市中病院6施設より分離された *Acinetobacter* spp. 80株とした。分離された *Acinetobacter* spp. はIDテストNF-18を用いて菌種同定を行った。薬剤感受性試験はフローズプレートを用いた微量液体希釈法にてMICを測定した。使用抗菌薬はIPM, MEPM, AMK, CPF, CAZ, PIPC, MINO, CFPMの8薬剤とした。さらにメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)産生の確認はSMAディスク法にて実施した。**【結果】**由来検体の内訳は便22株、咽頭粘液20株、喀痰15株、口气10株、尿6株、血液2株、その他5株であった。菌種内訳は *A. baumannii* が75株、*A. iwoffii* が5株であった。各薬剤に対する耐性状況はAMK(MIC: ≥64μg/ml)1株、CPF(≥4μg/ml)5株、CAZ(≥32μg/ml)5株、PIPC(≥128μg/ml)6株、CFPM(≥32μg/ml)5株であった。このうちCPF+CAZの2剤耐性を示す株が1株分離された。今回の調査ではMBL産生株は確認されなかった。**【考察】**今回の薬剤感受性調査においてMBL産生株は確認されなかったが、β-ラクタム系薬に耐性を示す株が確認された。また、多剤耐性株になり得る株が1株確認されたことから、今後、本邦においても多剤耐性 *Acinetobacter* spp. の分離状況を把握しておく必要がある。

ペニシリン低感受性B群連鎖球菌に関する依頼解析

国立感染症研究所 細菌第二部¹, 岡山赤十字病院・検査部²

○木村幸司¹, 石田香志枝², 柴田尚宏¹, 荒川宜親¹

背景 B群連鎖球菌は、長らくベータラクタム系薬にすべて感受性と考えられてきたが、我々はペニシリンを始めとするベータラクタム系薬に低感受性を獲得したペニシリン低感受性B群連鎖球菌(Group B streptococcus with reduced penicillin susceptibility, PRGBS)を報告した。それに伴い、臨床現場から、菌株解析依頼が寄せられ、それらについて解析した。**方法** 愛知県、東京都、岡山県の病院から分与されたGBSについてPRGBSを検出できるKB diskを用いた方法、平板希釈法によるPCG, MPI, CZXのMIC測定を行い、PRGBSの検出、確認を行った。PRGBS株についてはPBP2X遺伝子の核酸配列を決定した。**結果** 愛知県の病院由来の350株のうち、disk法、MIC測定より、1株をPRGBSと判定した。PBP2X遺伝子には、PRGBSに特徴的なV405A変異が認められた。東京都内の病院から分離された14株について、MICを測定、1株をPRGBSと判定した。PBP2X遺伝子にV405Aの変異が認められた。岡山県の病院から分離された1株についてMICを決定、PRGBSと判定した。PBP2X遺伝子にはPRGBSに特徴的なQ557E, V405Aの両変異が認められた。**考察** PRGBSは国内各地の医療施設から分離されているようである。今回の解析で得られたPRGBS3株はすべて非侵襲的な部位由来の株であった。(会員外協力者:名城病院・検査科 清水聖一, 日大板橋病院・臨床検査部 矢越美智子)

外科感染症分離菌に対する MIC に基づく抗菌薬の統計学的分類の試み

慶應義塾大学 医学部 救急医学¹, NTT 西日本東海病院²

○鈴木 昌¹, 関根和彦¹, 栗原智宏¹, 宮木 大¹,
相川直樹¹, 品川長夫²

【目的】外科感染症分離菌に対する MIC は個々の症例における抗菌薬選択に有用だが, MIC を多変量と捉えれば, MIC パターンの類型化が可能であり, 耐性機序の理解や empiric therapy における抗菌薬選択に有用な資料を提供しうる。本研究では MIC の統計学的解析によって抗菌薬の分類が可能か否かを検討した。【方法】1982年4月から26年間に外科感染症分離菌研究会*参加42施設で収集された分離菌のうち, *S. aureus* 748株と *P. aeruginosa* 615株を対象(患者1,294人)に, 主な抗菌薬 MIC の因子分析を行い, MIC に影響する因子を抽出した。【結果】*S. aureus*: 4因子が抽出された。因子負荷量0.60以上の抗菌薬は, 第1因子で CEZ : 0.63, CTM : 0.67, CMX : 0.65, FMOX : 0.85, CZOP : 0.89, IPM : 0.90, 第2因子で, CEZ : 0.65, CTM : 0.60, CMX : 0.62, CLDM : 0.82, MINO : 0.7, FOM : 0.77, 第3因子で, GM : 0.77, ABK : 0.78, 第4因子で VCM : 0.77, TEIC : 0.76 であった。第1因子はβラクタム薬(特に第3代セフェム以降), 第3因子はアミノグリコド系, 第4因子は抗 MRSA 薬, そして第2因子は第2世代までのセフェムとその他の抗菌薬が含まれた。*P. aeruginosa*: 3因子が抽出され, 第1因子で, CAZ : 0.69, AZT : 0.92, CRMN : 0.96, 第2因子で, PIPC : 0.63, CAZ : 0.62, CFS : 0.70, CZOP : 0.66, GM : 0.76, 第3因子では AMK : 0.68, IPM : 0.62, LVFX : 0.74 であった。第1因子は主にモノバクタム系, 第3因子は MDRP に関わる抗菌薬, そして第2因子にはその他の抗菌薬としてβラクタム薬と GM が分類された。【考察】抗菌薬 MIC の統計学的解析によって MIC に SA で4因子, PA で3因子の関与が示された。これらの因子は従来の抗菌薬の分類に類似し, MDRP や抗 MRSA 薬をも抽出しており, 妥当と考えられた。【結語】抗菌薬 MIC の因子分析によって MIC に基づく抗菌薬の分類が可能と考えられた。(*参加施設と研究会支援企業の武田薬品工業(株)に謝意を表します。)

MRSA における多剤排出ポンプ遺伝子 *qacB* の分布と薬剤感受性 I —*qacB* 保有率と fluoroquinolones 耐性率の年次推移—

東京薬科大学 薬学部 病原微生物学教室

○並木淑恵, 工藤隆道, 中南秀将, 野口雅久,
笹津備規

【目的】MRSA は最も主要な医療関連感染原因菌であるが, 近年, 市中での流行が問題となっている。消毒薬は MRSA の医療関連感染および市中への拡散を防止するために, 医療施設において広く使用されている。しかし, 手指消毒に汎用される消毒薬に抵抗性を示す MRSA の分離が報告されている。MRSA の消毒薬抵抗性に最も寄与する遺伝子として, プラスミド性の多剤排出ポンプをコードする *qacA* および *qacB* が知られている。そこで, 本研究では, 2002年から2007年に分離された MRSA について, *qacA* および *qacB* の年次推移と消毒薬を含む各種抗菌薬感受性を調査した。【材料・方法】東京医科大学八王子医療センターにおいて, 2002年から2007年に分離された MRSA 2023株を使用した。遺伝子の検出は PCR により行い, *qacA* と *qacB* の分類は *AluI* を用いた RFLP 法により行った。最小発育阻止濃度 (MIC) は CLSI に準じ, 2倍寒天希釈法で測定した。【結果・考察】分離された全 MRSA について *qacA* および *qacB* の検出を行った結果, 49.6% (1003/2023) の株がいずれかの遺伝子を保有していることが明らかとなった。*qacA* および *qacB* の年次推移を調査したところ, *qacA* の検出率は2002年(66.8%)から2007年(27.7%)にかけて大きく減少していたのに対し, *qacB* の検出率は2002年(1.0%)から2007年(25.1%)にかけて増加していた。そこで, *qacA* 保有株および *qacB* 保有株の各種抗菌薬感受性を比較した結果, *qacB* 保有株は *qacA* 保有株と比べ, 色素の acriflavine に高い感受性を示した。一方, gentamicin および各種 fluoroquinolones に対しては, *qacA* 保有株の方が高い感受性を示した。さらに, *qacB* 保有株が増加し始めた2004年以降, 各種 fluoroquinolones の耐性率が上昇していた。したがって, *qacB* 保有株の増加と fluoroquinolones 耐性株の増加には, 相関関係が認められることが明らかとなった。(会員外共同研究者: 日向沙織, 橋本美希)

MRSAにおける多剤排出ポンプ遺伝子 *qacB* の分布と薬剤感受性 II —*qacB* 多型と fluoroquinolones 耐性との関連性—

東京薬科大学 薬学部 病原微生物学教室

○中南秀将, 並木淑恵, 工藤隆道, 野口雅久,
笹津備規

【目的】近年, プラスミド性の多剤排出ポンプ QacB をコードする遺伝子 *qacB* を保有する MRSA の増加に伴い, fluoroquinolones 耐性株が増加していることが我々の調査により明らかとなった。一方, *qacB* 保有 MRSA は色素の acriflavine に対する感受性に多様性が認められた。我々はこれまでに, *qacB* には4種の遺伝子多型 *qacBI*, *qacBII*, *qacBIII*, 及び *qacBIV* が存在することを明らかにしている。このうち, QacBII と QacBIII は320番目のアミノ酸の相違しかないが, この部位の相違が acriflavine 感受性の多様性に寄与している。しかし, *qacB* 多型と fluoroquinolones 耐性の関連性については明らかとなっていない。そこで, *qacB* 多型を簡易的に分類する方法を開発し, MRSA における *qacB* 多型の分布を調査した。さらに, *qacB* 多型と fluoroquinolones 耐性の関連性について研究した。

【材料・方法】東京医科大学八王子医療センターにおいて, 2002年から2007年に分離された *qacB* 保有 MRSA 284株を使用した。*qacB* の分類は *MwoI* および *Fnu4HI* を用いた PCR-RFLP 法により行った。最小発育阻止濃度 (MIC) は CLSI に準じ, 2倍寒天平板希釈法により測定した。

【結果・考察】MRSA 284株を *qacBI*, *qacBII*, *qacBIII*, 及び *qacBIV* に分類した結果, 0% (0/284) が *qacBI*, 2.1% (6/284) が *qacBII*, 97.5% (277/284) が *qacBIII*, 0.4% (1/284) が *qacBIV* に分類された。acriflavine 及び各種 fluoroquinolones 感受性を調査したところ, *qacBIII* 保有株は他の *qacB* 多型保有株と比べ, acriflavine の MIC は低い値を示したが, 各種 fluoroquinolones の MIC は高い値を示した。これらの結果より, *qacB* 多型のうち *qacBIII* が最も多くの MRSA が保有しており, 色素低度耐性を示す *qacBIII* 保有株は, 各種 fluoroquinolones に高度耐性を示すことが明らかとなった。したがって, 本研究から *qacBIII* と fluoroquinolones 耐性との関連性が示唆された。

血液由来 MRSA の薬剤感受性と抗 MRSA 薬の治療効果に関する検討

関西医科大学附属枚方病院 臨床検査部

○中村竜也, 清水千裕, 高橋伯夫

【目的】耐性菌感染症の中でも MRSA 感染症は治療に難渋するケースが多く, 特に敗血症例では予後を左右することも多い。また, 近年抗 MRSA 薬に対する MIC 値の上昇による治療失敗例の報告も増加している。そこで, 血液由来 MRSA に対する抗菌力を調査と使用された抗 MRSA 薬の治療効果に関する検討を行った。【方法】2006年から2008年に検出された MRSA 193株について, VCM, TEIC, ABK, LZD の MIC を CLSI に準拠した微量液体希釈法 (フローゼンプレート栄研) にて測定し, 年別に MIC_{50/90} および MIC が >1μg/ml を示す割合を算出した。なお, VCM については 0.25μg/ml 間隔で MIC を測定した。抗 MRSA 薬の治療効果に関する検討は, 4薬剤が使用された81例を対象とし, カルテ調査から主治医の臨床的判断および感染症マーカーの検査値を併せて効果判定を行った。【結果】MIC₅₀ (μg/ml) は 2006/2007/2008 とすると VCM 1/0.75/0.75, TEIC 1/0.5/1, ABK 1/1/0.5, LZD 2/1/2 で, MIC₉₀ は VCM 1.25/1/1, TEIC 2/2/2, ABK 2/2/2, LZD 2/2/2 であった。MIC >1μg/ml を示す割合 (%) は VCM 20.9/9.3/9.0, TEIC 11.6/18.7/18.2, ABK 23.2/14.7/13.6, LZD 72.1/48/52.3 であった。抗 MRSA 投与は VCM 44例, TEIC 9例, ABK 7例, LZD 21例であった。治療成功率は VCM 77.3%, TEIC 44.4%, ABK 85.7%, LZD 71.4% であった。治療成功例中の MIC が >1μg/ml を示す割合は VCM 8.1%, TEIC 0%, ABK 0%, LZD 18.7% であったのに対して, 治療失敗例では VCM 57.1%, TEIC 40%, ABK 0%, LZD 80% と高率であった。【考察】血液培養から検出される MRSA の抗 MRSA 薬に対する耐性化は現在のところ進んではいなかった。治療効果における検討では, 治療失敗例において MIC 値が高い傾向にあり, MIC 値の上昇が MRSA 敗血症をさらに難治化させる可能性があることを示唆した。MRSA 治療には, 精度の高い MIC 測定と適切な抗菌薬選択および投与量設計が必要であると考えられた。

MRSA 血流感染症例分離株における抗 MRSA 薬(アルベカシン, テイコプラニン, バンコマイシン) 感受性の経年的変化と治療予後

福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科¹, 明治製菓株式会社²

○高田 徹¹, 田村和夫², 井田孝志²

【目的】 MRSA 血流感染症例分離株における抗 MRSA 薬 (ABK, TEIC, VCM) 感受性の経年的変化と治療予後との関連を検討する。

【方法】 1987年1月から2007年12月までの21年間に、福岡大学病院内科および救命救急センター入院患者163名の血流感染症例血液検体から分離された MRSA 163株を対象とした。各抗菌薬 MIC は微量液体希釈法により測定し、ヘテロ VISA (h-VISA) は Macro Etest によりスクリーニングを行った。生命予後は菌の血液分離後30日以内の死亡率で判定した。

【結果】 CLSI の基準に基づく感受性率 (S%) は TEIC, VCM は共に 100% であった。TEIC 低感受性株 ($\geq 8\mu\text{g}/\text{mL}$) および h-VISA 株は 1996 年より検出され、'06 年, '07 年分離株では過半数を占めた。一方, ABK 低感受性株 ($\geq 8\mu\text{g}/\text{mL}$) は ABK 発売前の 1987 年からみられ, 1997 年までは分離株の過半数を占めたが, '06 年, '07 年分離株は h-VISA 株を含め全て感受性であった。h-VISA 株は全株 agrII 型であったのに対し, ABK 低感受性株は agrIII 型が他型に比べて多かった (96.2% (26/27) vs 8.8% (12/137), $p < 0.0001$)。VCM MIC = $2\mu\text{g}/\text{mL}$ の株分離例では MIC < $1\mu\text{g}/\text{mL}$ の株分離例より生命予後が不良であった ($p = 0.03$, 55.2% (21/38) vs 36.0% (45/125))。一方, ABK 低感受性株 (39.4% (15/38) vs 40.8% (51/125)), TEIC 低感受性株 (51.3% (19/37) vs 37.3% (47/126)) 各分離例においては低感受性の有無と生命予後との間に一定の関連はみられなかった。

【結論】 血液分離株において h-VISA 株が増加傾向にあるのに対し, ABK は寧ろ感受性が回復している傾向が認められた。

(非会員共同研究者 宮崎元康, 風斗麻希, 原周司)

テイコプラニンの先発品とジェネリック品の抗菌力の比較検討

東北大学 加齢医学研究所 抗感染症薬開発研究部門

○藤村 茂, 高根秀成, 中野禎久, 渡辺 彰

【目的】 近年, ジェネリック医薬品の使用促進が図られているが, 本邦のジェネリック医薬品の普及は, 欧米に比較して低いといえる。この背景には, ジェネリック医薬品の臨床における製品信頼性の認知度が低いことが影響している。これまで我々は抗菌薬のジェネリック医薬品の抗菌力に関し調査を行っており, 第 56 回日本化学療法学会総会にて抗緑膿菌抗菌薬の先発品とジェネリック品の抗菌力を報告した。今回は, 抗 MRSA 薬のテイコプラニンの抗菌力を先発品の成績と比較検討したので報告する。**【方法】** 使用菌株は, 2008 年に東北地方の医療機関より臨床分離された MRSA 142 株とし, 対象の薬剤は, テイコプラニンの先発品 (TEIC-1) とジェネリック医薬品 2 薬剤 (TEIC-2, -3) の計 3 剤である。薬剤感受性は, 各製品 1 バイアル (200mg) あたりテイコプラニンが 200mg 含まれていると仮定して希釈系列 128-0.06mg/L を作成しフローズンプレートを用いた微量液体希釈法にて MIC を測定した。**【結果】** 各薬剤の MIC₅₀ と 80 の成績は, 先発品とジェネリック 2 剤ともに 1mg/L, 4mg/L であり一致した。しかしながら, TEIC-1 と比較し MIC 値が 1 管以上高い値を示した株の割合は TEIC-2 が 21.8% (31/142 株) であり TEIC-3 が 16.9% (24/142 株) であった。

【考察】 ジェネリック抗菌薬では, 原末もしくはバイアル充填品が世界各国から輸入されている場合が多いが, 原末の品質に関しては, 厳しい審査がなされているため問題ないと思われる。今回の MIC にズレが生じた原因として添加物や力価の問題が考えられ, 調査中である。(会員外共同研究者: 東北大学加齢医学研究所 徳山英理子, 荻谷泰子)

当院のグラム陰性桿菌における耐性菌の分離状況

広島大学病院 診療支援部¹, 広島大学病院 感染管理室²

○木場由美子¹, 小野寺一¹, 長岡里枝¹, 大毛宏喜²

【目的】extended spectrum β -lactamases (ESBLs) や metallo- β -lactamases (MBL) 産生株の分離状況を把握しておくことは、院内感染対策上重要である。今回、当院における ESBLs 産生株と MBL 産生株の分離状況について調査した。【対象および方法】2002年から2007年までの6年間に当院で分離したグラム陰性桿菌を対象とし、ESBLs 産生と MBL 産生が疑われる株について Disk 法および PCR 法により確認した。なお、同一患者の重複は削除し初回のみを採用した。【結果】6年間に ESBL 産生株を7菌種80株分離し、Escherichia coli 51株(63.7%)、Klebsiella pneumoniae 12株(15%)、Enterobacter cloacae 10株(12.5%)と3菌種で91.2%を占めた。E.coliの検出率は2003年0.9%から2006年4.6%と顕著に増加した。K.pneumoniaeは0.5%~1.7%であった。ESBLsの遺伝子型別は、CTX-M-9タイプが最も多く54株(67.5%)、ついでTEM型が31株(38.7%)、CTX-M-1タイプが17株(21.3%)であった。MBL産生株は25株分離し、すべてPseudomonas aeruginosaで、検出率は2004年0.6%から2006年3.2%に増加した。MBLの遺伝子型は、IMP1タイプで20株(80%)、VIM2タイプは2006年と2007年で5株(20%)分離した。【考察】当院においてESBLs産生株は、株数、菌種とも増加傾向を示した。MBL産生株では比較的稀なVIM2タイプが増加傾向を示しており、今後も分離状況には注目していく必要があると思われる。発表当日は2008年も併せて報告する。

外来患者の尿中由来大腸菌と腸球菌の薬剤感受性と年次推移について

藤田保健衛生大学 医学部 腎泌尿器外科¹, 藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院 泌尿器科², 藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院 検査課・細菌学検査部³

○石川清仁^{1,2}, 小原知美³, 早川 敏¹, 星長清隆¹

【目的】単純性膀胱炎患者の尿中から分離される大腸菌のキノロン耐性率が20%前後と報告されて7年以上が経過した。腸球菌は2003年あたりを境に一部の抗菌薬に関して感受性を取り戻しつつある。外来でEmpiric therapyをおこなう上で病院ごとの最新の薬剤感受性を知ることが大切である。そこで、外来患者の尿中から分離された大腸菌と腸球菌の耐性獲得状況を大学病院株と市中病院株に分けてその薬剤感受性の違いと年次推移につき検討した。【対象と方法】2000年から2007年の8年間に藤田保健衛生大学病院および第二教育病院(名古屋市の中心部にある市中病院)を受診した外来患者の尿中から同定された大腸菌、腸球菌のうち、菌数が 10^4 CFU/ml以上の3802株について薬剤感受性を調査した。MICは日本化学療法学会推奨寒天平板希釈法に基づき実地し、breakpointを設定してIとRを耐性菌とした。【結果】2007年の大腸菌耐性率はABPC 34%; 大学(46%:市中), PIPC 26%(40%), CAZ 5%(4%), FMOX 1%(0%), S/CPZ 3%(0%), AZT 5%(4%), IPM 0%(0%), GM 10%(11%), MINO 8%(12%), LVFX 19%(20%), ST 16%(15%)で、病院間で5%以上の格差が生じたのはABPCとPIPCのみであった。LVFXの耐性率の年次推移は2000年から2007年にかけて大学病院では、11%, 16%, 20%, 23%, 27%, 22%, 20%, 19%と2004年をピークに感受性に転じているのに対し、市中病院では5%, 5%, 8%, 10%, 15%, 11%, 16%, 20%と大学株に比べて年度毎の耐性率は低いが、2005年を除けばゆっくりと耐性化が進み、2007年では初めて逆転した。次に2007年の腸球菌の耐性率はABPC 0%(0%), IPM 0%(0%), MINO 72%(80%), LVFX 9%(0%), VCM 0%(0%)で、さらにLVFXの耐性率の年次推移は2000年から2007年にかけて大学病院では、45%から9%(2004年を除けば)と感受性を回復しているのに対し、市中病院では年次毎のバラツキが大きく一定の傾向を示していなかった。

尿中分離菌の年次的変遷と薬剤感受性について

兵庫県立尼崎病院 泌尿器科¹, 兵庫県立尼崎病院
検査部²

○三浦徹也¹, 吉行一馬¹, 山田裕二¹, 濱見 学¹,
幸福知己²

【目的】

兵庫県立尼崎病院における泌尿器科外来, 入院ならびに他科入院別の2004年~2008年の各菌種分離頻度, および主要分離菌の薬剤感受性について集計し, その推移を検討した。

【対象と方法】

対象は, 当院において尿中より 10^4 cfu/ml以上の菌数を示した尿中分離菌株で, 同一患者について同じ感染エピソードでの同一菌種の重複は避けて集計した。また薬剤感受性試験は液体微量希釈法を用いた。

【結果】

2008年は, 全体で463菌株が尿中から分離された。泌尿器科外来97株では1: *E.coli* 45.4% 2: *E.faecalis* 11.3% 3: *S.aureus* 8.2%, 泌尿器科入院94株では1: *E.coli*, *S.aureus* 19.1% 2: *E.faecalis* 17.0%, 他科入院272株では, 1: *E.coli* 32.0% 2: *E.faecalis* 13.7% 3: *P.aeruginosa* 9.2%であった。

【考察】

各菌種の分離頻度に関してはほぼ例年通りであり, 泌尿器科外来患者においては*E.coli*が半数近くを占めたが, 入院患者では, *S.aureus*, *E.faecalis*, *P.aeruginosa*の分離頻度が増加した。薬剤感受性率に関しては, *P.aeruginosa*においてIPM耐性菌は39株中7株(17.9%)に認め, MDRPを4株(10.3%)認めた。また, 2008年は泌尿器科病棟において同時期に尿およびドレーン排液から4株のMDRPが検出されるアウトブレイクを経験した。*S.aureus*におけるMRSAの比率は, 55株中40株(72.7%)であった。MRSAのVCMに対する耐性株は認めなかった。*E.coli*においてESBL産生株は, 149株中12株(8.1%)に認め, *E.coli*のフルオロキノロン系薬剤の耐性化は進んでおり, LVFX耐性*E.coli*の頻度は28.9%と過去最高であった。

尿路より分離された緑膿菌の抗菌薬感受性および患者背景について

東京慈恵会医科大学 感染制御部

○堀野哲也, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗,
佐藤文哉, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹,
小野寺昭一

【目的】緑膿菌は重症あるいは難治性感染症の原因菌として重要なだけでなく, 薬剤耐性という点でも注目すべき病原体である。今回我々は, 当院で尿から分離された緑膿菌について調査, 検討したので報告する。【方法】東京慈恵会医科大学附属病院で2006年1月1日より2008年12月31日までの3年間に尿路より緑膿菌が分離された788検体(399症例)を対象とし, 薬剤感受性や患者背景などについて検討した。【結果】尿路より緑膿菌が分離された399症例のうち小児は22症例(5.5%)で, 成人377症例では男性254例, 女性123例, 平均年齢68.7歳であった。薬剤感受性検査では, piperacillin 94.1%, ceftazidime 89.9%, imipenem 81.7%, meropenem 84.4%, amikacin 93.3%, ciprofloxacin 77.2%が感受性菌であり, 他の報告と同様にキノロン系薬に対する感受性が低下していることが認められた。また, 複数回にわたって尿路より緑膿菌が分離され, 最初に分離された緑膿菌の薬剤感受性試験の結果と比較して, 2回目以降に新たに耐性を獲得したと考えられる緑膿菌が分離された症例は12症例で, キノロン系薬に対して耐性を示す緑膿菌が出現した症例が7症例で最も多く, 次いでカルバペネム系薬3例, アミノグリコシド系薬2例, セフェム系薬2例であった。このうち, 2症例で2系統以上の抗緑膿菌薬に耐性を獲得したと考えられる緑膿菌が分離されたが, 多剤耐性緑膿菌が新たに出現した症例はなかった。【考察】当院で尿より分離された緑膿菌の薬剤感受性は他の報告と同様に特にキノロン系薬への感受性の低下していることが示唆された。また, 抗菌薬治療を経て耐性を獲得していく症例もみられており, 引き続き薬剤感受性の動向を監視していく必要があると考えられた。

ホスホマイシン・カルシウムの単純性膀胱炎に対する臨床効果検証

産業医科大学 泌尿器科¹, 中浜医院², 大阪大学医学部附属病院 感染制御部³

○松本哲朗¹, 中浜 力², 朝野和典³, 村谷哲郎¹

現在, 急性単純性膀胱炎の治療においてコンプライアンスの観点からフルオロキノロン3日間投与が汎用されている。単純性膀胱炎の主要起炎菌は大腸菌であり, 約70-80%を占めることが知られているが, 2002年以降世界的にフルオロキノロン耐性菌の出現増加が報告されており, 本邦も例外ではない。海外ではホスホマイシン・トロメタミンの3g単回投与が急性単純性膀胱炎の治療に汎用されており, その有用性が認められている。本邦ではホスホマイシン・カルシウムが認可されているが, 両剤はその体内動態に差異があるものの, 同一の活性本体であることから, ホスホマイシン・トロメタミン3g単回投与時の体内吸収量(血漿中濃度推移, 血漿中薬物濃度時間曲線下面積(AUC)を指標とする)が再現され, 国内で認可されている投与方法としてホスホマイシン・カルシウム1回1g, 1日3回2日間投与を用いて, 大阪市内の内科医院7施設および北九州市内の泌尿器科医院3施設において急性単純性膀胱炎に対するホスホマイシン・カルシウム(ホスミン錠500)の臨床的有用性を検討した。

平成20年2月~平成20年8月の期間で48例が登録され, 有効性および安全性の評価対象が39例であった。

投与5~7日後の治療判定の結果, 臨床学的有効率94.7%, 細菌学的消失率91.9%であった。また, 投与30日後の再発判定結果, 臨床学的有効率は85.7%, 細菌学的消失率は75.8%であった。30日後の再来院率は83.3%(40/48)であった。投与中および観察中の有害事象は処置を必要としない軽度の下痢および軟便が各1例認められた。

以上の事から, ホスホマイシン・カルシウム1回1g, 1日3回投与は急性単純性膀胱炎治療に有用であると考えられた。

長期間IUD留置した子宮腔内からEikenella corrodensを認めたtubo-ovarian abscessの1症例

赤穂市民病院 産婦人科

○黄 豊羽, 東田太郎

症例は51歳女性。11妊4産, 2流産, 5中絶の主婦。既往症は19歳時に大腿骨折手術歴, クラミジア頸管炎の治療歴, HCV(+)。他院にてIUD留置するも7年間放置。1ヶ月前からの下腹部痛と発熱を訴え近医受診されFOM点滴にても軽快されず当院受診となる。内診にて無色, 無臭の帯下と右付属器に腫瘍を触れ, ダグラス窩に圧痛を認め, 経膈超音波にて約15cmの腫瘍を認めるも卵巣は不明確だった。初診時, IUDを円滑に抜去し腔内イソジン消毒施行。IUDと膈分泌物の培養で共にEikenella corrodensを確認した。初診2日後, 下腹部痛, 全身倦怠感, 39℃台の発熱で再来院。血液検査でCRP 9.44mg/dl, WBC 10400/μlであり急性腹症(骨盤内腹膜炎および右付属器膿瘍)の診断で入院となる。同日の血液培養とクラミジアIgA抗体は陰性だった。入院時から嫌気性菌の存在を疑いCLDM, IPM/CM点滴投与した。WBC・CRPは第6病日まで緩徐な軽減を認めたが, 同日夜間に突然下腹部痛, 38℃台の高熱を認め, 翌日CRP 11.39mg/dl, WBC 12000/μlと再上昇を認めた為, 同日緊急開腹術を施行した。腹水は淡黄色で少量。骨盤内臓器の癒着は高度で, ダグラス窩に固着する厚い被膜を形成した手拳大の腫瘍を認めた。切開すると白色膿汁液が排出され, 培養結果はBacteroides fragilisだった。大網・腫瘍(卵管膿瘍)の一部を組織診(良性), 腹水は細胞診(class 1)を提出した。腹腔内洗浄後にFOM散布しダグラス窩にドレーン留置した。術直後からFMOX, MINO点滴投与。術後3日目よりCAM経口投与し, 術後13日目CRP 0.28mg/dl, WBC 5000/μlで軽快退院となる。以後CFPN-PI, MINO, CAM継続内服投与し, 術後27日目現在, 経過順調である。

男子非淋菌尿道炎に対するガチフロキサシンの臨床研究 (GONG study) —細菌学的効果—

宮崎大学 医学部 外科学講座 泌尿器科分野¹,
UTI 共同研究会²

○濱砂良一^{1,2}, 松本哲朗², 朝野和典², 高橋 聡²,
清田 浩², 安田 満², 荒川創一², 菊池達也²,
村谷哲郎², 速見浩士²

【目的】ガチフロキサシン (GFLX) の男子非淋菌性尿道炎 (NGU) に対する細菌学的効果を検討した。【対象と方法】研究参加 23 施設で NGU と診断された 20 歳以上の男性尿道炎患者を対象とした。患者には研究期間中コンドーム非使用の性交渉を行わない等の説明を行い、同意を得た。GFLX は 1 回 200mg, 1 日 2 回, 7 日間投与を行い, 投与 3-4 週間後に尿中の細菌学的効果を評価した。淋菌および *Chlamydia trachomatis* (CT) は Aptima Combo 2 で, *Mycoplasma genitalium* (MG), *Ureaplasma urealyticum* (UU), *Ureaplasma parvum* (UP), *Mycoplasma hominis* (MH) は real-time PCR 法で遺伝子検査を行った。【結果】2008 年 3 月~9 月に 214 例が登録され, 登録違反 3 例, 淋菌性尿道炎 19 例を除き 192 例を対象とした。CT, MG, UU, UP, MH の分離頻度は 100 (52.1%), 21 (10.9%), 27 (14.1%), 15 (7.8%), 14 (7.3%) であった。上記細菌のうちひとつ以上が検出され, 期間中の性交渉などの規則違反がなく, 最終観察できた 112 例を細菌学的効果評価症例とした。CT, MG, UU, UP, MH の消失率は 100% (78/78), 83.3% (15/18), 95.2% (20/21), 78.6% (11/14), 88.9% (8/9) であった。MG が消失しなかった 3 例中 2 例では, DNA コピー数が 167020→10, 23373→11 と著明に減少した。投与終了後に UU 1 例, UP 4 例, MH 2 例が, 投与前に細菌の検出されなかった 21 例からも UP 1 例, UP+MH 1 例が検出された。【考察】GFLX 400 mg/日, 7 日間投与は, 尿検体中の病原細菌遺伝子を高確率で消失させ, NGU に有効であった。特に MG に対しては Azithromycin による臨床研究結果とほぼ同等であった。残念なことに GFLX は 2008 年 9 月に発売中止となったが, その有効性が高かったため報告した。Levofloxacin では MG の再発が多いと報告されており, MG に対して強い抗菌力をもったキノロン系抗菌薬が必要であると考えられる。また, UP, MH に関しては, 病原性の検討とともに, 検体採取, 検査法への検討が必要である。

男子非淋菌尿道炎に対するガチフロキサシンの臨床研究 (GONG study) —臨床効果—

宮崎大学 医学部 外科学講座 泌尿器科分野¹,
UTI 共同研究会²

○濱砂良一^{1,2}, 松本哲朗², 朝野和典², 高橋 聡²,
清田 浩², 安田 満², 荒川創一², 菊池達也²,
村谷哲郎², 速見浩士²

【対象と方法】研究参加 23 施設で NGU と診断された 20 歳以上の男性尿道炎患者を対象とした。患者には研究期間中コンドーム非使用の性交渉を行わない等の説明を行い, 同意を得た。GFLX は 1 回 200mg, 1 日 2 回, 7 日間投与を行い, 投与 3-4 週間後に尿中の細菌の有無, および臨床効果を検討した淋菌および *Chlamydia trachomatis* (CT) は Aptima Combo 2 で, *Mycoplasma genitalium* (MG), *Ureaplasma urealyticum* (UU), *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* は real-time PCR 法で遺伝子検査を行った。【結果】2008 年 3 月~9 月に 214 例が登録され, 登録違反 3 例, 淋菌性尿道炎 19 例を除き 192 例を対象とした。期間中の性交渉などの規則違反がなく, 最終観察できた 153 例を臨床効果評価症例とした。初診時に 150 例で排尿時痛, 尿道不快感, 尿道掻痒感, 尿道分泌物のいずれかの症状を認めた (3 例は無症候の性感染症女性のパートナー)。全体の臨床症状の消失率は 96.7% (145/150) で, 起炎菌別では CT 陽性例 96.1% (74/77), MG 陽性例 (CT 陽性は除く) 100% (14/14), UU 陽性例 (CT, MG 陽性例を除く) 100% (11/11) であった。膿尿の消失率は初診時 CT 陽性例 59.5% (44/74), MG 陽性例 (CT 陽性は除く) 42.9% (6/14), UU 陽性例 (CT, MG 陽性例を除く) 54.5% (6/11) であった。細菌学的消失率は CT, MG, UU それぞれの 100%, 83.3%, 95.2% であり臨床効果との間に解離がみられた。【考察】GFLX 400mg/日, 7 日間投与は, NGU の臨床症状を高い確率で改善した。CT, MG に対する有効性は azithromycin に匹敵する高さであった。細菌学的な効果と臨床的な効果の間には差があり, 特に膿尿消失では有効性を判断できなかった。

各種 MRSA スクリーニング培地の MRSA 検出率に関する比較検討

株式会社キューリン¹, ひびき臨床微生物研究会²,
産業医科大学医学部泌尿器科学教室³

○小林とも子¹, 村谷哲郎^{2,3}, 後藤令子^{1,2}, 松本哲朗³

【目的】 CLSI は MRSA の phenotype による判定基準として, oxacillin の MIC 4 µg/ml 以上示す株という基準を示していたが, 2004 年に cefoxitin disk の追加が推奨され, 2007 年にはその判定基準が変更, 2008 年には cefoxitin の MIC 値が 8 µg/ml 以上という判定基準も加えられた。これらの基準の追加は, *mecA* を有するが oxacillin の MIC が低い株が特に市中を中心に増加しているためと考えられる。これに伴い, 各種 MRSA スクリーニング培地の処方の変更改良が行われている。これらの培地を比較検討する目的で, *Staphylococcus aureus* 臨床分離株のうち, 特に oxacillin および cefoxitin の MIC が判定基準付近の株を中心に選択し検討を行った。**【方法】** 2005 年以降北部九州・山口地区より分離された *S. aureus* のうち, PCR にて *mecA* 陰性となった株については, oxacillin の MIC 0.25~0.5 µg/ml を示す 4 株, MIC 2~4 µg/ml を示す 14 株, *mecA* 陽性となった株については, oxacillin の MIC 1~2 µg/ml を示す 25 株, 4~8 を示す 35 株, 32 µg/ml を示す 3 株の計 81 株を用いた。これらの株に対する cefoxitin の MIC は, *mecA* 非保有株で 2~4 µg/ml, *mecA* 保有株で 4~32 µg/ml を示した。MRSA スクリーニング培地としては 5 社 (シスメックス, 日水, BD, 関東化学, 極東製薬) の A~H の 8 種類を使用した。**【結果】** *mecA* 保有 63 株に対して, 菌の発育を認めない偽陰性株数は, A 4, B 8, C 4, D 17, E 1, F 38, G 2, H 4 株であった。*mecA* を非保有 18 株の偽陽性株数は A 2, B 5, C 2, D 3, E 5, F 3, G 4, H 2 であった。**【考察】** MRSA スクリーニング培地は, oxacillin および cefoxitin の MIC が高い株は確実に発育し, 低い株の発育は確実に抑制するため有用性が高い。しかしながら, 今回用いたような判定境界値付近の株は我々の検討では 3% 以下であるが, 大きな差異が認められた。D と F 培地は検出率が明らかに劣っており, 培地の Lot などの影響も考えられるので, さらに検討を行う予定である。

標準化半定量 PCR 法を用いた呼吸器感染症の起炎菌同定法 —A multicenter prospective study for the validation—

埼玉医科大学病院 呼吸器内科

○平間 崇

【目的】 肺炎の多くが肺炎球菌のような commensal organism (無症候で気道に存在しうる病原体) を原因とするため, PCR で検出されても起炎菌と確定できない。我々は, 喀痰中のヒト細胞数と病原体細胞数の比を Real-time PCR で相対的定量することで, commensal organism を起炎菌として可能性の高い病原体 (significant) と低い病原体 (non-significant) とに cutoff 値で分類できた (国内特許 2008-052399/PCT 出願)。またマイコプラズマのような non-commensal organism (通常は気道に存在しない病原体) も同時に PCR を実施すること (検出のみで significant) で, 喀痰で 19 種類の病原体の包括的 PCR を実施し, どれが significant であるかを同定する迅速診断キットを開発した (HIRA-TAN)。今回, 前向き試験で HIRA-TAN の cutoff 値の妥当性を検討した。**【方法】** 2008 年 4 月~10 月にかけて多施設前向き試験を実施し, 肺炎症例を連続登録した。今回は特に肺炎の起炎菌として最多の肺炎球菌を特に対象とした。**【成績】** 肺炎症例 174 例で集積終了。そのうち PCR で肺炎球菌が検出された症例 109 例 (Significant 67 例, Non-significant 42 例)。既存の方法で肺炎球菌を起炎菌と診断した症例 43 例。HIRA-TAN で肺炎球菌を Significant と判定した場合, 肺炎球菌肺炎症例における起炎菌同定率 (感度) は 93.0% であった。また Non-significant と判定した場合, 肺炎球菌が検出されても起炎菌として否定できる能力 (陰性的中率) は 92.9% であった。**【結論】** HIRA-TAN の commensal organism における cutoff 値の陽性集合は既存検査陽性集合を包含する。つまりその陽性集合を治療対象群として考えて良く, 治療経過もそれを支持していた。これまで喀痰 PCR で起炎菌同定が困難といわれてきた commensal organism も標準化半定量法を用いれば解決可能であった。それに Non-commensal organism を加えることで迅速包括的検索が可能となり, これは抗生剤の適正使用へもつながるものと考えられる。研究協力者 金沢 実, 萩原弘一

成人持続咳嗽患者に対する LAMP 法による百日咳菌遺伝子検索の検討

名古屋市立大学 呼吸器内科

○中村 敦, 岩島康仁, 杓名健雄

【目的】

成人の百日咳は症状が非典型的なため咳が持続してから受診する 경우가多く、迅速かつ確な診断、治療がなされる例は少ない。そこで成人の持続咳嗽患者を対象として百日咳の診断に有用と考えられる LAMP 法を用いた百日咳菌遺伝子検索を行ない、臨床像との関連について検討する。

【対象と方法】

2008 年 6～12 月の 6 ヶ月間に 2 週間以上持続する咳嗽を主訴として受診した成人患者のうち、同意の得られた 25 名から鼻腔スワブを採取し、国立感染症研究所において LAMP 法による百日咳菌遺伝子を検索するとともに臨床像との関連を検討した。百日咳凝集素価が 1280 倍以上の高力価を示した例を H 群、複数回の検査で 4 倍以上の有意変動を示した例を C 群、両者を示したものを HC 群とし、40 倍以上 1280 倍未満の中力価を示した群を M 群に分類した。LAMP 法の陽性例あるいは百日咳凝集素価での H 群、C 群、HC 群を百日咳患者と診断した。

【成績】

持続咳嗽患者のうち百日咳と診断した患者は 11 名で、このうち LAMP 法が陽性を示した例は 4 名 (16%)、内訳として HC 群、C 群、H 群各 1 名に加え、M 群 (320 倍) 1 名がいた。一方、陰性例は 7 名 (28%) で、C 群 4 名、H 群 3 名であった。症状の出現から鼻腔スワブ採取までの期間は、LAMP 陽性例では 14～24 (平均 19.8) 日と、陰性例の 22～72 (平均 37.8) 日に比べて短かった。また鼻腔スワブ採取時に抗菌薬が投与されていなかった 4 例中 3 例は LAMP 法が陽性であったのに対し、検索に先行して CAM などの抗菌薬が投与されていた 7 例の中では陽性を示したのは 1 例のみであった。

【結論】

鼻腔スワブを用いた LAMP 法による百日咳菌遺伝子の陽性結果は、発症から検索までの期間の長さや抗菌薬先行の投与から影響を受ける可能性が考えられる。また、症例をさらに蓄積し百日咳凝集素価の適正な判定基準を検証する必要があると思われる。

会員外共同研究者：蒲地 一成 (国立感染症研究所 細菌第二部)

LAMP 法による 16S rRNA メチラーゼ遺伝子 (*rmtA*, *rmtB*, *armA*) の迅速検出

東北大学病院 診療技術部・検査部¹, 東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座², 国立感染症研究所 細菌第二部³

○長沢光章^{1,2,3}, 賀来満夫¹, 山口恵三², 荒川宜親³

【目的】近年、16S rRNA メチラーゼによるアミノ配糖体耐性の *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* および *S. marcescens* が検出されており、これら耐性菌の拡大を防ぐためにも迅速かつ簡便なアミノグリコシド耐性遺伝子検出法が必要である。

今回、アミノグリコシド耐性遺伝子である 16S rRNA メチラーゼ遺伝子 *rmtA*, *rmtB*, *armA* に対する LAMP 法プライマーを設計し、検出法を開発したので報告する。

【方法】*rmtA*, *rmtB* および *armA* の各遺伝子の特異配列に対し、設計支援ソフト (Primer Explorer V4) を使用し LAMP プライマーを設計し、それぞれ 2 種類の outer primer (F3, B3), 2 種類の inner primer (FIP, BIP) および 2 種類の loop primer (LF, LB) を作成した。標的遺伝子は Open Reading Frame とし、それぞれ *rmtA*: 442-652 (211bp), *rmtB*: 367-592 (226bp), *armA*: 304-562 (259bp) を増幅するように設計した。LAMP 法は、マニュアルに従って実施した。

【結果】設計したプライマーセットはいずれも 1 時間以内に 100 コピーの遺伝子を検出し、高い検出感度を持つことが示された。また、*rmtA* に対する LAMP 検出系 (*rmtA*-LAMP) はすべての *rmtA* 遺伝子保有株 (1 菌種 21 株) を検出し、*rmtB*, *rmtC*, *armA* 保有株を検出することはなかった。同様に、*rmtB*-LAMP, *armA*-LAMP はそれぞれ *rmtB* 保有株 (4 菌種 14 株), *armA* 保有株 (8 菌種 30 株) を特異的に検出した。

【結語】LAMP 法を用いた 16S rRNA メチラーゼ遺伝子の迅速および簡便な検出法を開発した。本法は、特殊な機器も必要とせず日常検査で大変有用であると考えられる。

(会員外共同研究者：蒲地 一成³, 和知野 純一³, 山根 一和³)

肺炎における喀痰中肺炎球菌抗原の迅速検出の検討

日本赤十字社長崎原爆諫早病院¹，長崎大学感染免疫学講座（第二内科）²

○福島喜代康¹，江原尚美¹，泉川公一²，掛屋 弘²，
齋藤 厚¹，河野 茂²

【目的】肺炎球菌は肺炎の最多の原因菌であり，肺炎球菌性肺炎は重症化しやすい。尿中肺炎球菌抗原検出キット Binax NOW[®]が迅速診断として使用されているが感度が約60%と低い。我々は，肺炎球菌 C-polysaccharide (C-ps) 特異的ポリクローナル抗体を用いたイムノクロマトグラフィキット ODK 0501 が喀痰の肺炎球菌抗原を迅速に検出することを報告した (Ehara, N et al: J Med Microbiol. 57: 820-6, 2008)。今回，肺炎症例での本キットと尿中抗原検出キットの臨床的有用性を比較検討した。【対象および方法】対象は2005年10月～2007年3月に日本赤十字社長崎原爆諫早病院でインフォームドコンセントを取得できた肺炎54例（男33例，女21例）で平均年齢は63.4歳（27～97歳）。喀痰と尿を採取し，喀痰中の肺炎球菌検査は本キット ODK0501 で尿中肺炎球菌抗原は検査キット Binax NOW[®]を用いて検査した。喀痰の Gram 染色・培養も同時に実施した。【結果】肺炎54例での喀痰培養陽性は21例（38.9%）であった。喀痰の本キットの感度76.2%（16/21），尿中抗原検出キットの感度61.9%（13/21）であり，特異度はともに81.8%であった。肺炎発症初期（発症2日以内）の22症例での陽性は喀痰キット81.8%，尿中抗原検出キット63.6%であり，特異度は各々100%，90.9%であった。また，両者併用の感度は90.5%（19/21），感度は72.7%であった。【考案・結語】肺炎球菌 C-ps を特異的に認識する ODK0501 の感度は従来の尿中抗原検出キットより高いため臨床的に有用であり，さらには両キットの併用の有用性が示唆された。

全自動尿中有形成分分析装置 UF-1000i による尿中細菌数計測値の検討

—尿培養による細菌実測値の比較—

川崎医科大学附属¹，岡山労災病院 泌尿器科²

○小澤秀夫¹，那須良次²

【目的】UF-1000i は，FCM (Flowcytometry) 方式により尿中細胞成分を計測している全自動尿中有形成分分析装置であり，細菌測定専用チャンネルが新たに搭載され細菌数を含め約1分で測定結果が表示される。今回，我々は，その細菌測定専用チャンネルによる細菌測定の定量性（以下，UF法）を従来の尿培養細菌同定検査（細菌培養法）と比較し評価した。【対象と方法】2007年10月から2008年6月までの期間，岡山労災病院泌尿器科を尿路感染症（膿尿5個以上）にて受診した患者から得られた190例の尿検体を対象とした。UF法と細菌培養法を行い，カットオフを10の4乗/mLとした場合の陽性率，相関を検討するとともに，主な細菌菌種別に特異度を比較した。【結果】全検体の陽性率は，UF法95%，細菌培養法76%であった。両者の一致率は81%で，感度100%，特異度は18%であった。UF法で陽性であったが細菌培養法で陰性であったのは，37検体あり，このうち28症例はすでに抗菌薬が投与されていた。残りの3症例も他院からの紹介例であり抗菌薬先行投与の可能性があった。主な菌種ごとに感度と特異度を検討したが，それぞれ大腸菌（100%，25%），肺炎桿菌（100%，100%），ブドウ球菌（100%，13%），腸球菌（100%，40%），緑膿菌（100%，100%）といずれも感度は良好であるが特異度が低い傾向が見られた。【結論】UF法は細菌数が瞬時に測定可能で尿路感染症におけるエンピリック治療時の細菌尿の評価に有用であった。特異度低値の原因は，抗菌薬の投与により死菌となった菌体がUF法では計測されること，常在の嫌気性菌など通常の培養では検出されにくい菌種がUF法では検出されることなどが考えられた。

血液由来 *Candida* 属における各種抗真菌薬の感受性について

東北大学大学院内科病態学講座 感染制御・検査診断学分野¹, 東北大学病院 検査部²

○國島広之^{1,2}, 佐藤延子², 八田益充^{1,2},
高山陽子^{1,2}, 山本夏男^{1,2}, 北川美穂^{1,2},
矢野寿一^{1,2}, 長沢光章², 平潟洋一², 賀来満夫^{1,2}

【背景】病院を始めとする医療施設において、真菌感染症は重篤な日和見感染症の主要な原因微生物のひとつである。適切な抗菌化学療法においてはアンチバイオグラムに基づいた確実な抗微生物薬の選択が必要であるものの、真菌の感受性は一般的でないこともある。今回、血液由来 *Candida* 属における各種抗真菌薬の感受性について検討した。

【方法】東北大学病院において2005年1月～2008年12月まで血液由来から分離された *Candida* 属を対象とした。抗真菌薬は amphotericin B, 5-fluorocytosine, miconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, micafungin の7薬剤について、栄研にてプレートを作成し、最小発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MFC: 99) を検討した。

【結果】*Candida albicans* 21株の MIC ($\mu\text{g/ml}$) は、amphotericin B 0.03–0.125, 5-fluorocytosine 0.015–0.06, miconazole 0.008–0.03, fluconazole 0.06–0.5, itraconazole 0.002–0.015, voriconazole 0.002–0.008, micafungin 0.008–0.015 であった。同株の MFC 99 ($\mu\text{g/ml}$) は、amphotericin B 0.25–1.0, 5-fluorocytosine 0.25–64, miconazole 16, fluconazole 64, itraconazole 8, voriconazole 32, micafungin 0.015–0.03 であった。

【考案】*Candida* 属の MIC は、CLSI (M27-A3) の基準において flucytosine, itraconazole, fluconazole, voriconazole, micafungin の何れも感性株であった。真菌感染症においては、易感染性を含む重篤な宿主状態もあることから未だ十分な治療効果を認めないことも多くみられる。今後、地域における抗真菌薬を含めた薬剤感受性サーベイランスを行うことが重要と考えられた。

血流感染より分離された *Candida* 属の抗真菌薬感受性

広島大学 病態制御医科学講座 外科¹, 広島大学病院 検査部²

○大毛宏喜¹, 渡谷祐介¹, 曾我祐一郎¹, 清水 亘¹,
島筒和史¹, 長岡里枝², 板羽秀之², 小野寺一²,
末田泰二郎¹

【目的】血流感染より分離される *Candida* 属の、抗真菌薬に対する感受性を評価した【対象・方法】対象は2004年1月から2007年12月の間に当院で血液培養もしくは中心静脈カテーテル先端より分離された *Candida* 属 26株。MCFG, AMPH-B, 5-FC, FLCZ, ITCZ, VRCZ, MCZ に対する MIC (minimum inhibitory concentration: 最小発育阻止濃度) および MFC (minimum fungicidal concentration: 最小殺菌濃度) を評価した。さらに各 *Candida* 属の1株を任意に選び、一定数の真菌を in vitro で接種した24時間後の菌数を、抗真菌薬の濃度ごとにプロットする、静菌・殺菌曲線を求めた。【結果】分離株は *C.albicans* 10株 (38.5%), *C.glabrata* 7株 (26.9%), *C.parapsilosis* 6株 (23.1%), *C.tropicaris* 3株 (11.5%)。また26例中24例が外科系診療科であった。各 *Candida* 属に対する抗真菌薬の MIC90 は MCFG が ≤ 0.015 から $0.5\mu\text{g/ml}$, AMPH-B が 0.06 から $0.125\mu\text{g/ml}$ と良好な感受性を有していた。FLCZ は *C.glabrata* での MIC90 が $4\mu\text{g/ml}$ で、感性ではあるが他の薬剤に対して高い濃度を必要としていた。In vitro での殺菌効果では、*C.albicans* の場合 FLCZ は $2\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度があれば十分な静菌効果を発揮していた。MCFG や AMPH-B は 0.5mg/ml 以下の濃度で全ての真菌を殺菌させる効果を有していた。*C.glabrata* の場合 FLCZ では 16mg/ml 以上の薬剤濃度を必要としており、外科領域であっても有効性が低いと考えられた。*C.parapsilosis* では VRCZ が最も良好な殺菌効果を有していた。【結語】*Candida* 属による血流感染では、*C.albicans*, non-*albicans* とも、MIC で評価する限りにおいては各抗真菌薬に対して良好な感受性を有していた。In vitro での殺菌的作用はポリエン系やキャンディン系薬剤がアゾール系に比較して良好な結果であったが、この指標が臨床効果とどのような相関を有するか、薬剤の組織内濃度はどの程度かという評価が今後必要である。

肺クリプトコックス症の治療に関する検討

長崎大学大学院医歯薬総合研究科 感染免疫学講座
(第二内科)

○三原 智, 高園貴弘, 小佐井康介, 西條知見,
山本和子, 栗原慎太郎, 今村圭文, 泉川公一,
掛屋 弘, 山本善裕, 柳原克紀, 田代隆良,
河野 茂

【背景】肺クリプトコックス症の治療は、アゾール系薬が第1選択薬であり、髄膜炎合併例では AMPH-B と 5-FC の併用が推奨されている。その治療期間に関して、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007」では、基礎疾患がなければ3ヵ月、基礎疾患があれば6ヵ月が推奨されているが、そのエビデンスはまだ確立されていない。我々は自験例の治療期間や治療終了時の目安をレトロスペクティブに検討した。【方法】H10年～H20年に経験した肺クリプトコックス症 27例に関して、臨床背景、治療内容、治療期間などを検討する。【結果】原発性 18例、続発性 9例。髄膜炎合併例は原発例 1例、続発例 1例であった。原発性では、治療薬は FLCZ 10例、VRCZ 2例、ITCZ 3例、FLCZ+5-FC 1例、無治療 1例、1例は FLCZ, ITCZ で増悪し VRCZ+5-FC を使用した。治療期間は 2.5～7ヵ月であった。続発性症例は、ITCZ 1例、FLCZ+5-FC 1例、FLCZ+5-FC 投与後に VRCZ 投与した症例が 1例、FLCZ のみが 2例、VRCZ が 4例であった。治療期間は、2～3ヵ月が 6例、5～6ヵ月が 2例、髄膜炎合併の難治例では、断続的に数年間の治療が必要であった。【考察】治療期間は 3～6ヵ月で十分と考えられた。しかし治療抵抗症例もあり重症度を考慮する必要がある。

慢性肺アスペルギルス症患者の mannose-binding lectin (MBL) 遺伝子における一塩基多型の検討

長崎大学 医学部 付属病院 第二内科¹, 長崎大学 医学部 付属病院 中央検査部², 長崎大学 医学部 保健学科³

○西條知見¹, 泉川公一¹, 高園貴弘¹, 今村圭文¹,
宮崎泰可¹, 掛屋 弘¹, 山本善裕¹, 柳原克紀^{1,2},
田代隆良³, 河野 茂¹

背景:

慢性肺アスペルギルス症は、陳旧性肺結核や COPD などの肺の器質性変化を背景に発症する疾患であるが、罹患に関する宿主要因は不明である。Mannose-binding lectin (MBL) は、補体系の活性化による病原体の排除に重要な役割を果たしている肝分泌の C 型レクチンであり、低 MBL 血症や MBL 機能不全は、再発性の感染症に関連すると報告されている。Chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) や Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) 患者と健常人を比較した研究では、MBL 遺伝子内の特定の塩基における一塩基多型 (SNP; Single Nucleotide Polymorphism) の頻度が、健常人に比べてアスペルギルス症患者に有意に多かったと報告されている。今回、当院における慢性アスペルギルス症患者、および健常人の MBL 遺伝子における SNP について比較検討を行った。

方法:

慢性肺アスペルギルス症患者および健常人の血液よりゲノム DNA を抽出し、MBL 遺伝子の一部を PCR 法にて増幅、PCR 産物のシーケンスを行い、SNP の有無を調べた。今回の実験における MBL 遺伝子内の塩基番号は、GenBank accession no. AF080508 の塩基番号と適合させた。

結果:

慢性肺アスペルギルス症患者 5 名の内、4 名において C649T および G1011A に変異を認め、1 名に G875A の変異を認めた。健常人では、4 名の内、1 名に C649T および G1011A の変異を認め、1 名に G875A の変異を認めた。慢性肺アスペルギルス症患者および健常人のいずれの変異もヘテロ接合型で、MBL 遺伝子の C649T および G1011A の変異は、慢性肺アスペルギルス症の発症に関連していることが示唆された。

慢性壊死性肺アスペルギルス症を対象としたミカファンギンとポリコナゾールの比較試験

国立病院機構東京病院¹, 複十字病院², 国立病院機構東名古屋病院³, 大阪赤十字病院⁴, 川崎医科大学附属川崎病院⁵, 昭和大学医学部臨床感染症学⁶, 国立感染症研究所⁷, 長崎大学医学部第2内科⁸

○鈴木純子¹, 倉島篤行², 小川賢二³, 網谷良一⁴, 沖本二郎⁵, 二木芳人⁶, 宮崎義継⁷, 泉川公一⁸, 掛屋 弘⁸, 河野 茂⁸

目的：慢性壊死性肺アスペルギルス症(CNPA)の入院患者を対象にミカファンギン(MCFG)とポリコナゾール(VRCZ)の初期治療における有効性および安全性を比較検討する。方法：CNPAと診断された入院患者107例(MCFG群53例, VRCZ群54例)を対象にMCFG(150-300mg/日, 1日1回)あるいはVRCZ(4mg/kg, 1日2回(初日のみ6mg/kg, 1日2回))注射用製剤による非盲検無作為化比較試験を施行した(全国24施設)。結果：登録時の両群の平均年齢や性別, 身長, 体重, アスペルギルス症の既往歴の有無, SpO₂, 炎症所見などの患者背景は有意差がなく, 均等に割り付けられていた。有効性の評価(解析対象 MCFG群50例, VRCZ群47例)では, 一次評価(2週目)においてMCFG(M)群とVRCZ(V)群の有効性は有意差がなく(M:60.0%, V:54.3%, P=0.576), 投与終了時点(最長4週間)においても両群間に有効性の差は認められなかった(M:68.0%, V:58.7%, P=0.344)。一方, 安全性の評価(解析対象 MCFG群53例, VRCZ群54例)において, MCFG群ではVRCZ群に比較して有意に有害事象の発現率が低かった(M:28.3%, V:66.7%, P<0.0001)。また, VRCZによる視覚障害を除いた有害事象の発現率(M:28.3%, V:53.7%, P=0.008)や肝機能障害の発現率も同様に低かった(M:15.1%, V:35.2%, P=0.017)。結論：CNPAの初期治療において, MCFGはVRCZと同等の有効性を有し, 安全性でより優れることが示された。

アカウントアメーバに対する抗真菌薬の感受性測定

東京薬科大学 薬学部 病原微生物学教室¹, 北里大学病院 薬剤部²

○野口雅久¹, 中南秀将¹, 浜田幸宏², 矢後和夫², 笹津備規¹

【目的】近年, 眼科領域でのアカウントアメーバ *Acanthamoeba* による感染性角膜炎が問題となっている。*Acanthamoeba* による角膜炎は, 主にコンタクトレンズ使用者に多発し, その原因として, 汚染されたレンズ保存液の使用などが挙げられる。*Acanthamoeba* 角膜炎には, 抗真菌薬の点眼による治療が行われているが, *Acanthamoeba* に対する抗真菌薬の感受性は詳細に評価されていない。そこで, 本研究では, 各種抗真菌薬, 抗原虫薬, および抗菌薬について, *Acanthamoeba* の感受性を評価した。

【材料・方法】*Acanthamoeba castellanii* ATCC 30010をPYG mediumに接種し, 25°C, 好気条件下にて培養した。薬剤感受性は, 50%増殖阻止濃度(IC₅₀)から判定した。IC₅₀は, 薬剤添加後5日目の細胞数から算出した。抗真菌薬として, azole系のvoriconazole, itraconazole, およびfosfluconazole, polyene系のamphotericin Bおよびpimaricin, candidin系のmicafunginを使用した。また, 抗原虫薬として, metronidazoleおよびparomomycin, 抗菌薬として, sulfamethoxazole, rifampicin, norfloxacin, neomycin, およびgentamicinを使用した。

【結果・考察】各種薬剤の *A. castellanii* に対するIC₅₀を算出した結果, azole系やpolyene系抗真菌薬のIC₅₀は有意に低い値を示した。このうち, voriconazoleが最も強い抗アメーバ活性を示したが, fluconazoleのプロドラッグであるfosfluconazoleに抗アメーバ活性は認められなかった。また, 抗原虫薬のparomomycinは弱い抗アメーバ活性を示したが, 今回の方法では, metronidazoleに抗アメーバ活性は認められなかった。一方, 調査した抗菌薬のうち, sulfamethoxazoleにのみ弱い抗アメーバ活性が認められた。したがって, 本研究から, *A. castellanii* に対して, 細胞膜に作用するazole系やpolyene系の抗真菌薬の有効性が最も高いことが明らかとなった。

会員外共同研究者：榎本貴一(東京薬科大学)

Legionella pneumophila による気道ムチン MUC5AC 産生

長崎大学 医学部・歯学部附属病院 臨床検査部¹, 長崎大学 医学部・歯学部附属病院 第2内科²

○森永芳智^{1,2}, 柳原克紀^{1,2}, 荒木伸子¹,
山田康一^{1,2}, 中村茂樹², 今村圭文², 泉川公一²,
関 雅文², 掛屋 弘², 山本善裕², 河野 茂²,
上平 憲¹

【背景】MUC5AC は気道粘液を構成する主要なムチンタンパク質である。われわれはこれまでに *Chlamydo-phila pneumoniae* により MUC5AC 産生が誘導されることを明らかにした。また, *Mycoplasma pneumoniae* によっても誘導されることも報告されている。そこで同じ非定型病原体である *Legionella pneumophila* (以下 L.pn) によって MUC5AC 産生が誘導されるかを検討した。

【方法】L.pn は生菌と, 死菌としてホルマリン処理, UV 処理後の菌を用いて検討した。気道上皮細胞 (NCI-H 292) へ生菌もしくは死菌で刺激を加え, 新鮮培地で一定時間培養後の MUC5AC 産生をタンパク質レベルおよび mRNA レベルでそれぞれ ELISA 法, 定量的 RT-PCR 法で検討した。また NF- κ B 活性も測定した。細胞内シグナル伝達経路として MAPK リン酸化を Western blot 法で確認した。また, シグナル阻害剤を刺激前に添加することで, MUC5AC 産生への阻害効果を確認した。

【結果】まず, L.pn が気道上皮細胞に感染することを確認した。L.pn 生菌の濃度依存性に MUC5AC 発現が亢進したが (Multiplicity of infection = 30, $p < 0.05$), 死菌では誘導されなかった。NF- κ B 活性も同様に L.pn 生菌で有意に上昇していた。MAPK レベルでは ERK および JNK の阻害剤により L.pn 誘導性 MUC5AC 産生が抑制された。

【考察】L.pn 生菌により気道上皮細胞からの MUC5AC 産生が亢進することが明らかとなった。細胞内寄生菌である L.pn の生菌により誘導されたことは, L.pn が細胞内に侵入後に MUC5AC 産生を誘導している可能性が考えられた。レジオネラ肺炎においても気道粘液が局所の生体防御機構に関与していることが示唆された。

呼吸器材料を対象とした Loop-mediated isothermal amplification 法を用いた Legionella 属菌による感染症診断に関する検討

東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座¹, 聖路加国際病院 呼吸器内科², 国家公務員共済組合連合会 三宿病院 呼吸器内科³, 東邦大学医療センター 呼吸器センター 内科⁴, 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 小児科⁵

○石井良和¹, 蝶名林直彦², 中森祥隆³, 佐野 剛⁴,
本間 栄⁴, 松原啓太⁵, 岩田 敏⁵, 館田一博¹,
山口恵三¹

【目的】*Legionella* 属菌は市中肺炎の原因微生物として重要である。しかし, 特殊な培地やコロニー形成まで長時間を要することなどの理由から, *Legionella* 属菌はその検出が困難な微生物の一つである。今回, 呼吸器材料を対象として, Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法を用いた遺伝子検出試薬による *Legionella* 属菌感染症の診断を試み, 培養法, 尿中抗原検出法, PCR 法, ペア血清を原則とした抗体価測定による診断法による陽性率と比較した。【方法】対象とした検査材料は, 2006 年 7 月~2007 年 4 月, LAMP 法急性下気道感染症研究会参加 6 施設 7 診療科においてエントリーされた 115 症例を対象とした。さらに, 培養で陽性が確認された, 東邦大学医学部微生物・感染症学講座に保存されている喀痰 20 検体も今回の検査対象とした。*Legionella* 属菌の培養には WYO- α 培地 (栄研化学) 尿中抗原はディップスティック '栄研' レジオネラ (栄研化学), PCR は Jonas らの方法, 抗体価はレジオネラ凝集反応用抗原「生研」, LAMP 法は, レジオネラ検出試薬キット (栄研化学) を用いて定法に従って検査を行った。【結果および考察】LAMP 法と培養検査との一致率は 99.3% (135 例), 尿中抗原検査との一致率は 94.1% (135 例), PCR 検査との一致率は 97.8% (135 例), 血清抗体価検査との一致率は 99.1% (115 例) であった。培養法との不一致例は, 培養 (+)・LAMP (-) であり, 検体の凍結融解を繰り返したため, 目的遺伝子配列が消失したことが原因の一つと考えられた。【結論】LAMP 法は 2 時間足らずで結果が得ることができる。LAMP 法による *Legionella* 属菌検出は臨床検査室で実施可能なすぐれた検査法であることが確認された。【会員外共同研究者】内山 伸 (聖路加国際病院呼吸器内科), 林 真一郎 (佐賀大学医学部附属病院呼吸器内科), 田代克弥, 濱崎雄平 (同 小児科), 仲 剛, 泉信有 (国立国際医療センター戸山病院呼吸器科)

当院および関連施設で経験したレジオネラ肺炎 16例の臨床的検討

長崎大学 医学部 歯学部 附属病院 第二内科¹, 長崎大学 医学部 歯学部 附属病院 検査部², 長崎大学 医学部 保健学科³, 日赤長崎原爆諫早病院⁴

中村茂樹¹, ○柳原克紀², 関 雅文¹, 泉川公一¹,
掛屋 弘¹, 山本善裕¹, 田代隆良³, 斎藤 厚⁴,
河野 茂¹

【目的】レジオネラ肺炎は重症肺炎の原因菌であり、依然として致死率の高い肺炎である。今回、我々はレジオネラ肺炎の臨床的特徴を明らかにする目的でレトロスペクティブ調査を行った。【対象】長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科およびその関連施設で1998年から2008年の過去10年間に経験したレジオネラ肺炎16例を対象とした。【結果】患者背景(性別:男性16例,女性0例,年齢:58.1±8.4歳,温泉入浴歴8例),身体所見(体温:38.3±1.2℃,呼吸数:25.5±11.4回,心拍数:102±22.6回,比較的徐脈:1例,精神障害:1例),重症度(A-DROP:軽症4例,中等症9例,重症2例,超重症1例),検査所見(WBC13705±7626mm³,CRP26.7±26.72mg/dl,AST128±284.9IU/l,CPK640±1768.5mg/dl,Na130±4.68mEq/l,BUN33.1±31.4mg/dl,Cr1.8±2.6mg/dl,LDH388±375.8IU/l,PaO₂63.5±10.8Torr),画像所見(胸部X線スコア5.1±2.3),治療(キノロン薬7例,マクロライド薬3例,キノロン薬+マクロライド薬併用5例,ステロイド併用4例,シベレスタット併用3例,人工呼吸器装着4例),使用キノロン薬の内訳(シプロフロキサシン9例,パズフロキサシン3例),予後(生存15例,死亡1例,入院期間33±21.6日),治療開始3日後改善度(WBC18.5%,CRP28.3%,P/F比0.7%,胸部X線スコア110.5%増悪),治療開始7日後改善度(WBC17.1%,CRP70.3%,P/F比33.9%,胸部X線スコア46.4%)。初期選択抗菌薬失敗5症例も含め,肺炎重症度は軽症から中等症が多く,死亡例はわずか1例であった。これは尿中抗原検査などの迅速診断法の普及により早期に適切な抗菌薬が使用されたためと考えられた。また,レジオネラ肺炎の特徴として適切な抗菌薬の投与下であっても3日後は改善度に乏しく7日後にかけて良好な改善を認めた。【結論】レジオネラ肺炎の予後決定因子や適切な治療法の検討には今後も数多くの臨床症例の集積が必要である。

レジオネラ市中肺炎患者の臨床像ならびに予後の検討

東邦大学医療センター 大森病院 呼吸器内科¹,
東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座²

○杉野圭史¹, 佐野 剛¹, 阪口真之¹, 佐藤大輔¹,
磯部和順¹, 坂本 晋¹, 高井雄二郎¹, 館田一博²,
山口恵三², 本間 栄¹

【目的】レジオネラ市中肺炎(レ肺炎)の臨床像ならびに予後を検討する。

【対象および方法】過去15年間に当院に入院したレ肺炎16例を対象に患者背景,画像所見,血液・菌学的検査所見,治療,予後に関してretrospectiveに検討した。

【結果】男性15例,女性1例で,平均64.6歳であった。基礎疾患は,糖尿病5例,アルコール性肝障害4例,慢性腎不全維持透析1例,慢性腎不全移植後1例,なし8例であった。診断はレジオネラ尿中抗原(Binax NOW[®]),喀痰あるいは気管支肺胞洗浄液培養のいずれかの陽性所見に基づいた。培養陽性11例の内訳は,*L. pneumophila* SG1/SG1+SG6/SG10:8/1/1例,*L. longbeachae*:1例であった。抗菌薬は,EM, AZM, CPM, PZFXの単独投与が7例,カルバペネム系抗菌薬併用が6例, RFP併用が3例で,症状出現から抗菌薬投与までの期間は,平均5.6日であった。全例急速に両肺に陰影が拡がり,ARDSを合併した症例は11例(68.7%)で,10例に人工呼吸器管理が行われた。ARDS合併11例では,全例ステロイドが投与され,シベレスタットが3例(生存1例,死亡2例),持続穏徐式血液浄化法が4例(全例死亡)に併用されたが,5例が死亡した。一方,ARDS非合併5例では1例を除いて,抗菌薬単独投与で改善していた。ARDSを合併し死亡した5例は,いずれもDIC,急性腎不全を併発していた。【結語】レ肺炎は,ARDSの合併率が高いが,早期からの適切な抗菌薬およびステロイドなどの補助療法により,54.5%が改善していた。一方,DIC,腎不全合併例は予後不良であった。

市中獲得型 MRSA による敗血症・骨髄炎の乳児例

上尾中央総合病院 小児科¹, 北里大学 抗感染症薬研究センター 同生命科学研究所², 国立病院機構東京医療センター 統括診療部³, 北里大学 生命科学研究所⁴

○三村成巨¹, 黒沢祥浩¹, 壇辻百合香², 酒井文宜², 花木秀明², 岩田 敏³, 砂川慶介⁴

【目的】近年, 市中獲得型 MRSA [community acquired (CA)-MRSA] が増加している。CA-MRSA は多くの毒素を産生し, その中でも Panton-Valentine leukocidin (pvl) を有しているものが多い。今回, pvl 陽性 CA-MRSA 感染による敗血症から骨髄炎に移行した乳児例を経験したので報告する。【症例】11 か月の女児。発熱と左下腿の腫脹, 熱感を認め入院した。WBC 19000/μl, CRP 9.68mg/dl。左下腿の単純写真で皮下組織の炎症は認められたが, 骨や関節内の変化は認めなかった。CEZ を開始したが解熱せず, 入院時血液培養から MRSA が検出されたため 4 日目から VCM を投与した。以後速やかに解熱し, CEZ は 7 日間, VCM は 12 日間投与した。下腿腫脹もほぼ消失し, 血液培養で MRSA の陰性化が確認されたため 18 日目に退院した。以後外来で経過を観察していたが, 下腿脛骨前面のわずかな腫脹が持続していた。退院の 1 ヶ月後に下腿 MRI を施行したところ左脛骨のほぼ全域にわたり骨髄炎の所見を認めた。再度入院し, Teicoplanin および Linezolid の投与を行っている。【方法】各種抗 MRSA 薬の血液培養から分離された MRSA に対する MIC を CLSI 法に準じて測定した。PCR 法による mecA, femA, SCCmec type および pvl の同定を行った。【結果・考察】分離された MRSA は, Oxacillin, Imipenem, Pazufloxacin, Minocycline に耐性で, Vancomycin, Arbekacin, Rifampicin, Teicoplanin, Linezolid に感性であった。mecA および femA 陽性の SCCmec type I 型の MRSA で, pvl が検出された。本症例は, VCM 投与後に敗血症は消失したにもかかわらず, 下腿腫脹部位から骨髄炎に移行したと考えられる。pvl 陽性 MRSA は時に重症化することがあるため十分な経過観察が必要であると考えられる。

リネゾリドの長期投与が奏効した急性骨髄性白血病に併発した多発性 MRSA 膿瘍の 1 症例

宝塚市立病院 ICT¹, 宝塚市立病院 薬剤部², 宝塚市立病院 内科³, 宝塚市立病院 整形外科⁴, 宝塚市立病院 中央検査室⁵, 宝塚市立病院 外科⁶, 宝塚市立病院 看護部⁷, 宝塚市立病院 呼吸器科⁸

○吉岡陸展^{1,2}, 森 亜子^{1,3}, 近藤万友美², 岡本隆弘³, 山下邦洋⁴, 折田 環⁵, 児島正道^{1,6}, 春藤和代^{1,7}, 新 康憲^{1,2}, 渡 雅克², 竹中雅彦^{1,8}

【はじめに】リネゾリド (LZD) は, 安易な使用による耐性菌の発生や長期使用により骨髄抑制等の重篤な副作用が懸念されるため当院では使用制限を設けている。しかし今回, 急性骨髄性白血病 (AML) に併発した多発性 MRSA 膿瘍の患者に対し, LZD の長期投与で良好な結果が得られたので報告する。

【症例】34 歳男性。AML の寛解導入後の発熱性好中球減少症に対し, カルバペネム系又は第 4 セフェム系抗菌薬を投与するも改善せず, 画像上から腸腰筋, 肺, 上腕及び下肢の多発性膿瘍と診断。さらに下肢膿汁からは MRSA が検出された。ICT と主治医との協議の上, 下肢ドレナージ及び LZD の全身投与を開始。投与 2 週間で他の抗 MRSA 薬への変更も検討したが, 創部菌量の減少及び解熱を示したため, 副作用並びに LZD の感受性に注意しながら継続を許可。

【結果】初回寛解導入により完全寛解 (CR) を得たものの, 増悪した多発性 MRSA 膿瘍に対し, LZD を 40 日間投与することで, 解熱及び WBC, CRP 値の改善, さらにはドレナージを施行した下肢のみならず全身の膿瘍が画像診断上, 縮小又は消失した。LZD 投与時の血小板数の最低値は 4.4 万/μl であったが, 輸血により重篤な出血もなく継続できた。感染克服後は, 地固め療法に進むことができ CR を維持できた。

【考察】LZD の多発性 MRSA 膿瘍に対する消失効果は, AML に対する寛解導入により CR が得られ, 患者の正常造血が回復したことで奏効したものと考えられた。ICT は感染部位及び起炎菌を特定し, 抗菌薬の使用制限を含む適正使用に努める一方, 各科専門医と密に連携し支援することで, 投与期間の最適化にも寄与しなければならない。特に今回のような血液疾患に併発する多発性 MRSA 膿瘍に対する抗菌薬療法は, 耐性菌及び副作用の発生を最小限に抑えつつ, 患者の治療向上に努める上で LZD の長期投与が必要であった症例と考察する。

岐阜県内で分離された MRSA に対する各種抗菌薬の抗菌活性

富山化学工業株式会社 総合研究所¹, 東海アンチバイオグラム研究会 ワーキンググループ²

○板谷和也¹, 久田晴美¹, 古家由理¹, 福田淑子¹, 満山順一^{1,2}, 浅野裕子², 澤村治樹², 松原茂規², 三嶋廣繁², 山岡一清², 渡邊邦友²

【目的】黄色ブドウ球菌は院内感染の主要原因菌であり, その中で MRSA の占める頻度は増加している。また近年, 院内だけでなく市中型 MRSA 感染症が報告され, 臨床上大きな問題となっており, その感染対策・抗菌薬適正使用には薬剤感受性動向の情報が重要となる。今回, 我々は岐阜県内で分離された MRSA に対する各種抗菌薬の薬剤感受性を検討した。

【材料及び方法】使用菌株: 岐阜県内の医療施設で 2006~2008 年に分離され, MIPIC の MIC が 4 µg/mL 以上の MRSA 232 株を用いた。抗菌活性: GRNX, MFLX, LVFX, VCM, TEIC, LZD, ABK, MUP, PAPM, MIPIC, MINO, CLDM, TMP/SMX を用い, CLSI の寒天平板希釈法にて測定した。

【結果】分離材料別頻度は, 喀痰が 31.0% (72 株) で最も多く, 次いで, 膿 (19.8% : 46 株), 皮膚 (17.2% : 40 株), 耳漏 (8.6% : 20 株), 鼻汁 (5.6% : 13 株), その他 (17.7% : 41 株) であった。また, 入院・外来患者別では, 入院 51.7% (120 株), 外来 47.4% (110 株), 不明 0.9% (2 株) であった。MIC₅₀ は, TMP/SMX が 0.0625 µg/mL で最も低く, 次いで, MUP (0.25 µg/mL) であった。キノロン系抗菌薬では, GRNX の MIC₅₀ が 1 µg/mL と最も低く, 次いで, MFLX (2 µg/mL), LVFX (8 µg/mL) であった。抗 MRSA 薬では, VCM, TEIC 及び ABK の MIC₅₀ はいずれも 1 µg/mL で, LZD は 2 µg/mL であった。CLSI のブレイクポイントによる各種薬剤感受性率は, MFLX 31.5%, LVFX 30.2%, VCM 100%, TEIC 100%, LZD 100%, TMP/SMX 100%, MINO 46.6%, CLDM 21.1% であった。また, VCM, TEIC, LZD, ABK, MUP 及び TMP/SMX 以外の薬剤に対する感受性は, 入院患者及び喀痰由来株で低下していた。

以上, MRSA では各種抗菌薬に対する耐性化が顕著であり, 耐性化抑制の観点から抗菌薬使用には十分な注意が必要であると考えられた。

(会員外共同研究者: 末松 寛之, 土屋 雅子, 寺地 真弓, 橋渡 彦典, 川原 佑貴, 松川 洋子, 宮部 高典, 荒井 亨)

岐阜県内で分離された MRSA の分子疫学解析

富山化学工業株式会社 総合研究所¹, 東海アンチバイオグラム研究会 ワーキンググループ²

○古家由理¹, 久田晴美¹, 板谷和也¹, 塩川裕子¹, 福田淑子¹, 満山順一¹, 浅野裕子², 澤村治樹², 松原茂規², 三嶋廣繁², 山岡一清², 渡邊邦友²

【目的】MRSA は, コアグララーゼ, エンテロトキシン, toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) など種々の毒素を産生し, 病原性を示す。また, 近年では院内感染のみならず市中感染が世界的に問題となっており, staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) 型の判定及び Panton-Valentine leukocidin (PVL) 遺伝子の検出などによる分子疫学的調査を実施し, その現状を把握することはアウトブレイクの早期認知など感染拡大防止において重要である。今回, 岐阜県内で分離された MRSA において, 種々の分子疫学的調査を実施した。

【材料及び方法】2006~2008 年に岐阜県内で分離された MRSA 232 株 (入院患者由来: 120 株, 外来患者由来: 110 株, 不明: 2 株) を対象とし, コアグララーゼ血清型別, エンテロトキシン型別, TSST-1 産生能試験をデンカ生研のキットを用いて行った。また, SCC*mec* 型別 (I~IV 型) の判定及び PVL 遺伝子の検出は PCR 法にて行った。PVL 陽性株については, その multilocus sequence type (ST 型), *agr* 型及び *spa* 型について解析を行った。

【結果】岐阜県内で分離された MRSA 232 株中, コアグララーゼ型は II 型が 155 株 (66.8%), エンテロトキシン型は C 型が 105 株 (45.3%) と最も多く, TSST-1 産生株は 120 株 (51.7%) であった。SCC*mec* 型は II 型が 123 株 (53.0%) と最も多く, 市中感染型に多く見られる IV 型は 31 株 (13.4%) であった。入院患者由来株では外来患者由来株に比べて, コアグララーゼ II 型及び SCC*mec* II 型の割合が多かった。PVL 陽性株が 1 株検出され, その SCC*mec* 型, ST 型, *agr* 型, *spa* 型はそれぞれ IV 型, 30 型, III 型, 19 型であった。

今回の調査において, PVL 陽性株が 1 株検出され, 今後もサーベイランスの動向を注視していく必要がある。

(会員外共同研究者: 末松 寛之, 土屋 雅子, 寺地 真弓, 橋渡 彦典, 川原 佑貴, 松川 洋子, 宮部 高典, 荒井 亨)

東京都内某保育園の子供から分離された MRSA および MRC-NS の分子疫学的解析

順天堂大学 医学部 細菌学¹, 順天堂大学 医学部 感染制御科学², 順天堂大学 医学部 小児科学³

○桑原京子^{1,2}, 廣瀧慎一郎², 椿下早絵²,
清水俊明³, 平松啓一^{1,2}

【目的】世界各地で多くの市中獲得型 MRSA が報告されているが、それ以上に MRC-NS が健康な人から分離されている。今回我々は、東京都内の保育園児にはどのような MRSA および MRC-NS が保有されているのかを調査する目的で、2008 年 1 月および 9 月に東京都内の某保育園に通う園児の鼻腔内に存在するブドウ球菌を調査したので報告する。

【方法】対象は、都内の K 保育園に通う園児 (1~6 歳)94 名、2 回目の調査では、91 名。サンプルは、鼻腔から採取し、マンニット食塩培地、およびセフチゾキシム 10 μ g/ml 含むマンニット食塩培地に塗布し、48 時間培養した。分離された菌種の同定にはスタフィオグラムおよび塩基配列をおこなった。各種薬剤に対する感受性試験は、平板希釈法で行った。メチシリン耐性遺伝子カセットクロモゾーム (SCCmec) のタイプ、PFGE、および MLST 等分子遺伝学的検討を行った。

【結果及び考察】2008 年 1 月の調査では、感受性の黄色ブドウ球菌 (MSSA) の保菌率はおよそ 18% であり、MRSA は分離されなかった。しかし MRC-NS の保有率は、およそ 23% であり、Type-IV 型の SCCmec を持つ表皮ブドウ球菌が最も多く分離された。2008 年 9 月に行った調査では、全体的にブドウ球菌の保菌率が上がり、MSSA は 33%、MRSA を保有していた人は一人の 1% であり、MRC-NS は 48.1% であった。検出された MRSA 株は、コアグララーゼ 3 型、SCCmec タイプは IV 型、毒素産生は無く、MLST 解析では、ST 88 に属していた。このタイプの菌は、2002 年に仙台および京都の保育園児から分離された MRSA と同じであることから、日本特有の市中獲得型 MRSA の一つと示唆された。また、2 回とも調査に参加した 58 人の結果から、鼻腔に長期間同一の MRC-NS が定着しているという現象は見られなかった。

協力研究員：寺澤政彦

我が国で分離された MRSA 株の持つ PVL ファージについて

順天堂大学大学院 感染制御科学¹, 順天堂大学 医学部 細菌学²

○張 萌¹, 伊藤輝代^{1,2}, 平松啓一^{1,2}

【目的】米国及びヨーロッパ諸国で蔓延する市中感染型 MRSA の多くは、ヒト及びウサギ白血球溶解活性を持つ Panton Valentine Leucocidin (PVL) を産生する。我が国では、1980 年代初期の分離株の多くが PVL を産生することが知られている。我々は、これまでに 1980 年代分離株、81/108 及び JCSC2958 株の持つ PVL ファージの塩基配列を決定し、種々の PVL ファージを区別する PCR システムを開発した。今回はこのシステムを用いて 2000 年代分離株の持つ PVL ファージを検討した。**【材料と方法】**供試菌株：2000 年代に日本で分離された PVL 陽性 MRSA15 株方法：菌株より染色体 DNA を抽出し PCR にて PVL 遺伝子の検出とともに PVL ファージの型別を行う。SCCmec typing, coagulase typing, MLST を行い MRSA クローンの特徴を解析する。**【結果及び考察】**1. 15 株を用いて PCR による PVL ファージ型別を行った所、 ϕ 2958PVL を持つ 2 株が特定できた。他の 13 株の多くは elongated head を持つと判定された。2. ゲノタイプ及 SCCmec タイプとの関連で見ると、 ϕ 2958PVL を持つ 2 株は、SCCmecIV.3-coa4-ST30 に属した。他の MRSA 株は SCCmec I-coa4-ST30, SCCmecV-coa7-ST59, SCCmec V-coa6-ST772, SCCmecIV-coa3-ST8 等があり多様であった。3. これらの結果は、PVL ファージには多くの種類があること、近年の日本に蔓延する PVL 陽性 MRSA は必ずしも過去の株の子孫ではなく、別個の PVL 陽性 MRSA の場合も多い事を示唆している。

日本における5施設より分離された Linezolid 耐性 MRSA の 23S rRNA 変異の解析

北里大学 抗感染症薬研究センター¹, 昭和大学 医学部 臨床感染症学², 大阪大学 医学部附属病院 感染制御部³, 兵庫医科大学 感染制御学⁴, 聖マリア病院 感染制御科⁵, 岩手医科大学附属病院 中央臨床検査部⁶, 北里大学 生命科学研究所⁷

○壇辻百合香¹, 花木秀明¹, 二木芳人², 朝野和典³, 竹末芳生⁴, 本田順一⁵, 野々宮百合子⁶, 柳沢千恵¹, 酒井文宜¹, 砂川慶介⁷

【目的】2006年に Linezolid (LZD) が MRSA に適応追加されたのを契機に, 年々その使用頻度が増加している。2007-2008年にかけて日本における5施設より耐性菌が出現したので, これらの15株について解析を行った。

【方法】2007年から2008年の期間に, 九州地区1施設, 関東地区1施設, 関西地区2施設および東北地区1施設の計5施設より LZD 耐性疑いの MRSA が分離された。PCR法による *mecA*, *femA*, *pvl*, *SCCmec* type および PFGE による DNA パターンを解析した。さらに, 各種抗 MRSA 薬に対する MIC を CLSI 法に準じて測定した。また, LZD の population 解析と 23S domain V の変異ポイントのシーケンス解析を行った。

【結果】分離された15株の MRSA は, *mecA* および *femA* 陽性, *pvl* 陰性の *SCCmec* type II 型の MRSA で, PFGE のバンドパターンは施設ごとにある程度の共通性がみられた。いずれの株も Oxacillin, Imipenem, Pazu-floxacin, Minocycline に耐性で, Vancomycin, Arbek-acin, Rifampicin, Teicoplanin に感性であった。LZD に対する MIC は, 4, 8, 16, 32, 64 μg/mL と幅広く, 耐性の程度はそれぞれ異なっていた。23S domain V のシーケンス解析の結果, 関西地区からの1株で T2500A の1点変異が確認され, それ以外の株では G2576T の変異を認めた。特に LZD の MIC が 4 μg/mL の株は, その細胞集団に T2500A の変異を有す高度耐性細胞 (MIC, 64 μg/mL) を含んでいた。

【考察】LZD は組織移行性が良い抗 MRSA 薬として効果の期待も高く, 今後も使用頻度は増加傾向にあると予想される。当初, 耐性菌の出現率はあまり高くないと考えられてきたが, 本邦の耐性菌検出頻度から, 今後 LZD 耐性菌は増えてくると思われ, 今後の動向に注目したい。

染色体の突然変異による黄色ブドウ球菌のバンコマイシン耐性

順天堂大学・医学部・細菌学¹, 順天堂大学・大学院・感染制御科学²

○崔 龍洙^{1,2}, 鐘司光貴², 渡辺由希子², 平松啓一^{1,2}

【目的】バンコマイシン (VCM) 中等度耐性黄色ブドウ球菌 (VISA) Mu50 株 (MIC = 8 mg/L) を報告してから, 我々は, 肥厚した細胞壁とそれによる VCM のトラップ (affinity trapping) が VISA 株における VCM 耐性メカニズムであることを明らかにした。今回, Mu50 株感染患者から分離した VCM 感受性株 Mu50Ω (MIC = 0.5 mg/L) を用いて, VCM 耐性の遺伝学的メカニズムを追求した。【方法】1) Mu50 Ω の全ゲノム配列を決定した。2) ゲノム比較を行い, Mu50 と Mu50Ω 二株間のゲノム塩基配列の相違を特定した。3) pKOR1 プラスミドを介して, Mu50 Ω のゲノム塩基配列を順次に Mu50 の配列に変換させた変異株を作製し, VCM 耐性遺伝子を同定した。4) 同定した遺伝子に対して, その機能解析を行った。【結果と考察】Mu50 と Mu50Ω 2株間には, 10ヶ所の点突然変異と3ヶ所のミスマッチ領域の存在が確認されたものの, 遺伝学的背景が極めて近い株であることが判明した。上記10ヶ所の SNP は Mu50 Ω 株の *vraS* 遺伝子に終止コドンをもたらし, また *graR* を含む5個遺伝子にアミノ酸置換をもたらした。3ヶ所のミスマッチは Mu50 Ω 株に *set9* と1つの transposase の欠落と SA1972 の truncation を起こした。これら9個の遺伝子の変化が Mu50 と Mu50Ω 株の VCM 感受性の相違の原因であると考えられる。従って, pKOR1 プラスミドを介して Mu50 Ω 株の上記遺伝子を順次に Mu50 株のものに置換させる実験を行った。作製した Mu50Ω 変異株で, *vraS* 遺伝子を Mu50 の *vraS* に改変 (点突然変異の修復) させた株は, その VCM MIC が 0.5 mg/L から 4 mg/L まで上昇, また, 上記の変異株に Mu50 の *graR* に改変させた株は, その VCM MIC は Mu50 と同等の 8 mg/L まで上昇した。以上より, *vraSR* と *graSR* 2つの二成分制御系の突然変異が Mu50 株における VCM 耐性の遺伝学的メカニズムであると考えられる。

黄色ブドウ球菌のバンコマイシン耐性と二成分制御系 *walkR* の関連性について

順天堂大学 医学部 細菌学 感染制御科学

○鐘司光貴, 渡辺由希子, 崔 龍洙, 平松啓一

<目的>これまで, バンコマイシン (VCM) 中等度耐性黄色ブドウ球菌 (VISA) の VCM 耐性に関与する遺伝子が数多く報告されている。その中で, 遺伝子の変異が認められているのは二成分制御系 *vraSR* と *graSR* のみである。また, *vraSR* と *graSR* の点突然変異による VCM 耐性メカニズムは明らかであるが, *vraSR* と *graSR* の変異のない VISA 株が存在している。今回, 我々は, *in vitro* で *vraSR* と *graSR* の変異のない VCM 低感受性株を作製し, 遺伝学的解析を行なったので報告する。<方法>1) VCM 感受性の MRSA N315LR5-P1 株を VCM に暴露させ, VCM 低感受性株を作成した。2) NimbleGen DNA マイクロアレイを用いて, 作成した耐性株と親株の全ゲノムの塩基配列を比較し, 異なっている部分を同定した。<結果と考察>作成した VCM 低感受性株 N315LR5-211 は, ポピュレーション解析で典型的な h-VISA を示した。透過電顕解析では, 親株に比べ, 顕著な細胞壁の肥厚が認められ, 今まで報告された VISA/h-VISA 株の特徴と一致した。また, 親株と作成した VCM 低感受性株 N315LR5-211 の全ゲノムの塩基配列を比較検討した結果, 2カ所の変異が見られ, ひとつは *clpP* 遺伝子に 114 塩基の欠損, もうひとつは細胞壁合成に関与する遺伝子 *walkK* に 3 塩基の脱落が認められた。二成分制御系 *walkR* の過剰発現が一部 VISA 株に見られたこともあり, 現在この遺伝子について詳しい評価を追加実施している。

二成分制御系 *graSR* を介した hetero-VISA から VISA への変換に関与する遺伝子の同定

順天堂大学 医学部 細菌学

○松尾美記, 菱沼知美, 崔 龍洙, 平松啓一

【目的】

臨床分離 MRSA 株 Mu50 はバンコマイシンに耐性 (MIC=8 μ g/ml) を示す VISA (バンコマイシン中間耐性黄色ブドウ球菌) 株である。これまでに我々は, Mu50 とその前駆段階にある hetero-VISA 株 Mu3 の比較ゲノム解析から, 二成分制御系 *graSR* の変異 (*graR**) が hetero-VISA から VISA への変換に必要なことを報告している。さらにマイクロアレイ解析結果から *graR** により発現量が増加する遺伝子群を同定しているが, 実際の遺伝子機能がバンコマイシン耐性に寄与しているかは明らかではなかった。そこで本研究では *graR** が介するバンコマイシン耐性に寄与する遺伝子の同定を行った。

【方法】

*graR** により発現量が増大した遺伝子のうち *vraDE*, *vraFG*, *mprF* および *SAS091* について, まずこれらの各遺伝子を欠失させた Mu3 変異株を作成し, 次に *graR** 変異を導入した。これらの変異株と親株の MIC 測定およびポピュレーション解析を行い, 薬剤耐性を比較した。*graR** が介する耐性にこれらの遺伝子機能が必要であれば, 欠失株に *graR** 変異を導入しても薬剤耐性は上昇しないはずである。

【結果と考察】

調べた遺伝子欠失株のなかで *vraFG* 遺伝子欠失株は *graR** を導入してもバンコマイシン耐性は上昇しなかった。これ以外の欠失株では *graR** を導入すると親株 Mu3*graR** と同等のレベルにまでバンコマイシン耐性が上昇した。従って *graR** によるバンコマイシン耐性上昇には *vraFG* の遺伝子機能が必須であることが分かった。Mu3 株に *vraFG* を過剰発現させると Mu3*graR** のレベルにまで耐性は上昇しなかったことから, *graR** を介したバンコマイシン耐性には *vraFG* の他にさらなる遺伝子の関与が示唆された。

Imipenemによるヘテロバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (Heterogeneous Vancomycin-Intermediate *S.aureus*; hVISA) の選択

順天堂大学 医学部 細菌学

○片山由紀, 黒田博子, 崔 龍洙, 平松啓一

[要約]: 臨床分離 Vancomycin (VCM) 耐性黄色ブドウ球菌 (Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*; VISA [$MIC_{VCM} \geq 4\text{mg/L}$]) 株およびヘテロ VISA (Heterogeneous VISA; hVISA) 株は, 世界で初めて当教室で報告されて以来, いまや世界中の病院内で分離され問題となっている。hVISA は, VISA の耐性基準値である $MIC_{VCM} = 4\text{mg/L}$ 未満を示すので VCM 感受性黄色ブドウ球菌 (Vancomycin-susceptible *S.aureus*; VSSA [$MIC_{VCM} \leq 2\text{mg/L}$]) に分類されるが, 1×10^6 以上の頻度で VCM 4 mg/L 耐性菌が出現する細胞集団である為, VSSA とは区別している。これらより hVISA は, VSSA から VISA への耐性化段階で中間に位置すると考えられている。以前に我々は, hVISA 株の VCM 耐性化に, 細胞壁合成の up-regulator である 2 成分制御系 *vraS* の活性化が関与することを提唱した。今回は, *vraS* の *in-vitro* isogenic 変異株を作成して, この現象の確認実験を行った。[材料と方法]: 親株 VSSA Δ IP を, VCM2, Imipenem (IPM)8, Ceftriaxone (CTRX)128 および Sulbactam/Ampicillin (SBT/ABPC)8 mg/L 各々の薬剤濃度で選択して 50 株を分離し, それらから Gradient-agar 法と Population 解析により hVISA の検出を行った。IPM 選択株の 1 つである hVISA 株 H14 の *VraS* 上にはアミノ酸変異がある。この変異を親株 Δ IP へ挿入し (pKOR1 system による [T.Bae et.al, 2005 Plasmid]), 変異株 Δ IP::*VraSH14* を作成し, 薬剤感受性試験, mRNA 転写量の解析を行い比較検討した。[結果と考察]: VCM と IPM で選択した各々 50 株から, 8 株と 5 株の hVISA が検出されたが, CTRX と SBT/ABPC の 50 株からは検出されなかった。また, Δ IP::*VraSH14* 変異株を解析した結果, *vraSH14* アミノ酸変異によるその転写亢進が VCM 耐性化に関与していた。以上より, IPM により VSSA Δ IP から hVISA が選択され, その VCM 耐性化には *VraS* の活性化が関与している事が証明された。

糖尿病感染性足壊疽に対する診断と治療

東京女子医科大学 糖尿病センター

○新城孝道

対象: 10名の糖尿病患者。年齢31~91歳, 男性9名, 女性1名。糖尿病罹病期間12年~29年。合併症: 末梢循環障害例1名, 血液透析例1名。足壊疽は足趾のみ1名, 足趾より中足部6名, 足全体3名。細菌検査は血液, 創部, 切除組織より採取し, 形態学的検査は単純XP, 緊急MRI施行し骨髄炎を鑑別し, 採取組織は一部病理検査施行。治療は創部のデブリッドメント, 化学療法を施行。プロカルシトニンを同時に測定。結果: 創部の細菌はグラム陽性, 陰性, 複合であった。血液培養は全例陰性であった。プロカルシトニンは全例陰性であった。創部の皮膚, 骨より膿瘍や骨髄炎が検出された。抗菌剤はPC系, CS系, その他の併用を静脈注射し, 臨床症状の改善がえられたら経口的投与に変更。全例改善の方向へ向かう。結論: 糖尿病感染性足病変は創部の局所治療及び化学療法が重要であった。

Streptococcus dysgalactiae subsp. *dysgalactiae* による初めてのヒト侵襲性感染症例

船橋市立医療センター 検査科¹, 国立感染症研究所 細菌第二部²

長野則之^{1,2}, ○外山雅美¹, 長野由紀子², 荒川宜親²

【序文】*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* に起因する STSS を伴う壊死性筋膜炎症例について報告する。【症例】50 代後半の男性で半年前に右母趾のウオの目をカッターで自己切除。3ヶ月前より右母趾が黒く変色しているのに気付くその範囲は徐々に拡大。1週間前頃より右下肢の腫脹が出現し自力で動けず救急搬送される。到着時体温 38.8℃ で WBC 28,200/μL, CRP 24.21 mg/dL, 肝機能不全, 血液凝固異常が認められた。また Glucose 226 mg/dL で糖尿病が判明。右母趾に悪臭と壊疽を伴う重度の蜂巣炎がみられ, 右下肢が発赤腫脹, X線所見で右大腿部までガス像が認められた。直ちに壊疽部切開後排膿を認め, 下腿中央までの切開で膿が腓腹筋に沿って大量に存在しデブリードメント施行。翌日全身状態悪化の為右大腿遠位 1/3 以下の切断術が施行された。CMZ 次いで ABPC+CLDM が投与され術後経過良好にて第 48 病日に転院。入院直後採取の右母趾由来膿よりラクトース非分解性, β 溶血性の C 群レンサ球菌及び同等数の *Proteus mirabilis* が検出され, 腓腹筋由来膿からは優位な菌数差をもって C 群レンサ球菌が検出された。本菌はストレプトキナーゼ陰性と 16S rDNA 解析から 99.2% の相同性で *S. dys. spp. dysgalactiae* と同定された。また, スーパー抗原遺伝子 *speG* 及び壊死性軟組織感染症発症の要因と考えられている病原遺伝子 *sagA* の保有が確認され, *emm* 遺伝子型 *stL1929.0* であった。【考察】*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による STSS 等のヒト侵襲性感染症の報告が増加しつつあるのに対し, *S. dys. subsp. dysgalactiae* は元来ヒト以外の動物由来株に提案されている亜種名で, ウシ STSS やイヌ菌血症などが報告されている。本報は *S. dys. subsp. dysgalactiae* による初めてのヒト感染症例と考えられるが, 本菌のように新たな病原遺伝子を獲得することでヒトへの感染性を高めていく可能性を含め, 本亜種についての研究の必要性が促される。

ガス像を認めた黄色ブドウ球菌による壊死性筋炎, 筋膿瘍の一例

聖路加国際病院 内科感染症科

○曾木美佐, 古川恵一, 山内悠子, 村田智史

【症例】60 歳男性【主訴】左大腿部の痛み, 発熱【既往歴】30 歳右大腿骨骨折手術, 30 歳で糖尿病に対しインスリン療法, 1 年後自己中断しそれ以降放置【現病歴】来院 1 週間前から左大腿背側の腫脹と痛みが出現。進行性に悪化し歩行困難となったため, 2009 年 1 月 6 日当院救急外来を受診し入院となった。【入院時理学所見】意識清明, 血圧 140/60mmHg, 脈拍 105 回/分・整, 体温 38.4℃, 呼吸数 18 回/分, 左大腿内側と背側全体から下腿にかけて発赤・腫脹・熱感・圧痛著明, 左膝窩直上に膿性浸出液を伴う裂傷を認めた。【検査所見】WBC33400/μl, Hb11.0g/dl, Hct32.4%, Plt321000/μl, Glu545mg/dl, HbA1c11.4%, BUN21.6mg/dl, Cr1.01mg/dl, CPK138IU/L, CRP24.96 mg/dl, 造影 CT にて左大腿部の半膜様筋及び大内転筋の一部にガス像を伴う液体貯留が著明であった。【入院後経過】左大腿屈筋群から内転筋に及ぶ広範囲の壊死性筋炎, 筋膿瘍の診断にて, 入院当日緊急に左大腿部の切開, 排膿, ドレナージ, 壊死組織除去手術を施行した。膿, 壊死組織の塗抹グラム染色で集簇したグラム陽性球菌のみを認め, 培養で黄色ブドウ球菌 (MSSA) のみが分離された。MSSA による壊死性筋炎, 筋膿瘍と診断し, CEZ6g/分3 と CLDM1800mg/分3 を投与し, 初期には CTRX2 g 分1 を併用した。治療経過は良好である。【考察】糖尿病患者に合併した, 黄色ブドウ球菌単独感染による壊死性筋炎は少ない。また, 黄色ブドウ球菌は通常ガスは産生せず, 本症例同様にガス像を伴っていた症例は稀であるが, W. R. Saliba の 1 例報告がある。壊死性筋炎は皮膚軟部組織感染症の重症型である。McHenry らの報告では, 壊死性軟部組織感染症において, 入院から手術までの時間が唯一の有意な予後規定因子であった。壊死性筋炎の治療には, 適切な抗菌薬治療と早期の壊死組織ドレナージ, 除去手術が不可欠である。本症例も入院後数時間で手術を行ったことが, 治療を成功に導いたと考えられる。

Salmonella による頸椎骨髄炎の二症例

聖路加国際病院 内科感染症科

○山内悠子, 森 信好, 曾木美佐, 古川恵一

【症例 1】69 歳男性 (既往歴) 高血圧症, (飲酒歴) 焼酎 3 合/日, (現病歴) 入院 2 日前から頸部痛, 発熱 (39.0℃) があり, 2008 年 9 月 7 日に当院を受診し入院した。血液培養で *Salmonella* O-9, H-が陽性で, CTRX 感受性 (MIC \leq 1 μ g/ml), CPMX 感受性 (MIC \leq 0.25 μ g/ml) だった。頸部造影 MRI の結果, 本菌による C6/C7 の頸椎骨髄炎と診断した。入院後 CTRX 4g/日分 2 静注を投与し, 薬剤熱のため 9 月 27 日より CPMX 600mg/日分 2 静注に変更して合計 4 週間の静注抗菌薬投与を行い 10 月 26 日に退院した。以後 LVFX 500mg/日分 1 を 7 週間内服し治癒した。

【症例 2】54 歳男性 (既往歴) 特になし, (現病歴) 入院 1 ヶ月前から下痢を繰り返し, 20 日前から後頸部痛, 発熱 (38.2℃) が出現し近医に 12 日間入院したが原因不明で退院した。2008 年 9 月 22 日に後頸部痛が悪化し, 当院を受診して入院した。頸部造影 MRI で C5/C6 の頸椎骨髄炎および硬膜外膿瘍と診断した。入院後, 両側上肢の運動障害が出現し 9 月 26 日に C5/C6 椎間板切除術と膿瘍ドレナージを施行した。膿瘍培養で *Salmonella* O-9, H-G が陽性であり CTRX 感受性 (MIC \leq 1 μ g/ml), CPMX 感受性 (MIC \leq 0.25 μ g/ml) だった。9 月 26 日より CTRX 4g/日分 2 静注を開始した。胆嚢結石が判明し 10 月 30 日より CPMX 600mg/日分 2 静注に変更した。合計 6 週間の静注抗菌薬投与を行い 11 月 8 日に退院した。以後 LVFX 500mg/日分 1 を 5 週間内服し治癒した。【考察】*Salmonella* は骨髄炎起因菌の 0.5% で *Salmonella* 感染症の 0.8% に合併し, 文献的には治癒率 61%, 再燃率 9%, 死亡率 26% と報告されている。*Salmonella* 骨髄炎は長幹骨や脊椎骨におこることが多く, 16% に下痢がみられ 39% は傍脊柱領域に膿瘍を形成する。血液培養は 48%, 便培養は 36% で陽性になる。自験例は免疫不全の基礎疾患のない患者に発症し, 一例は外科的ドレナージを必要としたがいずれも三代セフェム (CTRX), ニューキノロン (CPMX, LVFX) が奏効し合計 11 週間の抗菌薬治療で治癒した。

Streptococcus equisimilis による腰椎の慢性化膿性椎体炎に対して MFLX 経口投与により長期コントロールが可能であった 1 例

滋賀医科大学消化器・血液内科¹, 滋賀医科大学附属病院栄養治療部²

○小泉祐介¹, 林 嘉宏¹, 南口仁志¹, 木藤克之¹, 佐々木雅也², 程原佳子¹, 藤山佳秀¹

症例は 60 歳代女性。1 年前に大動脈置換および右大腿頸部骨折固定の手術歴と, 下肢静脈血栓症に対して IVC フィルター挿入の既往歴がある。2008 年 10 月中旬より腰痛を自覚。数日後 39℃ の発熱出現し腰痛が自制不可となり当科緊急入院となる。理学所見上, 下肢屈曲により増強する右股関節と腰部～臀部の疼痛を認めた。検査所見では WBC17000, CRP21 と高値であり, 低酸素血症 (PaO₂ 56torr) も認めた。胸腹部 CT では異常なく尿所見も異常なし。血液培養でグラム陽性菌を検出し, 血管内感染症と骨髄炎を疑い CEZ4g + TOB240mg を開始した。第 5 病日, 培養菌が *Streptococcus equisimilis* と判明し PCG 24MIU + CLDM1200mg に変更。入院当初の CT・MRI では異常所見をほぼ認めなかったが, 後日 CT (第 10 病日) で右腸腰筋膿瘍, MRI (第 14 病日) で腰椎 L1, L3 の椎体炎・椎間板炎を認めた。PCG + CLDM4 週投与後も炎症反応は持続し, 整形外科では Debridement は困難と判断されたため MFLX 400mg 経口 + CLDM600mg 経口 (21 日間のみ併用) に変更した。その後炎症所見は徐々に軽快, 疼痛・ADL ともに改善したため第 100 病日退院となった。血行性感染から腰椎の椎間板炎・慢性骨髄炎・腸腰筋膿瘍をきたした症例であったが, 骨移行性に優れる新規キノロン薬 MFLX にて安全に長期コントロールしうることを示された。骨破壊性感染症に対するキノロン投与は賛否両論あるが, 示唆的な 1 例であったため若干の考察を加えて報告する。

Mycobacterium xenopi による脊椎炎の一例

東邦大学 医療センター 大森病院 呼吸器内科¹, 東邦大学 医療センター 大森病院 感染管理部², 東邦大学 医療センター 大森病院 総合診療科³, 東邦大学 医療センター 大森病院 微生物検査室⁴, 東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座⁵

○宮崎泰斗^{1,2}, 吉澤定子², 前田 正^{2,3},
村上日奈子^{2,4}, 館田一博^{2,4,5}, 山口恵三^{2,4,5}

【はじめに】*Mycobacterium xenopi* による感染症は本邦では稀であり、特に脊椎炎の報告は極めて少ない。今回我々は本菌による腰椎椎間板炎を経験したため報告する。【症例】62歳男性。皮膚筋炎にて当院皮膚科へ通院しPSLを長期間服中。腰痛・両下肢痛もあり当院整形外科にてステロイド剤による骨粗鬆症の診断で投薬を受けていたが、3月頃より両下肢痛の増悪があったため腰椎MRIを施行。L3/4の化膿性脊椎炎が疑われた。入院にて4月25日に椎間板生検を行ったところ抗酸菌塗沫陽性で(G2号)、当初は結核菌による脊椎カリエスが疑われた。しかし同検体の結核菌PCRは陰性で、MAC-PCRやQFT-TB2Gも陰性であった。培養の結果を待ったが4週間後も発育は認められず、最終診断までに病状が悪化する事が懸念されたため、結核菌、MAC、その他のNTM、いずれに対してもある程度の抗菌力が期待できるAZM 500mg/分1(週3回)+RFP 450mg/分1+AMK 700mg/分1(週3回)による併用療法を6月11日より開始した。その後も病状に大きな変化は見られなかったが、培養開始から7週目に抗酸菌の発育を認め、DDH法による同定にて*M. xenopi*である事が判明した。このため8月14日よりCAM 800mg/分1+EB 500mg/分1+RFP 450mg/分1+INH 300mg/分1の併用療法へ変更し、8月29日に退院。以後もこれを継続中である。【考察】本邦では*M. xenopi* 症の報告は少なく、また報告例では呼吸器系がフォーカスとなっているものが多い。本症例では肺を含め他臓器に病変は認められず、侵入門戸も不明であった。発育が遅く、稀な菌種であるため最終診断に時間を要したが、病状の進行も比較的緩徐であったと考えられた。【会員外研究協力者】和田明人(東邦大学医療センター大森病院 整形外科), 飯田泰明(同 整形外科), 岩田守弘(同 微生物検査室)

黄色ブドウ球菌の菌体成分による好中球活性化に関する研究

帝京大学 医学部 微生物学講座

○斧 康雄, 祖母井庸之, 丹生 茂, 越尾 修,
上田たかね

【目的】抗菌薬による菌体破壊に伴い放出される細胞壁成分(特に、リポ多糖体:LPSの遊離)が、炎症性サイトカイン/ケモカインの誘導や好中球/マクロファージ(Mφ)の活性化などの生体防御能の過剰反応を誘導する可能性が指摘されている。今回、グラム陽性球菌の主な菌体成分であるペプチドグリカン(PGC)とリポタイコ酸(LTA)のヒト好中球機能に及ぼす影響について*in vitro*で検討した。【方法】活性酸素(ROS)産生能の測定は健常成人より得た好中球浮遊液(5X10⁵cells/ml)に黄色ブドウ球菌由来PGCとLTAをそれぞれ0.01~10μg/mlの濃度で添加し、37℃で60分間保温後、ルミノール存在下にzymosanやPMAで刺激して20分間の化学発光(CL)を測定した。【結果】LTAは、大腸菌由来LPSと同様に直接的には好中球のROS産生を誘導しなかったが、PGCは1μg/ml以上の濃度で好中球のROS産生を誘導した。好中球をPGCやLTAで60分間前処理した後にPMAで刺激してもROS産生能に影響を及ぼさなかった。また、zymosan刺激によるROS産生能はPGCの前処理では有意な影響はみられなかったが、1μg/ml以上のLTAの前処理で軽度の抑制が見られた。一方、100ng/ml以上の大腸菌由来LPSで好中球を60分間前処理した後で、zymosanやPMAで刺激した場合には、有意なROS産生能の増強がみられた(priming効果)。【結論・考察】PGCやLTAは、LPSのような好中球のROS産生能に対するpriming効果を有していないので、抗菌薬によるグラム陽性球菌の菌体破壊による好中球のROS産生能の増強という点からは、グラム陰性桿菌ほど強くないことが示唆された。今後は、*in vivo*での検討や炎症性サイトカイン/ケモカイン誘導能、Mφの活性化などに関しての比較検討が必要である。

ヒト好中球内の炎症性サイトカインや TLR 遺伝子発現に及ぼすリポテイコ酸の影響

帝京大学医学部微生物学講座

○祖母井庸之, 丹生 茂, 上田たかね, 越尾 修,
斧 康雄

【目的】重症グラム陰性菌感染症では、抗菌薬投与後のリポ多糖体 (LPS) 遊離に伴う生体防御能の過剰反応による病態の増悪が指摘されている。グラム陽性球菌感染症での検討は十分でなく、今回主な菌体成分であるリポテイコ酸 (LTA) のヒト好中球内の炎症性サイトカインや TLR 遺伝子発現に及ぼす影響を *in vitro* で解析し、LPS と比較した。【方法】健康人全血より好中球 (PMN) を分離し 5×10^6 cells/ml に調整後、*E. coli* 由来 LPS (O111 : B4 又は O55 : B5), *S. aureus* (*S.a.*) 又は *S. pyogenes* (*S.p.*) 由来 LTA を種々の濃度 (0-10 μ g/ml) で加え 37 $^{\circ}$ C で 60 分加温した。対照群を含めた全検体より RNA を抽出し、inflammatory cytokine (*TNF α* , *IL-6*), signaling receptor (*TLR2*, *TLR4*, *CD14*), chemokine receptor (*IL-8RA/B*, *MAC1*) 遺伝子について real-time PCR にて発現解析を行った。【結果】*TNF α* :10ng/ml の B4, B5 でそれぞれ対照群に対し 4.3 倍, 4.2 倍を示し、調べた濃度範囲内では濃度依存的に発現亢進した。LTA (*S.a.*) は変化なく、*S.p.* 由来 LTA では 1.2-1.5 倍であった。*IL-6*: LPS では変動なく、LTA では共に 1/2 倍以下を示した。*TLR2*:B4 では 100ng/ml 以上で 1.2-1.6 倍に対し B5 では変化なかった。LTA (*S.a.*) は 10ng/ml で 4 倍だったが、*S.p.* 由来 LTA では変化は小さかった。*TLR4*:B4 では濃度依存的に抑制され、B5 では 100ng/ml 以上で 1.4-2 倍であった。LTA (*S.a.*) では 1.5 倍まで上昇し、*S.p.* 由来 LTA は 10 μ g/ml で 1.5 倍を示した。*CD14* : B4 では 1.3-1.6 倍, B5 では変動なく、LTA (*S.a.*) では 1.9-2.4 倍, *S.p.* 由来 LTA では 1.3-1.7 倍であった。*IL-8RA/B*:B4 では 2.3 倍, B5 では 3 倍まで上昇、LTA は共に 0.7 倍以下だった。*MAC1*:LPS では変化なく、1 μ g/ml LTA (*S.a.*) と 10 μ g/ml LTA (*S.p.*) で 1.5 倍を示した。【考察】LTA は LPS ほどではないが、PMN 内で炎症や生体防御に関わる遺伝子の発現変化を誘導していた。今後は病態や個人による反応の差異も含めて詳細に検討する必要がある。

トブラマイシンによるヒト気道上皮細胞 NCI-H 292 細胞における MUC5AC 抑制効果の検討

長崎大学 医学部 歯学部 附属病院 第二内科¹, 長崎大学 医学部 歯学部 附属病院 検査部², 長崎大学 医学部 保健学科³

中村茂樹¹, ○柳原克紀², 森永芳智², 関 雅文¹,
泉川公一¹, 掛屋 弘¹, 山本善裕¹, 田代隆良³,
河野 茂¹

【背景】緑膿菌は慢性気道感染症の重要な原因菌であり、多量の喀痰産生を誘発し、閉塞性肺炎、酸素化能障害など様々な悪影響を及ぼす。欧米では、代表的な緑膿菌感染症であるのう胞性線維症に対する治療法として、トブラマイシン吸入療法が以前より施行されている。気道に到達するトブラマイシンの濃度は 1000 μ g/ml を超え、吸収されないため全身性の副作用がなく、その臨床的有効性が多数報告されている。我々の施設でも、難治性気管支拡張症に対しトブラマイシン吸入療法を施行し、緑膿菌数の減少、喀痰量の減少ならびに肺機能の改善などが認められた。その臨床成績は、細菌学的効果以外の生体側への作用の関与を示唆した。その機序を解明する目的で、喀痰の主成分の一つであるムチン発現に対するトブラマイシンの抑制効果を検討した。【方法】ヒト気道上皮細胞 NCI-H292 細胞を緑膿菌 LPS10 μ g/ml で刺激し、ムチンの一つである MUC5AC 蛋白を ELISA 法で測定し、mRNA レベルでの解析は RT-PCR 法を用いて行った。トブラマイシンによる MUC5AC 抑制効果の用量依存性を検討した。NF- κ B (p50/p65subunit) レベルでの解析は核内蛋白を抽出し ELISA 法で行った。細胞内シグナルの解析は核外蛋白を抽出し Western blot 法を用いて行った。【結果】トブラマイシン 500 μ g/ml 以上で MUC5AC 蛋白抑制効果を認め、mRNA レベルでも同様に抑制効果を確認できた。また NF- κ B (p50/p65subunit) の活性化抑制効果を認め、さらに、細胞内シグナルでは、ERK1/2, p38 MAP キナーゼ, JNK といった MyD88 依存 MAPK 経路のリン酸化抑制効果が認められた。MyD88 非依存である IRF-3 のリン酸化抑制効果は認められなかった。【結論】トブラマイシン吸入療法の有効性には気道分泌抑制効果が関与している可能性がある。

ニューキノロン系抗菌薬の炎症性サイトカインに及ぼす影響 —マウス腹腔マクロファージを用いた検討—

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

○荻野弘美¹, 寺島朝子¹, 前澤佳代子¹, 木津純子¹,
堀 誠治²

【目的】

我々は、マウスにおいて、LPS 刺激による *in vivo* サイトカイン産生に及ぼすニューキノロン系抗菌薬 (NQ) の影響を検討し、ciprofloxacin (CPFX), gatifloxacin (GFLX), norfloxacin (NFLX) は TNF- α 濃度を抑制したが、levofloxacin (LVFX) は影響を与えないこと、いずれの NQ も IL-1 β 濃度を抑制するが、IL-6 濃度には影響を与えないことを報告してきた。今回、NQ の LPS 誘発サイトカイン産生に及ぼす影響を、マウス腹腔マクロファージを用い *in vitro* で検討した。

【方法】

マウス (ICR, ♂, 6W) に 4.05% thioglycolate 培地を腹腔内投与し、投与 4 日後、腹腔細胞を採取、腹腔マクロファージを単離した。0.1v/v% FBS を含有する RPMI1640 培地中の腹腔マクロファージに、CPFX, GFLX, NFLX, LVFX (最終濃度: 1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加し、1 時間培養後、LPS (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加した。さらに、1 時間培養後の上清中 TNF- α 濃度、3 時間培養後の上清中 IL-1 β 濃度および IL-6 濃度を ELISA 法により測定した。

【結果および考察】

CPFX, GFLX, NFLX (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 存在下では、LPS 刺激による培養上清中の TNF- α 産生はコントロールの 12~49% に有意に低下したが、LVFX の抑制効果は弱かった (71%)。いずれの NQ も 1, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 存在下では、ほとんどその抑制効果は認められなかった。IL-1 β 産生は、全ての NQ において投与量依存的に低下させたが、IL-6 産生は NFLX 曝露時のみ 60% に低下した。以上より、NQ は炎症性サイトカイン産生に影響を及ぼし、その影響は NQ の種類により異なることが *in vitro* においても確認された。

(会員外研究協力者: 大谷隆之)

敗血症患者好中球の細胞膜受容体発現に及ぼすステロイドの影響

帝京大学 医学部 微生物学講座

○丹生 茂, 祖母井庸之, 越尾 修, 上田たかね,
斧 康雄

【目的】細菌性髄膜炎や敗血症などの重症細菌感染症においては、過剰な免疫反応の抑制や補充療法として副腎皮質ステロイド (ステロイド) が抗菌薬と併用して投与されることがある。今回、重症感染症患者においてステロイド投与による患者末梢血の好中球膜上の TLR などの異物認識に関わる受容体、貪食作用に関与する受容体、炎症性サイトカイン受容体、ケモカイン受容体などの発現量の変化を検討した。

【方法】敗血症患者や敗血症性ショック患者およびステロイドが投与された敗血症患者及び健常人の末梢血より好中球を分離し、浮遊液を作成した。好中球浮遊液 (10⁷ cells/ml) に蛍光標識抗体 CD14, TLR-4, TLR-2, CD11b (CR/Mac-1), CD16 (FcR), CD128a (IL-8R), CD120 (TNFR) を用いて細胞膜抗原を FACS で検出した。

【結果】敗血症および敗血症性ショック患者 20 名の好中球の細胞膜抗原は、健常人と比較して LPS 受容体の CD14, TLR-4 が増加し、補体受容体 (CR) や接着分子である CD11b や FcR の受容体である CD16 は減少する傾向にあった。ステロイドが投与された敗血症患者 3 名においても、CD14, TLR-4 が増加し CD11b, CD16 は減少する傾向を示し、敗血症性ショック患者と同様の傾向であった。

【結論・考察】起炎菌や基礎疾患によって多少の違いや個体差はあるが、一般に細菌感染症が起こると好中球は外来抗原を認識する受容体が増加する傾向がみられたが、貪食・接着に関連する受容体は減少していた。ステロイドは、炎症性サイトカインの産生を抑制し、いくつかの好中球機能を抑制するが、好中球の細胞膜抗原の発現には影響はみられなかった。さらに、*in vitro* での影響や症例数を増やして検討する予定である。

ステロイド薬の好中球 MAPK family 磷酸化に対する影響 —重症感染症患者由来の好中球での比較検討—

帝京大学 医学部 微生物学講座

○越尾 修, 丹生 茂, 祖母井庸之, 上田たかね,
斧 康雄

【目的】好中球機能の活性化には, MAPK(mitogen-activated protein kinase) family のシグナル伝達も関与する。しかし, 感染症患者好中球における磷酸化の状態やステロイド薬の影響を臨床的に検討した報告は数少ない。今回, 敗血症患者由来の好中球の MAPK family の磷酸化が, ステロイド薬によって影響されるか否かを, 健常人と比較・検討した。【方法】健常人および敗血症患者の末梢血より調製した好中球を, 1.5ml の Eppendorf 型遠心 tube 内(1×10^6 cells/ml), 37°C の水槽において 30~60 分間静置後, $1 \mu\text{g/ml}$ 磷酸化デキサメタゾン (DEX) 或いはメチルプレドニゾン (MPD) にて 1~2 時間前処理し, LPS (Lipopolysaccharide), fMLP (formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin), PMA (Phorbol 12-Myristate 13-Acetate) で刺激して, MAPK family (ERK, p38 および JNK) の磷酸化を, それぞれの磷酸化部位に特異的な抗体を用いた Western blot によって検討した。【成績】DEX や MPD による好中球の前処理は, LPS および PMA や fMLP 依存性の ERK1/2 および p38 MAPK の磷酸化を抑制した。DEX と MPD は, 同量の場合, MPD の方が強く作用し, 低濃度での長時間処理の方が大きい効果があった。敗血症患者では, 起炎菌がグラム陽性菌や陰性菌であっても 2 時間の DEX 前処理で, LPS による p38 と, PMA による ERK の磷酸化が抑制されたが, 健常人に較べ抑制は弱かった。また, グラム陰性桿菌による肺炎では 1 時間の DEX 前処理でも, PMA による ERK の磷酸化が阻害された。【考察・結論】ステロイド薬によって LPS や PMA 刺激による p38 や ERK の磷酸化が抑制されたことは, ステロイド薬が MAPK の脱磷酸化酵素を活性化し, MAPK の機能を抑えると言う報告と矛盾しない。一方, 重症感染症患者由来の好中球では, DEX 前処理による ERK1/2 の磷酸化の抑制が健常人よりも小さいことは免疫細胞の機能変化の面で興味深く, 更に検討を進めたい。

抗 HIV 治療の Th1/Th2 バランスへの影響

奈良県立医科大学感染症センター¹, 奈良厚生会病院感染制御室², 済生会中和病院内科³

○古西 満¹, 善本英一郎², 宇野健司¹, 忽那賢志¹,
小川 拓¹, 中川智代¹, 米川真輔³, 笠原 敬¹,
前田光一¹, 三笠桂一¹

【はじめに】ヘルパー T (Th) 細胞 (CD4⁺細胞) は, サイトカインの産生様式にもとづいて機能的に異なる Th1 細胞と Th2 細胞とに分類することができる。この Th1 細胞と Th2 細胞とのバランスが様々な疾患の病態に関連することが知られており, HIV 感染症においても注目されている。今回, 我々は抗 HIV 治療が Th1/Th2 バランスに与える影響について予備的な検討を行ったので, 報告する。

【対象】対象は新規に抗 HIV 治療を開始した HIV 感染者 10 名 (男性 6 名・女性 4 名, 平均年齢 41.5 歳) であった。感染リスクは異性間性的接触・同性間性的接触各 5 名で, 2 名は AIDS を既に発症していた。治療開始時の CD4⁺細胞数は 138.0 (2~252)/ μL , \log_{10} HIV-RNA 量は 4.78 コピー/mL であった。

【方法】Th1/Th2 バランスの評価には, 末梢血中の CD4⁺細胞を phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) と ionomycin で刺激した後に産生された細胞内 interferon (IFN)- γ と interleukin (IL)-4 をフローサイトメトリーで測定する方法を用いた。IFN- γ 陽性 CD4⁺細胞を Th1 細胞, IL-4 陽性 CD4⁺細胞を Th2 細胞とし, その比を Th1/Th2 バランスとした。

【結果】治療 1 ヶ月には CD4⁺細胞数は 213.8/ μL と有意に増加し, \log_{10} HIV-RNA 量は 2.89 コピー/mL と有意に減少した。Th1/Th2 バランスは, 治療開始時が 19.4, 治療 1 ヶ月後が 11.8 であり, 有意に低下した ($p < 0.05$)。

【考察】10 名と少数症例の検討ではあるが, 有効な抗 HIV 治療を行った時に Th1/Th2 バランスは低下することが認められた。有効な抗 HIV 治療の初期に免疫再構築症候群を認めることがあるが, その発症機序に Th1/Th2 バランスも関与している可能性が示唆された。

In vitro pharmacodynamic model を用いたカルバペネム耐性緑膿菌出現メカニズムの検討

塩野義製薬株式会社 創薬研究所

○山口高広, 廣岡敬一郎, 堀 敏彦, 卷 秀樹,
山野佳則

【目的】我々は、ヒト血漿中薬剤濃度推移を再現した *in vitro* pharmacodynamic (PD) model を用いて、適切な用法・用量を守ることがカルバペネム耐性株出現抑制に重要であることを見出してきた。今回、ドリペネム (DRPM) 及びメロペネム (MEPM) の作用前、作用途中、作用後のポピュレーションを解析することにより、カルバペネム耐性株出現の有無と耐性株が選択される過程を検証した。【方法】試験菌は、カルバペネム系抗菌薬に対し感受性を示す臨床分離株を用いた。*in vitro* PD model で再現した用法・用量は DRPM, MEPM ともに 500mg 一日 3 回投与 (t.i.d.) 3 日間とした。薬剤作用前の総生菌数は約 2×10^7 CFU (4×10^5 CFU/ml) となるよう調整した。薬剤作用 24, 72 時間後、培養液からサンプリングし、作用薬剤を含有する寒天培地で生育するコロニー数をカウントして、ポピュレーション解析を実施した。MIC 測定は、CLSI に準じて行った。【結果】DRPM 500 mg, t.i.d. では定量限界以下まで生菌数を減少させた後、全く再増殖しなかったのに対し、MEPM 500 mg, t.i.d. では一旦定量限界以下まで生菌数を減少させたものの、24 時間後から増加に転じ、72 時間後では約 10^7 CFU/ml まで再増殖した。この 72 時間後の培養液から得られたコロニーの殆どは、MEPM の MIC が 16 μ g/ml であった。再増殖した培養液のポピュレーション解析を行った結果、MEPM 8 μ g/ml でのコロニー出現頻度は、薬剤作用前は約 10^{-7} であったが、24 時間後では約 10^{-5} 、72 時間後では約 10^{-3} となり、経時的に増加していた。【考察】薬剤作用後に観察される再増殖は、あらかじめ培養液中に含まれていた耐性株が時間経過とともに選択された結果であることが示唆された。

緑膿菌性マウス大腿部感染モデルを用いた DRPM の *in vivo* PK-PD 解析に関する検討—簡便法と従来法の比較—

塩野義製薬 (株) 創薬研究所 感染症部門

○佐藤剛章, 井澤政明, 中村理緒, 辻 雅克,
山野佳則

【目的】抗菌薬の *in vivo* PK-PD 解析にはマウス大腿部感染モデルを使用し、感染後 24 時間に亘る様々な用法用量での除菌効果を検討する。しかし、開発初期段階での評価に本実験手法を用いることは、タスク面での負担が大きい。そこで、doripenem (DRPM) を用いて、*in vivo* PK-PD 解析の簡便な試験法の作製を試みた。【材料と方法】菌株は DRPM に対して 0.5-4 μ g/mL の MIC を示す臨床分離緑膿菌 (imipenem 耐性株を含む) を使用した。ICR 系雄マウスに好中球減少症処置として感染 4 及び 1 日前に cyclophosphamide を腹腔内投与した。感染は菌液を大腿部へ接種し、治療は感染 2 時間後から開始した。従来法では 3 時間間隔で 8 回投与 (投与開始 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 時間後) し、大腿部内生菌数測定は 24 時間後に実施した。一方、簡便法は 3 時間間隔で 3 回投与 (投与開始 0, 3, 6 時間後) し、8 時間後に判定した。血中遊離薬物濃度及び sigmoid Emax モデルを用いて DRPM の殺菌的効果: 2-log reduction に必要な time above the MIC (T > MIC) を算出した。【結果】従来法での検討において、DRPM の 2-log reduction に必要な T > MIC は 28.7-43.0% を示し、これら結果は Craig らが報告している既存のカルバペネム薬の T > MIC 値と一致していた。次に簡便法で検討した結果、2-log reduction に必要な T > MIC 値は 29.5-47.0% を示し、従来法での成績とほぼ同程度の値を示した。【結論】DRPM の *in vivo* PK-PD 解析において、上記の簡便法を用いた検討は従来法での PK-PD パラメータ値を予測する有用な方法であると考えられた。簡便法が他の抗菌薬の PK-PD 解析にも適用可能かどうか検討していく必要がある。

透析患者のドリペネムの薬物動態に基づく至適投与設計

熊本大学 薬学部 附属育薬フロンティアセンター・臨床薬理学分野

○平田純生

【目的】透析患者は immuno-compromised host であり重篤な感染症に罹患することが多いが、抗菌薬の至適薬物投与設計については不明な点が多い。今回、カルバペネム系抗菌薬のドリペネムの透析患者における薬物動態について検討し、透析による除去などを考慮した投与設計について検討したので報告する。【対象および方法】2007年11月より2008年9月までに、ドリペネム0.5gを30分点滴で単回投与された維持血液透析患者6名(男2名,女4名,平均年齢 63.2 ± 7.8 歳)を対象とした。A. 点滴30分後, B. 透析開始直前, C. 透析2時間後の透析回路動脈側およびD. 静脈側, E. 透析終了時, F. 透析終了2時間後の計6ポイントの血漿ドリペネム濃度をHPLC法により測定し、各種薬物動態パラメータを算出し、透析による除去率、透析患者への至適投与設計について検討した。【結果・考察】最高血漿ドリペネム濃度 $25.3 \pm 10.5 \mu\text{g/mL}$ 、分布容積 $21.8 \pm 5.9\text{L}$ 、非透析時半減期 8.9 ± 1.6 時間、平均リバウンド率は $3.2 \pm 4.1\%$ (各 mean \pm SD)であった。(B-E)/Bで示される見かけの除去率は $78.1 \pm 7.3\%$ であり、見かけの透析時半減期は 1.84 ± 0.37 時間であった。Dは6名中4名が測定限界以下であり、(C-D) \times 血流量/Cで示される透析クリアランスは算出不能であった。A~Bの間の非透析時消失速度定数をFから外挿することによって得られた透析終了時予測濃度より算出した除去率は $74.9 \pm 8.8\%$ であり、さらにドリペネムの尿中未変化体排泄率75%より、非腎寄与率25%で補正すると、真の透析による除去率は $56.2 \pm 6.6\%$ 、真の透析クリアランスは $124.9 \pm 16.6\text{mL/min}$ 、真の透析時半減期は 2.0 ± 0.6 時間と予測された。これらの結果より、透析患者には初日0.5gを2回投与し、翌日より0.5g/日(ただし透析日は透析後に)投与することにより、最高血漿濃度 $30 \mu\text{g/mL}$ 前後で、かつ本剤の緑膿菌のMIC₉₀の $8 \mu\text{g/mL}$ の% time above MICを高率に保つことが可能になると考えられた。

研究協力者：田上順隆，門脇大介，西 一彦

重症腹腔内感染症に対するDoripenemの有効性・安全性の検討

東邦大学医療センター大橋病院 外科¹，日本医科大学千葉北総病院 外科²，日野市立病院³，兵庫医科大学病院 感染制御部⁴，日本大学医学部附属板橋病院 消化器外科 現田中医院⁵，東京慈恵会医科大学附属青戸病院 外科 現東京北部病院⁶

○草地信也¹，古川清憲²，小野成夫³，竹末芳生⁴，加藤高明⁵，畝村泰樹⁶

目的：消化管穿孔性腹膜炎または腹腔内膿瘍に罹患し、かつ重症と判定された患者におけるカルバペネム系抗菌薬Doripenemの有効性及び安全性の検討対象および方法：2006年4月から2008年3月までに「フィニボックス腹腔内感染症研究会」に参加した33施設に入院した腹腔内感染症患者のうち、SIRS(Systemic inflammatory Response Syndrome：全身性炎症症候群)の基準にて重症に該当する患者を対象とした。Doripenemは1回0.5g,1日3回投与を行った。改善判定を投与終了時に行い、SIRS重症度判定項目(体温、心拍数、呼吸数、白血球数)、臨床症状(自発痛、圧痛、筋性防禦)、CRP、腹腔内浸出液(性状、量)のうち過半数が改善している場合を有効と判定した。結果：登録症例119例中、選択基準に合致し、Doripenem単剤の有効性が評価できた症例は89例であった。消化管穿孔性腹膜炎、腹腔内膿瘍の内訳は消化管穿孔性腹膜炎が53例(59.6%)、腹腔内膿瘍36例(40.4%)、評価可能症例の平均年齢は61歳、抗菌薬が先行投与されていた症例が55例(61.8%)であった。有効率は77.5%(69/89)であった。安全性評価は118例で行い、副作用発現率は18.6%(22/118)であり、重篤な副作用は、偽膜性大腸炎1件、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加各2件、血中ビリルビン増加、 γ -GTP増加、血小板数減少、血小板数増加各1件であった。結論：約6割の患者に先行する抗菌薬投与が行われていたにも拘らず、Doripenemは、消化管穿孔性腹膜炎または腹腔内膿瘍に罹患し、かつ重症と判定された患者に対して高い有効率を示した。一方、重篤な副作用も特別なものはないことから、重症腹腔内感染症に対し、効果・安全性の両面から有用な抗菌薬であると考えられた。

ニューキノロン系抗菌薬の発熱時における体内動態に関する検討

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

○藤井美帆¹, 荻野弘美¹, 寺島朝子¹, 前澤佳代子¹, 木津純子¹, 堀 誠治²

【目的】

ニューキノロン系抗菌薬 (NQ) の体内動態については、種々の検討がなされているが、正常時および発熱時の体内動態を比較検討したものは少ない。今回、マウスを用いて正常マウスおよび発熱が惹起されたマウスにおける NQ の体内動態 (C_{max} , AUC, $T_{1/2}$) について検討した。

【方法】

体温の安定が確認されたマウス (ICR, ♂, 6W) に ciprofloxacin (CPFX), gatifloxacin (GFLX), levofloxacin (LVFX), norfloxacin (NFLX) を腹腔内投与 (100 mg/kg) した。投与後 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 分にジエチルエーテル麻酔下で心臓穿刺により採血, 血清を分離し, HPLC 法にて血清中濃度を測定した。また, 20% 乾燥酵母生理食塩懸濁液を頸背部に皮下投与し, 発熱が惹起されたマウス (18 時間後に 0.8°C 以上直腸体温が上昇したものに NQ を投与し, 同様に血中濃度を測定した。

【結果および考察】

CPFX の C_{max} は正常時 2.4 から発熱時 3.3 μg/mL に, AUC_{0-180} は 238 から 357 μg · min/mL に上昇したが, $T_{1/2}$ は 89 から 87 min と変化は認められなかった。GFLX は C_{max} : 9.7 → 12.2 μg/mL, AUC_{0-180} : 654 → 834 μg · min/mL, $T_{1/2}$: 44 → 38 min, LVFX は C_{max} : 14.1 → 15.4 μg/mL, AUC_{0-180} : 348 → 715 μg · min/mL, $T_{1/2}$: 10 → 28 min, NFLX は C_{max} : 9.0 → 11.7 μg/mL, AUC_{0-180} : 515 → 841 μg · min/mL, $T_{1/2}$: 37 → 52 min であった。以上より, 発熱時の CPFX, GFLX, LVFX, NFLX の体内動態は, 正常時と比較して C_{max} , AUC_{0-180} がいずれも上昇し, 正常時と異なる可能性が示唆された。

(会員外研究協力者: 歌野智之, 和田野歩)

腹腔内感染症に対する注射用シプロフロキサシンの目標 AUC/MIC 値に関するプロスペクティブ研究

愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学

○山岸由佳, 三嶋廣繁

【背景】キノロン系薬の有効性は濃度依存的であり, PK-PD パラメータとして AUC/MIC あるいは C_{max}/MIC の値と相関し, 重症院内肺炎等におけるデータから目標 AUC/MIC 値 >125 や外来管理による市中肺炎では >40 であることが報告されている。しかしながら, 腹腔内感染症について注射用キノロン薬の腹膜炎に対する臨床効果と PK-PD との関連について前向きに検討されたデータはない。【方法】2006 年から 2008 年 3 月までに腹腔内感染症と診断された患者 16 例に注射用 ciprofloxacin (CPFX) 300 mg を 1 日 2 回投与 (日本承認用量) に投与し, 臨床効果と PK-PD パラメータについて検討した。臨床的有効性の判定は, 臨床症状・検査データから総合的に判定した。血中濃度は投与後 1 時間目と 2 あるいは 4 時間目の濃度を測定した。母集団解析の手法を用い, 被験者ごとの血漿中濃度推移を推定し, 24 時間までの AUC (AUC_{0-24}) を算出した。解析には, 2-コンパートメントモデルを想定し, 第 I 相試験の結果を母集団薬物動態パラメータとして用いた。【結果】16 例全例で原因菌が判明し, 単独菌感染 14 例, 複数菌感染 2 例であった。臨床的有効例 9 例の AUC/MIC は 56.6 ~ 1902.1 (幾何平均: 281.5) であったのに対し, 臨床的無効例では 3.63 ~ 22.4 (幾何平均: 9.47) であった ($p < 0.0001$)。【結論】今回の解析から, 腹腔内感染症治療において, 注射用キノロン薬の目標 AUC/MIC は, 肺炎における臨床研究において報告されている >40 が妥当である可能性が示唆された。しかし, 感染部位や宿主の免疫能の程度によって変化する可能性は否定できない。また, キノロン薬は組織移行性に優れているため, PK として血中濃度だけでなく組織内濃度との関係についての検討も必要かもしれない。【共同研究者】バイエル薬品株式会社 臨床薬理 谷河賞彦

マイクロサンプリングプローブを用いた気道被覆中の garenoxacin 濃度測定 (第二報)

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

○宮良高維, 東田有智

【目的】抗菌薬の効果は標的臓器における病原体との接触により得られる。しかし、薬物動態パラメータの多くは末梢血液中濃度で得られており、気管支局所濃度などの臓器特異的濃度の検討は少ない。本検討ではマイクロサンプリングプローブ (OLYMPUS, BC402-C: 以下 MS プローブ) を用いて気道被覆液 (ELF) を採取し、キノロン系抗菌薬の garenoxacin (以下 GRNX) 末梢血液中濃度と比較した。

【対象】呼吸器疾患の診断目的で気管支内視鏡検査施行する症例で文書同意を得た症例。**【方法】**GRNX 400mg を内服し、約2時間30分後に気管支内視鏡下に MS プローブによる ELF 採取と末梢血の採血を施行した。MS プローブに含浸した ELF は測定まで -80℃ に凍結、測定時に蒸留水に抽出後、血漿検体と同じく HPLC 法にて GRNX 濃度を測定した。

【結果】5例の GRNX の平均血漿中濃度は 3.44μg/ml に対して、ELF 中は平均 2.98μg/ml であった。血漿中濃度と ELF 中濃度は良好な相関を示し ($R^2=0.99$)、速やかに ELF 中に GRNX が移行していることが示された。**【考察】**キノロン系抗菌薬は組織移行度が良好であり、気道感染症治療薬として重要である。本プローブによる検討は、これまでの肺胞領域を含む気管支肺胞洗浄液から求められる ELF 濃度と比較して、解剖学的により正確に気道上皮へ移行した抗菌薬濃度を測定可能と考えられる。

(会員外共同研究者: 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科: 佐藤隆司, 池田容子, 内藤映理, 西川裕作, 山片重良, 市橋秀夫, 佐野安希子, 山縣俊之, 佐野博幸, 岩永賢司, 村木正人, 富田佳公, 明治薬科大学薬剤情報解析学教室, 西野吏志, 大野恵子)

テイコプラニン投与開始早期の血中濃度と有効性および安全性との関連性

大分大学医学部附属病院 薬剤部¹, 大分大学医学部附属病院 感染制御部²

○佐藤雄己^{1,2}, 時松一成², 伊東弘樹^{1,2}, 平松和史², 門田淳一²

【目的】近年、テイコプラニン (TEIC) の投与時には、負荷投与を実施し血中トラフ濃度を 10~20μg/ml に維持することが推奨されているが、臨床効果の確保には 20μg/ml 以上維持することが必要との報告もある。今回、TEIC 投与後早期の血中濃度と有効性および安全性との関連について後視的に検討した。

【方法】対象は 2008 年 1~12 月までの間で TEIC が投与された 20 歳以上かつ投与期間が 72 時間以上の入院患者 (透析例を除く) とした。投与後 3~5 日目の血中トラフ濃度が (1) 群: 20μg/ml 以上 (n=19), (2) 群: 10~20μg/ml (n=45), (3) 群: 10μg/ml (n=12) に分類し、総投与量, 開始投与量, 投与期間, 臨床効果および有害事象発現についてそれぞれ比較した。

【結果】(1) 群, (2) 群, (3) 群の投与後 3~5 日目の血中濃度はそれぞれ平均 23.2, 18.2, 8.3μg/ml で、6~8 日目の血中濃度はそれぞれ平均 26.4, 24.5, 21.5 μg/ml であった。さらに投与開始後 3 日までの投与量合計の中央値はそれぞれ 1600 (1000-2800), 1600 (200-1600), 1200 (400-1600) mg であった。また、(1) 群と (2) 群の臨床効果は同等で (3) 群より良好であったが、投与期間はそれぞれ平均 11.2, 18.8, 19.0 日 ($p<0.05$)、投与終了までの総投与量の中央値はそれぞれ 4350 (1800-8800), 7000 (1800-11600), 6200 (3200-10800) mg であった。有害事象については 3 群で肝機能障害が認められたが、いずれも一過性のものであった。

【結論】TEIC 投与において、投与早期に血中トラフ濃度を 20μg/ml 以上を確保するような高用量の負荷投与を実施することが、有効性、安全性および経済性の面からも有用であると考えられる。

血液透析患者における新しいバンコマイシン投与レジメの検証

兵庫医大 医学部 感染制御¹, 兵庫医科大学病院 薬剤部²

○中嶋一彦¹, 竹末芳生¹, 一木 薫¹, 石原美佳¹,
土田敏恵¹, 和田恭直¹, 高橋佳子²

【目的】血液透析 (HD) ではバンコマイシン (VCM) の投与に調整が必要である。従来 HD では VCM は除去されにくいとされていたが透析膜の改良により除去されるようになり、最近の報告では使用法が変更されている。新しい投与レジメについて検証した。【方法】対象は HD 患者とした。旧レジメ：初回 1g を投与後休薬し、7 日目に 1g を追加とした。但し、初回投与後 3-4 日後の TDM にて調整を行った。新レジメ：VCM 初回 1g を単回投与、以後 HD ごとに 0.5g を HD 後に投与した。TDM は初回投与から 2 回目の HD 後 (投与開始後 4-5 日目)、以後 2 回に 1 回 HD 後 (4-5 日毎) に行った。効果の判定は VCM 投与終了後 1 週間目に行った。【結果】旧レジメ群では 23 症例、23 回の治療が行われ、平均年齢 68.7 歳であった。感染症は血流感染 5 例 (カテーテル関連 3 例、敗血症 2 例)、肺炎 4 例、術後創感染 3 例などであった。原因菌は MRSA7 例、CNS3 例、*Bacillus* 属 1 例であった。新レジメでは 15 症例、21 回に治療が行われ、平均年齢 62.6 歳であった。感染症は肺炎 3 例、皮膚軟部組織感染 2 例、血流感染 2 例 (カテーテル関連 1 例、敗血症 1 例) などであった。原因菌は MRSA9 例、コアグラマーゼ陰性メチシリン耐性ブドウ球菌 (CNS)1 例、*Enterococcus* 属 1 例であった。旧レジメ群では投与開始後 3-4 日目の TDM が $13.2 \pm 4.2 \mu\text{g/ml}$ であり、当初の計画通りの投与方法をとった症例は 2/13 例 (15.4%) にすぎず、予定日より早く追加投与を行った。新レジメでの TDM は、初回 $14.6 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$ 、2 回目 $17.0 \pm 6.9 \mu\text{g/ml}$ であった。新レジメでは TDM の高値により休薬を行った症例は、治療期間中、2 症例 3 回 (14.3%) であった。改善率は旧レジメ群では 18/23 例 (78.3%)、新レジメ群では 18/21 回 (85.7%) で、両群に差は無かった ($p=0.8$)。【結論】近年報告されている HD 患者における新たな VCM 投与レジメの妥当性が証明された。

Coagulase negative *Staphylococcus* による Catheter related bloodstream infection における Vancomycin の有効性・安全性について

静岡県立静岡がんセンター 薬剤部¹, 静岡県立静岡がんセンター 感染症科²

○望月敬浩¹, 佐藤智明², 岸田直樹², 冲中敬二²,
藤田崇宏², 具 芳明², 大曲貴夫²

【目的】Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) による Catheter related bloodstream infection (CR-BSI) には Vancomycin (VCM) が第 1 選択とされている。合併症がなく、カテーテルが抜去されている場合 5-7 日間の短期投与が推奨されているが、この場合の有効性・安全性・TDM の必要性の検討は十分になされていない。短期投与となった CNS による CR-BSI を対象に VCM の有効性・安全性および TDM の必要性について検討した。【方法】2006 年 4 月-2008 年 10 月の間に静岡県立静岡がんセンターにおいて CNS による CR-BSI に対して VCM が投与された患者 18 症例 (男性：15 例、女性：3 例) を対象とした。VCM の有効性・安全性を明らかにするため、他の抗菌薬が併用された症例は除外した。38°C 以上の発熱の持続、血液培養の持続的な陽性化、1 か月以内の再発のいずれも認められないものを有効とした。安全性については、腎障害、聴覚器障害およびレッドマン症候群の有無をみた。また、TDM 実施の有無による有効性・安全性の差異についても検討した。【結果】有効率は 94.4% (17/18)、有害事象発現頻度は、腎障害：5.6% (1/18)、レッドマン症候群：5.6% (1/18) であった。聴覚器障害と思われる自覚症状がみられた患者はいなかった。TDM 実施群 (11 例) と非実施群 (7 例) との間で有効性・安全性に差は認められなかった。【考察】国外のガイドラインで推奨される VCM により、CNS による CR-BSI を安全に治療できることが示唆された。抗菌薬適正使用を考慮した場合、適応菌種の追加が望まれる。また、TDM 非実施群 (6.7 日) では実施群 (8.1 日) に比較して有意に投与期間が短かったものの、有効性・安全性に差はなく、1 週間程度の短期の投与であれば、VCM の TDM を省略できる可能性が示唆された。【会員外共同研究者】山中 義裕, 櫻井 美満, 大橋 養賢, 宮野 早苗, 吉田 尚史, 鈴木 賢一, 本川 聡, 篠 道弘

VCM 初期投与量計算に用いるクレアチニンクリアランス式, 及び母集団パラメータの検討と Etest による PK-PD の取り組み

財団法人東京都保健医療公社 多摩北部医療センター 薬剤科¹, 財団法人東京都保健医療公社 多摩北部医療センター 検査科²

○高橋 信¹, 市川卓哉¹, 須田篤博¹, 飯田浩善¹, 大坪博子¹, 浅見諒子²

【目的】

高齢者において, 初期投与量の計算を行った際, 予測より実測血中濃度は若干高くなる傾向がみられたため, クレアチニンクリアランス(以下 CCr)式, 及び母集団パラメータの検討を行った。また, 高齢者における血中濃度トラフ値と AUC₂₄ の関係, Etest による MIC 値と臨床効果の検討も行った。

【方法】

対象患者: 65 歳以上の患者, CCr が 30mL/min 以下の高度腎機能低下, 及び透析治療を受けている患者を除外した 14 件

1. Cockcroft&Gault 式, Jelliffe 式, Sanaka 式を用いて, 予測 CL と患者 CL から, 回帰直線, 予測の偏り, 精度を求め CCr 式の検討を行った。

2. 実測トラフ値と AUC₂₄ から回帰直線を求め, 血中濃度 5,10,15,20 μ g/mL に対応する AUC₂₄ を求めた。

3. 母集団パラメータの Yasuhara と「MEEK」TDM 解析ソフトの相関性, 予測の偏り, 精度を比較した。

4. Etest による VCM の MIC 値の測定を行った。また, 過去 3 年の血液培養の菌株より, MIC 値の再測定を行った。

【結果・考察】

1. 各 CCr 式から求めた予測 CL と, 患者 CL から Jelliffe 式の予測精度が高い結果となった。65 歳以上の初期投与量を計算する際は, Jelliffe 式を用いることにより, 予測と実測血中濃度の差を小さくすることが可能と考えた。

2. 実測トラフ値と AUC₂₄ の回帰直線より, 高齢者においても目標トラフ濃度は 10 μ g/mL 以上で臨床効果が期待できる結果となった。

3. 母集団パラメータを比較した結果 Yasuhara のパラメータが良い結果となった。

4. Etest による過去 3 年の MIC 値より, MIC₉₀ は 1 であった。今回, 0.75 であった症例において, 増量しなくても有効であった症例も出てきている。今後, Etest 実施症例を増やし, 詳細な MIC を用いる妥当性を検討していく必要があると考える。

血中濃度測定を行いつつペニシリン系抗菌薬を持続投与し治療奏功を見た 2 症例

奈良県立医科大学附属病院 感染症センター¹, 済生会中和病院 感染制御科², 大阪市立総合医療センター 感染症センター³

○小川 拓¹, 忽那賢志¹, 中川智代¹, 米川真輔², 宇野健司³, 笠原 敬¹, 前田光一¹, 古西 満¹, 三笠桂一¹

【目的】

ペニシリン系抗菌薬は分割投与が行われる抗菌薬であるが, 持続投与が分割投与に比して効果が高いとする in vitro での報告があり, 持続投与はより簡便な投与方法として検討に値する。我々はペニシリン系抗菌薬の持続投与を実際に行い, 血中濃度を測定することで, 持続投与の有用性について検討することとした。【方法】*Enterococcus faecalis* による感染性心内膜炎に対しアンピシリン 12g/日を持続静注した症例と, 肺炎球菌性心外膜炎に対しペニシリン G1800 万単位/日を持続点滴した計 2 症例に対し, 持続投与中の血中濃度を測定した。【結果】アンピシリン持続静注を行った症例では投与 24 日目, 31 日目の朝に測定した血中濃度が 13.4, 15.1 μ g/ml であった。*E. faecalis* の MIC は 4 μ g/ml であり, 血中濃度は MIC に比して十分高かった。ペニシリン G 持続投与を行った症例では投与 7 日目の朝昼夜の 3 点で測定し 13.8 μ g/ml, 27.6 μ g/ml, 17.8 μ g/ml であった。肺炎球菌の MIC は測定できていないが, 遺伝子学的には pbp1a と 2b で変異が認められ, PISP と考えられた。なお, 2 例とも治療は奏功した。【考察】ペニシリン系抗菌薬の持続投与に関しては「サンフォード感染症治療ガイド 2008」で分割投与と併記して推奨される投与方法とされているが, 実際に血中濃度を測定し有効性について検討した報告は少ない。ペニシリン系抗菌薬は Time above MIC に依存した薬効を示す抗菌薬であり, 持続投与中, 常に MIC を大きく超える十分な血中濃度を確保できることがわかれば, 持続投与は十分理にかなった投与方法であると言える。【結論】ペニシリン系抗菌薬を使用する場合は, 分割投与のみならず持続投与でも十分臨床効果が期待できるということが, 血中濃度から見ても示唆される。

VCMのAUC/MICからみた喀痰中のMRSAの評価

東京女子医科大学病院 感染症科¹, 東京女子医科大学病院 血液内科², 東京女子医科大学病院 薬剤部³

○平井由児^{1,2}, 相野田祐介¹, 宇都宮有希³,
小西寿子³, 岡田賢二³, 木村利美³, 佐川賢一³,
戸塚恭一¹

【背景】院内におけるMRSAは国内の報告でも黄色ブドウ球菌中の60%前後を占める。その一方で院内感染対策により半数以下まで抑制できている施設もある。特に長期入院患者における院内感染ではMRSAの存在を想定したアセスメントが要求される現状にある。またMRSA肺炎は血流感染などの無菌部位での感染症とは違い診断が困難であるにもかかわらずひとたび発症すれば予後は不良である。MRSA肺炎をはじめとするMRSA感染症ではVCMのAUC/MICと臨床効果との相関が示されている。特にVCM, TEICなどを用いる場合にTDMは欠かすことのできない感染症治療手段のひとつではあるが、実際の臨床でAUC/MICがどのような値を示しているのか興味を持たれるところである。**【方法】**当院において薬剤部指導のもとTDMを行いつつ抗MRSA薬を投与されている患者を母集団とし、その中で喀痰よりMRSAを検出した症例をリストアップした。喀痰より検出されたMRSAを収集しretrospectiveに詳細なMICを測定した。VCMでは0.25 μ g/mLより0.25 μ g/mLごとのステップで0.5, 0.75, 1 μ g/mLと設定し測定した。同様の手法でTEIC, ABK, LZDのMICを測定した。TDMは薬剤部の協力のもと調整しVCM, TEICはAUC面積の算出を行なった。これらの結果をもとに対象症例のAUC/MICを算出した。**【結果】**対象患者の喀痰より100株(100例)のMRSAを対象とした。100株中96株がVCMのMICは1以下であった。同様にTEIC, ABK, LZDもほとんどが良好な感受性を示した。当日は詳細なデータに加え、文献的考察も併せ報告する。

PK-PD理論を応用した薬剤感受性試験を実施して

岡崎市民病院 臨床検査 微生物検査室

○笹野正明

【目的】微生物検査室から報告される薬剤感受性試験結果は、“S・I・R”のカテゴリ判定を記載しているが、臨床において抗菌薬が投与される際に必要となる用法・用量は記載されていない。われわれは2006年7月からPK-PD理論を応用し各抗菌薬の用法・用量を考慮したブレイクポイントを用いて薬剤感受性試験結果を臨床へ報告することを開始した。導入前後の変化について調査検討をおこなったので報告する。**【方法】**2005年7月から2008年6月まで当院で分離された緑膿菌の各抗菌薬に対する感受性率の変化、代表抗菌薬の使用量変化に導入前後で比較検討した。**【結果】**緑膿菌の各抗菌薬に対する感受性率については、ペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系、ニューキノロン系に大きな変化は見られなかったが、カルバペネム系のイミペネムが2005年後期59.3%から導入直後の2006年前期は69.3%、導入後2年経過した2008年前期は75.7%。メロペネムでは2006年前期は80.0%、導入後2年経過した2008年前期は85.3%を示した。カルバペネム系抗菌薬の使用量では2008年前期の使用量は、2005年後期の69.6%まで減少していた。**【考察】**緑膿菌に対するカルバペネム系抗菌薬の感受性率は回復する傾向が示されたが、ほかの抗菌薬については変化を認めることはできなかった。PK-PD理論を応用した薬剤感受性試験は微生物検査室から臨床へ有益な情報を発信することができる。しかし、臨床側ではPK-PD理論についての理解度が浅く浸透していない印象がもたれた。臨床側へのアピールとして報告用紙にPK-PD理論の説明文を印刷する。また、1年目研修医への個別説明などを行っているが、アピール不足の感が否めない。今後は1, 薬剤感受性試験結果を説明できる臨床検査技師を育てる。2, 患者個別での薬剤感受性結果の報告する。3, 感染症科やICTなど感染症と関わりのある部署との連携。などが必要であると思われる。

岐阜県内で分離されたセフェム耐性グラム陰性菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性

富山化学工業株式会社 総合研究所¹, 東海アンチバイオグラム研究会 ワーキンググループ²

○久田晴美¹, 古家由理¹, 板谷和也¹, 山田 尚¹,
福田淑子¹, 満山順一^{1,2}, 浅野裕子², 澤村治樹²,
松原茂規², 三鴨廣繁², 山岡一清², 渡邊邦友²

【目的】腸内細菌科のグラム陰性菌において、セフェム系抗菌薬に対する耐性化、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の出現が問題となっている。岐阜県内で分離されたセフェム耐性グラム陰性菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性及びESBL産生菌の分離頻度を調べた。

【材料及び方法】2005~2007年に分離されたCAZまたはCTXに対するMICが $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$ であるグラム陰性菌83株 (*C. freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*)に対するPIPC, ABPC, AMPC, TAZ/PIPC, SBT/ABPC, CVA/AMPC, SBT/CPZ, CPZ, CAZ, CTX, CFPM, FMOX, AZT, MEPM, IPM/CS, TFLX, PZFX, CPFYの抗菌活性をCLSIの寒天平板希釈法にて測定した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*におけるESBL産生の確認はCLSIの感受性ディスク法にて行った。

【結果】セフェム耐性グラム陰性菌(83株)のうち、入院患者由来74.7% (62株), 外来患者由来25.3% (21株)であり, *E. coli* 36.1% (30株), *P. mirabilis* 33.7% (28株), *E. cloacae* 13.3% (11株), *K. pneumoniae* 13.3% (11株), *C. freundii* 3.6% (3株)であった。分離材料別では、喀痰(34.9% : 29株)及び尿(33.7% : 28株)が多く、次いで、膿(9.6% : 8株), 血液(6.0% : 5株), その他(15.7% : 13株)であった。83株に対するMEPMのMIC₅₀/MIC₉₀は0.0625/0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で比較薬剤中最も低く、次いでIPM/CS(0.25/2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)であった。CLSIのブレイクポイントによる感受性率は、MEPM及びIPM/CSが100%, 次いで、CFPM 83.1%, TAZ/PIPC 81.9%であった。セフェム耐性*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*におけるESBL産生株は、33% (10/30株), 9% (1/11株), 0% (0/28株)であった。ESBL産生株におけるβ-ラクタマーゼ遺伝子の解析結果についても併せて報告する予定である。

(会員外共同研究者: 末松 寛之, 土屋 雅子, 寺地 真弓, 橋渡 彦典, 川原 佑貴, 松川 洋子, 宮部 高典, 荒井 亨)

当院における基質拡張型βラクタマーゼ extended-spectrum β-lactamase (ESBL) 産生菌の現状について

杏林大学 医学部 呼吸器内科¹, 杏林大学 中央臨床検査部²

○加藤純大¹, 小屋敷恵美¹, 三倉真一郎¹,
和田裕雄¹, 石井晴之¹, 後藤 元¹, 岡崎充宏²

【緒言】基質拡張型βラクタマーゼ extended-spectrum β-lactamase (ESBL) 産生菌は、ペニシリンやセファロsporin系抗菌薬、モノバクタム系抗菌薬が無効なグラム陰性桿菌と定義でき、エンピリックな治療では抵抗性となることがある。このため、耐性菌の一つとして注目を浴びており、その報告も増加している。そこで、我々は当院におけるESBLの現状を調査した。【対象と方法】菌株は、2006年1月から2008年11月までに臨床材料から分離された*Escherichia coli* (1785株), *Klebsiella pneumoniae* (992株), *Klebsiella oxytoca* (280株) および*Proteus mirabilis* (183株)を対象とした。菌株の同定および薬剤感受性試験は、NMIC/ID-30パネル(日本BD)を用いBD Phoenix(日本BD)にて行った。ESBL産生株については、CLSIのディスク法に準じたスクリーニングテストを行い、その結果ESBL産生株とされた119例について解析した。

【結果】全体ではESBL産生菌は3240検体中119検体(3.7%)で、2006年25例(2.2%), 2007年38例(3.7%), 2008年56例(5.3%)で非ESBL産生菌に対し有意に増加していた($p < 0.01$, OA = 2.53, 95%CI = 1.567-4.084)。並行してESBL産生の*E. coli*と*Proteus mirabilis*も有意に増加した(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$)。また、ゲンタマイシンまたはアミカシンに耐性な菌はそれぞれ49例と2例で計51例(42.9%)、フルオロキノロンに耐性な菌は83例(69.7%)であったが、カルバペネムの耐性菌は存在しなかった。また、基礎疾患を有する患者は、108例(90.8%)であった。

各種臨床分離株の Pazufloxacin (PZFX) に対する感受性経年調査最終報告

東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座¹,
PZFX サーベイランスグループ²

○大野 章¹, 山口恵三^{1,2},
PZFXサーベイランスグループ²

【目的】PZFX の感受性を経年的に調査し、耐性菌の動向と臨床的有用性の確認を行なった。今回、調査が終了したので最終結果を報告する。【対象および方法】2003年9月～2008年3月の隔年に計3回、全国12施設を受診した患者より分離された承認適応菌種の21菌種を対象とした。測定は三菱化学メディエンスで再同定後、CPFX, LVFX, IPM/CS, MEPM, CAZ, CZOP, GMの抗菌薬を比較薬剤として、CLSI標準法に準じた微量液体希釈法により実施した。グラム陰性菌については metallo-β-lactamase (MBL) 産生性を確認した。【結果および結論】各年の株数は第1回1554株、第2回1794株、第3回1795株であった。現在キノロン耐性化の進行が世界的に問題となっている *E. coli* では、フルオロキノロン (FQ) 耐性率は26%であった。また *Citrobacter koseri* で19%の高いFQ耐性率が示されが、これらの株は特定の施設に集中していた。日本で主流となっている CTX-M タイプ ESBL 産生性を疑わせる株、すなわち CAZ 感性、CZOP 耐性の株は *E. coli* で8%、*K. pneumoniae* で4%、*P. mirabilis* で11%認められたが、これは1回目、2回目に比べて増加傾向を示していた。一方 MBL 産生 *P. aeruginosa* は、1回目、2回目、3回目でそれぞれ6.7%→8.5%→3.8%で増加傾向は認められず、むしろ減少傾向が認められた。おそらくカルバペネム系抗菌薬の適正使用による選択圧の低下が関係するかも知れない。これらの耐性株は同時にFQ耐性も有していた。PZFXは、上記FQ耐性菌に対して他のFQ同様に低感受性を示したが、それ以外の菌種に対しては感受性を維持していた。今後もFQ耐性菌の動向を確認していく必要があると思われた。

緑膿菌の薬剤感受性サーベイランス成績 (2007年-2008年)

薬剤感受性サーベイランス研究会

○中森祥隆, 村谷哲郎, 松本哲朗, 中浜 力,
朝野和典, 岡田 淳, 三嶋廣繁, 石田 直,
川上小夜子, 斎藤 厚

【目的】全国規模での薬剤感受性調査を行うことを目的に、我々は2004年12月に薬剤感受性サーベイランス研究会を設立した。本研究会では会員間で感受性データを共有すると共に、Web siteにてサーベイランス成績を広く一般に公開し、わが国の感染症治療に寄与することを目的としている。ここでは、2007-2008年の緑膿菌に関する終結果を報告する。【方法】使用した菌株は、国内11施設から2007-2008年の毎年1回連続して分離された緑膿菌202株を対象とした。感受性測定法はCLSIの寒天平板希釈法により実施した。測定抗菌薬は、29薬剤を設定した。【結果】入院155、外来47株であり、検査材料は、呼吸器由来39.6%、尿26.2%および膿21.8%、耳漏由来2.6%、血液および胆汁由来2.0%の順であった。主なβ-lactamに対する感受性率(括弧内は使用したBreakpoint)は、PIPC/TAZ(64)88.6%、PIPC(64)83.7%、CAZ(8)77.7%、DRPM78.7%、MEPM(4)77.2%、BIPM(4)75.7%、IPM(4)75.2%、CZOP(8)74.8%であり、キノロン系に対する感受性率はPZFX(2)78.7%、ULX(1)76.7%、CPFX(1)76.2%、LVFX(2)71.8%であり、アミノ配糖体のGM(4)は59.4%、AMK(16)83.7%、TOB(4)85.6%、ISP(4)82.2%であった。薬剤耐性緑膿菌感染症の基準を満たす3薬剤耐性株は24株(11.9%)存在し、そのうち66.7%(16/24)はMetallo-β-lactamase産生株であった。【考察】感受性率90%を超える薬剤は存在せず、2004-2006年の調査より、耐性化が進んでいると考えられた。MDRPも約2倍に増加しており、今後の動向に十分な注意が必要である。

呼吸器感染症における肺炎球菌およびインフルエンザ菌の各種抗菌薬に対する薬剤感受性に関する検討

長崎大学 熱帯医学研究所 臨床医学分野¹, 長崎呼吸器リハビリクリニック²

○小山和彦¹, 渡邊貴和雄¹, 原田義高¹, 古本朗嗣¹, 本田章子¹, 力富直人²

【目的】呼吸器感染症における肺炎球菌およびインフルエンザ菌の耐性化の現状を把握する。また臨床的な特徴についても検討する。【対象と方法】2005年1月より2006年12月までの2年間に、当科及び関連施設を受診した呼吸器感染症患者の喀痰より分離された病原性明確な菌株462株(363症例)のうち、肺炎球菌94株(89症例)、インフルエンザ菌119株(111症例)を対象として、PCG, ABPC, ABPC/SBT, AMPC/CVA, CVA, PIPC, PIPC/TAZ, CEZ, CTM, CMX, CFPM, CCL, CFIX, CFTM, CDTR, IPM, EM, CAM, TEL, MINO, GM, LVFX, GFLXの計23薬剤についてMIC(寒天平板培地法: CLSIのガイドラインに準じて)を測定した。インフルエンザ菌のβラクタマーゼ産生能の有無はセフィナーゼ(BBL)にて行った。【結果】肺炎球菌では、PSRP(PCG MICが2μg/mL以上)は4.5%, PISP(PCG MICが0.1-1.0μg/mL)58.0%, PSSP(PCG MICが0.06μg/mL以下)37.5%であった。CAMに対するMICが0.25μg/mL以上を示す耐性菌は93.3%であった。LVFXに対するMICが4μg/mL以上を示す菌株は7.8%であった。インフルエンザ菌では、βラクタマーゼ産生菌は3株(2.5%)が認められた。【結論】疾患背景として、慢性気管支炎をはじめとする呼吸器疾患を有する症例が多かった。今回の調査では、呼吸器感染症におけるペニシリン耐性肺炎球菌の頻度が非常に高かった。今後も耐性菌の調査は継続していく必要があると思われる。

(共同研究者) 土橋佳子, 森本浩之輔, 有吉紅也

化膿性髄膜炎由来莢膜b型 *Haemophilus influenzae* (Hib) の耐性化の現状

北里大学北里生命科学研究所・病原微生物分子疫学研究室¹, 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 小児科², 北里大学北里生命科学研究所・感染症学研究室³

○岸井こずゑ¹, 千葉菜穂子¹, 諸角美由紀¹, 生方公子¹, 岩田 敏², 砂川慶介³

【目的】

Haemophilus influenzae は化膿性髄膜炎の原因菌の60%を占め、その99%は莢膜を保持するb型 *H. influenzae* (Hib) である。近年、Hibにおける急速な耐性化が問題となっている。本研究では、化膿性髄膜炎症例由来Hib株の耐性遺伝子解析および注射用薬剤の感受性測定を行い、耐性化の現状を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2000年以降継続して行われている「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」により2008年1月～2008年12月の間に収集された *H. influenzae* 90株を対象とした。全菌株に対し、PCRによる耐性遺伝子解析および薬剤感受性試験を行った。

【結果と考察】

耐性遺伝子解析の結果、90株中gBLNARは47株(52.2%), gLow-BLNARは19株(21.1%), gBLPARは5株(5.6%), gBLPACR IIは5株(5.6%), gBLPACR Iは2株(2.2%)であり、耐性菌が全体の86.7%を占め、gBLNASはわずか12株(13.3%)に過ぎなかった。1998年～2007年に分離された化膿性髄膜炎由来Hibと比較すると、依然としてgBLNARの増加が進行していることが明らかとなった。

薬剤感受性試験の結果、AmpicillinのMICが>1μg/mlを示した株は90株中54株(60.0%)であった。ただし、Cefotaximeに>2μg/ml, Ceftriaxoneに>2μg/ml, Meropenemに>0.5μg/ml, Panipenemに>2μg/ml MICを示した株は存在しなかった。

Hibの急速な耐性化を防ぐには、発症時において原因菌を迅速に特定し、最も適切な抗菌薬を使用することが不可欠であり、それと同時に、Hibワクチンの定期接種化が強く望まれる。

Haemophilus influenzae の各種抗菌薬に対する感受性について

薬剤感受性サーベイランス研究会

○宮良高維, 尾内一信, 今福裕司, 比嘉 大,
門田淳一, 水谷 哲, 柳原克紀, 大石智洋,
荒川創一, 本田武司

【目的】*Haemophilus influenzae* は呼吸器感染症における重要な起炎菌であり, 市中感染症での分離頻度が高い。以前は, TEM-1 を中心とする β -lactamase 産生菌によるペニシリン耐性株は存在したもののセフェム系には感受性であったが, 国内においては β -lactamase 非産生 ampicillin 耐性株 BLNAR の増加が著しい。またキノロン耐性株の出現も報告されており, 薬剤感受性動向を把握しておくことが重要な菌種の1つである。ここでは, *H. influenzae* の各種抗菌薬に対する感受性について報告する。

【材料と方法】2007年および2008年に全国8施設において, 臨床材料より分離された212株を用いた。薬剤感受性測定はHTM培地を用いて, 微量液体希釈法にて実施した。使用薬剤は, β -lactam を中心に fluoroquinolone 系, macrolide 系を用いた。【結果】使用した212株に関しては, 入院25.5%, 外来74.5%, 0-14歳68.4%, 15-64歳14.2%, 65歳以上17.5%であった。ABPCのMICで分類すると0.5 μ g/ml以下33.0%, 1および2 μ g/mlを示す株が26.4%, 4 μ g/ml以上を示す株は40.6%であった。 β -lactamase 産生株は5.2% (11/212)であった。第三世代経口セフェムの発育阻止率を比較すると1 μ g/mlでCDTRは99.5%, CFDN 46.2%, CFPN 70.3%であった。LVFXに耐性を示す株は存在しなかった。注射剤ではCTR, X, MEPM, PIPC/TAZが1 μ g/mlで全ての株の発育を阻止した。AZMおよびCAMの感受性率は, 99.5%および86.3%であった。【考察】AMOX/CVA感受性株を除く, ABPC 4 μ g/ml以上を示すBLNARは, 38.7%を占めていた。経口セフェムの中には抗菌力の強いものも存在するが, 薬剤によって差異があることを認識する必要がある。また, キノロンは現在のところ耐性株は存在しなかったが, 今後の動向には注意が必要である。

腸管由来 ESBL 産生菌における CTX-M-14 β -lactamase 遺伝子保有の拡がり

船橋市立医療センター 検査科¹, 国立感染症研究所 細菌第二部²

○外山雅美¹, 長野則之^{1,2}, 長野由紀子²,
鈴木里和², 荒川宜親²

【序文】我々は入院及び外来患者における ESBL 産生菌の腸管内保菌状況の解析から保菌者の大部分が外来患者, 特に未就学小児であったことを既に報告した。本報では ESBL 遺伝子の解析や保有菌の特性解析を行った。

【材料及び方法】2006年7月~2007年9月の糞便材料を対象に CAZ and/or CTX 耐性株をスクリーニングし, ESBL 遺伝子の検出及び塩基配列解析を行った。プラスミド性 AmpC β -lactamase (pAmpC) 遺伝子, 定着因子遺伝子 *fimH*, *papC*, *papG II/III* 及び *afa/draBC* や *iutA* の PCR 検出を行った。6歳以下の ESBL 産生菌保菌者と年齢適合対照群との間で生育環境や抗菌薬の使用歴等について症例対照研究を実施した。【結果及び考察】ESBL 産生菌は入院患者436名中2名(0.5%), 外来患者336名中18名(5.4%)で検出され, 外来患者に有意に多かった。さらに年齢別では20歳代の患者に有意に多く検出された。ESBL 産生菌は20名の患者から24株検出されたが, 保有 ESBL 遺伝子は CTX-M-14 が13株(54.2%)と最も多く, また CTX-M 型遺伝子保有株22株中20株で上流に *ISEcp1* 因子が検出された。ESBL 産生菌の優位を占めた *E. coli* については PFGE 型別で多様性が認められた。その他 ESBL 産生菌保菌者以外の14名から耐性菌15株が分離されたが, その内小児2名から CIT-type の pAmpC 産生菌2株(*E. coli*, *K. pneumoniae*)が検出された。定着因子遺伝子等は *E. coli* のみで検出され, 21株中 *fimH* が17株, *iutA* が10株, *papC* 及び *papG II/III* が各々1株で認められた。症例対照研究の結果, 検討した因子に有意差は認められなかった。しかしながら特に外来小児の1名では CTX-M-2, SHV-12 同時産生 *E. coli* と TEM-52 産生 *E. coli* が腸管内に存在していたことが危惧された。腸管由来 ESBL 産生菌の半数以上に保有されていた CTX-M-14 遺伝子は極東においても高頻度に検出されていることも含め, 本解析の知見から ESBL 産生菌の市中への拡散の原因究明, さらにその防止が急務であると考えられる。

国産鶏肉由来基質特異性拡張型β-ラクタマーゼの解析

東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座¹, 文京学院大学保健医療技術学部臨床検査学科², 東京大学 医学部 感染症内科³

○江藤麻希¹, 石井良和¹, 眞野容子^{1,2}, 原田壮平^{1,3}, 山口恵三¹

【目的】国内外から食肉用動物糞便由来の基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生菌検出の報告がある。今回の検討では、市販国産鶏肉から ESBL 産生菌を検出し、その遺伝子環境を解析することを目的とした。

【方法】食肉販売業者から、18種類の国産鶏肉を購入し、その20~23gをミュラーヒントンプロス20mlと混和し、35度で一晩培養した。一夜培養菌液の50μlをcefazolin 25μg/ml含有マッコンキー寒天培地に滴下し培養した。出現したコロニーは、純培養後、Phoenix (日本BD)で同定し、ディスク法でESBLの表現系の確認を実施した。確認試験で陽性株はPCRにより遺伝子型を確認し、さらに増幅産物はその塩基配列決定を行った。さらに耐性株が保有するプラスミドは、大腸菌へ接合伝達および形質転換を試み、接合伝達株、形質転換株を用いてレプリコン型解析を実施した。

【結果】18検体中9検体において、cefazolin含有マッコンキー寒天培地上にコロニーが確認された。ESBL確認試験の結果7株が陽性を示した。決定したDNA塩基配列から、その内訳は、4株がCTX-M-2, -M-8, -M-14, -M-15遺伝子保有株がそれぞれ1株ずつであった。7菌株中5菌株において接合伝達体が得られ、残り2株は形質転換体が得られた。これらの7菌株全てが保有するCTX-M型βラクタマーゼ遺伝子の上流にISEcp1が存在した。プラスミドのIncは、CTX-M-2保有株のうち1株がFIB,CTX-M-8はF,CTX-M-14はFIB,CTX-M-15型はII-Iyであった。他3株が保有するプラスミドのIncは型別できなかった。

【考察】国産鶏肉からESBL産生菌が検出され、日本で報告がないCTX-M-8およびCTX-M-15型も確認された。今後、市中や臨床において分離されるESBL産生菌株と食肉由来株との関連性を注視すべきである。

日本におけるESBL産生*Proteus mirabilis*のfluoroquinolone系抗菌薬に対する耐性機構の解析

三菱化学メディエンス 化学療法研究室¹, 東邦大学医学部看護学科 感染制御学²

○金山明子^{1,2}, 渋谷理恵¹, 伊与田貴子¹, 松崎 薫¹, 佐藤弓枝¹, 雑賀 威¹, 池田文昭¹, 小林寅詰², 辻 明良²

【目的】腸内細菌のfluoroquinolone系抗菌薬 (FQs) の耐性機構として、DNA gyrase 遺伝子の変異に加え、近年では*qnr* 遺伝子などのプラスミド性キノロン耐性遺伝子の関与が指摘され、特にESBL産生株においてこの種の耐性遺伝子が高率に検出されることが報告されている。本研究で、日本において高頻度に存在するESBL産生*Proteus mirabilis*のFQs耐性機構を解明することを目的とし検討を行なった。

【方法】2006年に日本において分離された*P. mirabilis* 74株 (ESBL産生株: 28株, ESBL非産生株: 46株)のciprofloxacin (CPF)のMICを測定した。MIC測定はCLSI M100-S18の微量液体希釈法により実施した。*P. mirabilis*株の*gyrA*遺伝子をPCR法にて増幅し、キノロン耐性決定領域 (QRDR) の塩基配列を決定し、野生型株との比較を行なった。また、*qnrA*, *qnrB* および *qnrS* 遺伝子をPCR法にて検出した。

【結果】試験菌74株のCPFに対する感受性をESBL産生株と非産生株で比較した結果、MICが2~>128μg/mLの非感受性 (intermediate または resistant) の株の頻度はESBL産生株89.3% (25/28) に対してESBL非産生株23.9% (11/46)とESBL産生株において著しく高い頻度であった。ESBL産生株でCPFに非感受性であった25株はいずれも*gyrA* Ser-83にアミノ酸置換が認められ、このうち20株ではIleに置換していることが確認された。また、6株においては、Ser-83→Ile (またはLeu) およびGlu-87→Lys (またはGly) の2カ所にアミノ酸置換が認められ、これらの株のCPFのMICは>128μg/mL; 3株, 16μg/mL; 2株, 2μg/mL; 1株であった。CPF非感受性株に対し3種類の*qnr* 遺伝子の検出を試みたが、いずれの遺伝子も検出されなかった。

【考察】日本において分離されたESBL産生*P. mirabilis*にFQsに非感受性を示す株が高率に存在した。このFQsの耐性は、*gyrA* 遺伝子におけるQRDR変異によるものであることが確認され、*qnr* 遺伝子の関与は認められなかった。

当院での ESBL 産生菌の状況

大垣市民病院 ICT

○米田尚生, 藤本佳則, 浅野裕子, 石郷潮美,
野田洋子, 高田裕子, 松岡知子, 入山純司

【目的】薬剤耐性菌として近年増加が懸念されている Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌について当院での分離状況について検討した。【方法】当院で 2002 年から 2008 年の 7 年間に分離された菌を対象とし, ESBL 産生菌のスクリーニングは MIC 法で行ない, ESBL の産生は Clavulanic acid 含有のディスク法にて確認した。なお同一症例で同一検体から複数回 ESBL 産生菌が分離された場合は 1 株とカウントした。【結果】7 年間に当院で分離された ESBL 産生菌は 126 株であった。2002 年には 4 株 (*E. coli* 1 株, *P. mirabilis* 3 株), 2003 年には 5 株 (*E. coli* 2 株, *P. mirabilis* 3 株), 2004 年には 11 株 (*E. coli* 6 株, *P. mirabilis* 5 株), 2005 年には 15 株 (*E. coli* 7 株, *P. mirabilis* 5 株, その他 3 株), 2006 年には 30 株 (*E. coli* 16 株, *P. mirabilis* 11 株, その他 3 株), 2007 年には 26 株 (*E. coli* 19 株, *P. mirabilis* 5 株, その他 2 株), 2008 年には 38 株 (*E. coli* 12 株, *P. mirabilis* 12 株, その他 2 株) と年々増加していた。菌種別では *E. coli* は 75 株と最も多く, 次いで *P. mirabilis* は 44 株, 以下 *M. morganii* 4 株, *P. vulgaris* 3 株, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *P. rettgeri* は各々 1 株であった。2008 年の ESBL 産生菌の採取検体については尿路が 17 株, 呼吸器系が 10 株, 血液が 6 株, 膿 4 株, その他が 1 株であった。*E. coli* と *P. mirabilis* の ESBL 産生菌の割合は 2008 年には 3.1% と 17.9% であった。【結論】ESBL 産生菌の分離は増加傾向にはあるものの, 院内感染を疑うアウトブレイクはみられなかった。ESBL 産生菌は尿から分離されることが多かったが, 2008 年には喀痰や血液から分離される割合が増加していた。敗血症を疑う症例においては ESBL 産生菌感染も念頭において抗菌剤を選択する必要があると考えられた。また, 今後も ESBL 産生菌は増加が予想されるのでさらなる監視が必要と考えられた。

Enterobacter 属における基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生株の判定法についての検討東北大学 医学部 保健学科¹, 東北大学大学院 医学系研究科 内科病態学講座感染制御・検査診断学分野², 東北大学病院 診療技術部 検査部門³○廣谷綾子¹, 平潟洋一², 矢野寿一², 新井和明²,
國島広之², 高山陽子², 山本夏男², 八田益充²,
北川美穂², 位田 剣², 青柳哲史², 遠藤史郎²,
金森 肇², 勝見真琴³, 阿部裕子³, 佐藤延子³,
長沢光章³, 賀来満夫²

【はじめに】AmpC 酵素を産生する *Enterobacter* 属における ESBL 産生の確認方法は, いまだ確立されていない。今回, AmpC 酵素を産生する *Enterobacter* 属で, AmpC 酵素を阻害する 3-aminophenylboronic acid (APBA) を用いて ESBL 産生性を簡便に確認できる方法を検討した。

【対象と方法】2006 年 1 月から 2008 年 7 月までに東北大学病院検査部で検出された臨床分離 *Enterobacter* 属 62 株を用いた。薬剤感受性試験は, 54 株を VITEK 2 AST-N025 カード (Sysmex) による微量液体希釈法で, それ以外は KB ディスク (栄研化学) によるディスク法で行った。cefoxitin の MIC $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ もしくは阻止円 $\leq 17 \text{ mm}$ に該当した株を AmpC 産生疑い株と判定し, cefpodoxime の MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ もしくは阻止円 $\leq 17 \text{ mm}$ に該当した株を ESBL 産生疑い株と判定した。ESBL 産生疑い株に関しては CLSI に準じてディスクによる ESBL の確認試験を行った。またそれら全てのディスクに APBA を 400 μg 添加し ESBL の確認試験を行った。さらに, PCR 解析を行い CTX-M 型, TEM 型, SHV 型 β -ラクタマーゼ遺伝子の検出を行った。

【結果】57 株が AmpC 産生疑い株であった。ESBL 産生疑いは 17 株で, うち 16 株は同時に AmpC 産生疑い株であった。ESBL 産生疑い 17 株のうち PCR で ESBL 遺伝子が検出されたものは 6 株で, すべて CTX-M 型であった。CLSI に準じた ESBL 確認法で ESBL 陽性になったものは 17 株中 5 株で, そのうち PCR 陽性は 4 株であった。APBA を添加した確認試験で ESBL 陽性と判定されたものは 6 株で, それらの全てで ESBL 遺伝子が検出された。

【考察】*Enterobacter* 属の ESBL 産生株の検出には APBA の添加が有効と思われた。

全病院的なカルバペネム系薬剤適正使用と ESBL 産生グラム陰性桿菌の増加

兵庫医科大学 臨床検査部¹, 兵庫医科大学 感染制御部², 兵庫医科大学 薬剤部³, 兵庫医科大学 臨床検査医学⁴

○和田恭直^{1,2}, 竹末芳生², 吉本浩子¹, 窪田敦子¹, 中嶋一彦², 一木 薫², 石原美佳², 土田敏恵², 高橋佳子³, 小柴賢洋⁴

【目的】一定期間の抗菌剤使用状況と耐性率より随時制限薬, 推奨薬を変えていく Periodic monitoring and supervision (PAMS) を全病院的に導入し, 院内の耐性菌対策としての効果ならびに ESBL 検出率の動向を検討した。

【対象および方法】感染制御部設置前と準備期間の 2005 年 3 月～2006 年 8 月と PAMS 導入後の 2006 年 9 月～2008 年 8 月までの計 3 年 6 か月間に当院で分離されたグラム陰性桿菌各々 2,252 株, 2,841 株を対象とした。耐性グラム陰性桿菌の定義は ciprofloxacin, cefepime, tazobactam/piperacillin, imipenem, meropenem, amikacin, gentamycin のいずれかに耐性株とし, 多剤耐性グラム陰性桿菌の定義は少なくとも 3 系統の抗緑膿菌薬剤に耐性株とし, ESBL の定義は従来の判定基準を用い, 抗菌剤使用状況と比較した。

【結果】抗菌剤使用状況は, PAMS 導入前のカルバペネム系薬剤の使用割合は 54.1%, 導入後 6 か月毎の推移では 46.6%, 36.3%, 30.7%, 36.0% と減少し, 第 4 世代セフェム系薬剤は導入前が 11.7%, 導入後各々 12.7%, 17.8%, 22.7%, 21.7% と増加した。耐性グラム陰性桿菌の検出率は導入前 918/2252 株 (40.8%), 導入後 1013 株/2841 株 (35.7%) と有意な差 $p < 0.001$ を認め, 多剤耐性グラム陰性桿菌の *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter baumannii* も導入前, 後で各々 69/2252 株 (3.1%), 34/2841 株 (1.2%), $p < 0.001$ と有意に減少した。しかし, ESBL では導入前 49/2252 株 (2.2%), 導入後 6 か月毎の推移は 15/678 株 (2.2%), 17/712 株 (2.2%), 20/735 株 (2.5%), 32/716 株 (4.7%) と増加傾向を示し, 対象外であるが 2008 年 9～12 月の 4 か月間では 30/526 株 (5.7%) とさらに増加したが単一病棟から連続した検出は認めなかった。

【結語】ESBL の増加については直接的な原因は不明であるが, PAMS 導入後カルバペネム系薬剤の適正使用により, ESBL 以外の耐性および多剤耐性グラム陰性桿菌の検出率は減少した。

急性中耳炎由来の肺炎球菌における莢膜血清型と耐性率の変化：'98～'00 年と '06～'07 年の比較

北里大学 大学院感染制御科学府¹, 北里大学 北里生命科学研究所 病原微生物分子疫学研究室²

○千葉菜穂子¹, 諸角美由紀², 岸井こずゑ², 生方公子^{1,2}

【目的】小児における急性中耳炎 (AOM) は乳幼児にみられるポピュラーな疾患である。原因菌としては肺炎球菌とインフルエンザ菌の割合が高いが, これらの菌の耐性化が治療上の問題となっている。しかし, 近年, 分離される肺炎球菌における耐性菌の割合が減少してきているのではないかと指摘されている。そのようなことから, 過去に分離された菌と最近分離された菌について, 莢膜血清型と耐性遺伝子を解析し, 比較したので報告する。

【方法】対象菌株は 1998～2000 年 (A 期) の収集株 ($n = 156$) と, 2006～2007 年 (B 期) の収集株 ($n = 188$) である。これらはすべて鼓膜切開液由来株である。これらについて i) 莢膜血清型, ii) PCR による耐性遺伝子解析, iii) PFGE 解析を実施した。

【結果】A 期の株で最も多かった莢膜血清型は, 19F 型 (37.8%) >> 3 型 (11.5%) > 6B 型 = 23F 型 (10.9%) > 14 型 (9.6%) であった。これに対し, B 期では 3 型 (22.3%) >> 19F 型 (15.4%) > 6A 型 (11.2%) > 6B 型 (10.1%) > 14 型 (9.0%) と大きく変わっていた。耐性遺伝子を調べると, gPRSP は 55.1% から 34.2%, gPSSP も 12.8% から 7.7% へと減少し, 替わって gPISP (*pbp2x* 変異) が 18.6% から 42.7% へと増加していた ($p = 0.0048$)。耐性菌の割合の変化は, 3 型菌の増加の影響が最も大きいと考えられた。ただし, A 期と B 期に分離された 3 型菌の PFGE パターンは同一性を示していた。また, 最近の株には 11 タイプもの新たな莢膜血清型の菌が出現し, 7 価コンジュゲートワクチン (PCV7) のカバー率は, 76.9% (A 期) から 46.8% (B 期) へと低下していた。

【考察】AOM 例から分離される肺炎球菌は, この 10 年近くの間明らかに変動してきていることが示された。今後とも継続的な疫学調査が必要であると考えられる。

小児急性中耳炎における起炎菌の分離頻度・薬剤耐性化の傾向と対策

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科頭頸部外科

○河野正充, 保富宗城, 池田頼彦, 山中 昇

急性中耳炎は幼小児期における代表的な感染症であり、その多くは、鼻咽腔に存在する起炎菌の経耳管感染により発症すると考えられている。急性中耳炎の起炎菌としては、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスが3大起炎菌として考えられる。本研究では急性中耳炎の多施設間臨床研究(ATOMS)により得られた中耳貯留液、鼻咽腔洗浄液を用い、急性中耳炎の3大起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスの分離頻度および薬剤耐性について検討した。876例の患児より分離された849例の鼻咽腔洗浄液から肺炎球菌は380株(44.8%)に、インフルエンザ菌は370株(43.6%)に、モラクセラ・カタラーリスは99株(11.7%)に検出された。肺炎球菌の薬剤感受性の検討では、AMXはPCGに比べて良好な感受性を示した。マクロライド系抗菌薬に対してはCAM,AZMともに耐性であった。一方、インフルエンザ菌は、AMPに対して耐性を示したのに対して、CTRに対しては良好な感受性を示した。マクロライド系抗菌薬では、CAMに耐性を示したのに対して、AZMには感性であった。近年、急性中耳炎の起炎菌のなかでも、インフルエンザ菌、肺炎球菌における薬剤耐性菌の急増が临床上の大きな問題となっている。本研究では、多施設間臨床試験において検出された急性中耳炎起炎菌を中心にその薬剤耐性化の現状と対策について考察する。

急性副鼻腔炎の起炎菌と臨床経過

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

○池田頼彦, 保富宗城, 河野正充, 山中 昇

急性副鼻腔炎は耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症の一つである。急性鼻炎などのウイルス感染に引き続き発症し、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスなどの細菌感染が起こり、多くの場合は急性鼻副鼻腔炎の病態をとる。急性鼻副鼻腔炎の臨床経過は、従来まで経口抗菌薬の投与で比較的容易に症状が改善してきたため、あまり問題とされることはなかった。しかし、近年薬剤耐性菌が増加し従来の経験的な抗菌薬治療が十分に奏功しない症例が散見されるようになり、急性副鼻腔炎の遷延化・難治化が懸念されている。本研究では、急性鼻・副鼻腔炎における起炎微生物サーベイランス(Acute Rhinosinusitis Study group: ARhiS)において、急性副鼻腔炎の起炎菌および臨床経過の検討をおこなったので報告する。起炎菌としては、肺炎球菌が24.2%、インフルエンザ菌が22.2%、モラクセラ・カタラーリスが6.5%に検出された。一方、ウイルスはRS virusが16%、human metapneumovirusが47%に、influenza virusが5%に、adenovirusが32%に検出された。また、鼻漏、発熱、咳/顔面痛の症状スコア、鼻汁の性状と量、鼻粘膜の腫脹、鼻粘膜の発赤の鼻腔スコアよりなるスコアリングシステムを用いた臨床経過の評価では、鼻腔所見は初診時には中央値7点であったが7病日には中央値3点、さらには21病日には中央値0点と病日が進むにつれてスコアが減少し良好な改善傾向をしめした。14~21病日目に鼻腔所見が残存した例は、9例(16.1%)であった。急性鼻・副鼻腔炎の診断治療においては、鼻腔の所見が重要であり、中鼻道の膿汁や自然孔よりの膿汁から細菌検査を行うとともに、重症度を評価し、抗菌薬の有効性を客観的にかつ正確に評価し、適切に使用することが重要となる。

耳鼻咽喉科領域感染症ガレノキサシン (GRNX) の有用性の検討と再燃調査

金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

○伊藤真人

近年、耳鼻咽喉科感染症の重要な起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌などの薬剤耐性化に伴い、耳鼻咽喉科領域においても治療が長期化してしまう遷延例や、一度治癒してもすぐに再燃してしまう反復例が増加してきている。この原因として、従来の経口抗菌薬では耐性菌の除菌効果に乏しく、症状改善時にも細菌が上咽頭をはじめとした病巣部位に遺残している可能性がある。昨年発売になった、ガレノキサシン (GRNX: ジェニナック) は、耳鼻咽喉科感染症の起炎菌 (肺炎球菌、インフルエンザ菌) に対し強い抗菌力を示し、キノロン耐性肺炎球菌に対しても優れた抗菌活性を有している。さらに良好な体液・組織移行性が得られることなどから、新たな耐性菌を誘導し難い薬剤である。今回多施設共同研究として、上気道炎、中耳炎または副鼻腔炎と診断された患者を対象に、GRNX の耳鼻咽喉科領域細菌感染症に対する有用性を、患者アンケートによる自覚的評価と、臨床所見 (副鼻腔炎では X 線改善度) と細菌学的効果 (除菌効果) をもとに客観的に評価した。症例の内訳は、副鼻腔炎 60%、上気道炎 30%、中耳炎 10% で、全体の 80% 以上の症例において初診時の所見は中等症以上であった。患者アンケートによる自覚症状の推移をみると、上気道炎では投与開始後 2~3 日目、副鼻腔炎では 4~5 日後には症状の著明改善がみられた。効果判定時における自他覚症状の改善率は、上気道炎 93% (7 日目)、副鼻腔炎 90% (7 日目)、93% (14 日目) であり、レントゲン所見の改善度は 88% であった。初診時の細菌学的検討では、肺炎球菌 (58%)、インフルエンザ菌 (23%)、モラキセラ・カタラリスが高頻度に検出された。これらの細菌に対する GRNX の感受性は極めてすぐれており、高い細菌消失率が得られた。肺炎球菌、インフルエンザ菌においては耐性遺伝子判定を行なったので、その結果もふまえて報告する。

上顎洞から頭蓋内へ進展したムコール症の一例

福島県立医科大学 感染制御・臨床検査医学¹、福島県立医科大学附属病院 感染制御部²

○辺 夏蓮¹、遠藤史郎^{1,2}、今福裕司^{1,2}、金光敬二^{1,2}

今回われわれは左上顎から海面静脈洞、頭蓋内まで進展したムコール症の一例を経験したので報告する。患者: 51 歳の男性。主訴: 左頬部腫脹。既往歴: 36 歳から糖尿病, 49 歳から慢性腎不全にて近医総合病院内科で透析開始。現病歴: 平成 18 年 9 月 7 日左頬部痛にて同病院歯科受診し左上 4 番の感染根管処置を施行され、同院耳鼻科で急性副鼻腔炎の診断にて抗菌薬処方されたが症状改善せず, 9 月 12 日同病院腎臓内科管理下に入院加療となる。症状改善せず 9 月 25 日当科紹介転院となる。初診時所見: 左頬部腫脹, 左外転神経麻痺, 複視, 左口蓋部粘膜壊死を認めた。CT 所見: 左口蓋から上顎洞, 眼窩内, 海綿静脈洞, 頭蓋内にまで腫瘍様病変及び骨破壊像を認めた。処置及び経過: 感染症, 悪性腫瘍を疑い, 抗菌薬点滴を継続しながら生検, 血液検査等を行った。真菌マーカーの高値を認めたため抗真菌薬の内服を開始し, 再度口腔内組織より生検施行したところ, カンジタ, ムコールを検出した。真菌感染症の診断のもとミカファンギンの点滴を開始したが, 血糖コントロール不良のため 10 月 18 日に当院腎臓高血圧内科に転科のうえ治療を継続した。耳鼻科, 脳外科, 神経内科対診にて根治的手術は困難であるため, アンホテリシン B を継続投与し, 11 月 27 日のフォロー CT では病巣の縮小が確認された。紹介元の病院にて, 外来通院でのフォロー可能となり 12 月 16 日退院となる。現在は神経学的症状の確認をおこないつつ紹介元の病院にて経過観察中である。

緑膿菌に対する各種抗菌薬の経時的 minimal bacterial concentration (MBC) および cell-associated bacteria に対する殺菌効果

東北大学大学院 内科病態学講座 感染制御・検査診断学分野¹, 東北大学医学部 保健学科², 東北大学病院 診療技術部検査部門³

○平湯洋一¹, 矢野寿一¹, 新井和明¹, 廣谷綾子², 國島広之¹, 山本夏男¹, 高山陽子¹, 八田益充¹, 北川美穂¹, 位田 剣¹, 青柳哲史¹, 遠藤史郎¹, 金森 肇¹, 長沢光章³, 賀来満夫¹

【はじめに】近年, time-kill curve による抗菌薬の殺菌効果の判定が主流となっている。緑膿菌に対する各種抗菌薬の経時的な MBC を測定するとともに, CAB に対する殺菌効果を検討した。【対象と方法】緑膿菌 ATCC 27853, PAO1 およびその MexAB-OprM 欠損株, 臨床分離株 B3 株の計 6 株を用いた。経時的 MBC の測定には, PIPC, CAZ, IPM, MEPM, GM, CFX 等の 11 薬剤を用い, 30 分, 2, 6, 9, 12, 18 時間後に判定した。CAB に対する殺菌効果は, MDCK 細胞および A549 細胞に ATCC 27853 および PAO1 を 3 時間感染させ, CAZ, IPM, MEPM, GM, CFX の 5 剤を種々の濃度で 2 時間作用させ, Triton X-100 で細胞を破壊し回収された生菌数を計数した。【結果】経時的 MBC の検討では, アミノ配糖体とフルオロキノロンは 30 分後より殺菌作用を表わし, CFX の MBC は 2 時間後に 18 時間後のレベルに達した。IPM, MEPM は他の β -ラクタムより早期に殺菌効果を表したが, 18 時間後のレベルに達するには 9 時間を要した。CAB に対しては, GM は 2~32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で 99.9% 以上の殺菌効果を示した。CFX は 0.5~4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で 99.9% 以上の殺菌効果を呈した。CAZ, IPM, MEPM は 1,024 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でも全く殺菌しなかった。【考察】経時的 MBC の測定は, MIC プレートを利用して多くの薬剤の幅広い濃度の殺菌効果の判定に有用と考えられた。CAB に対する殺菌効果は CFX が最も優れており, 強い殺菌能と上皮細胞内への良好な移行性の組み合わせによる結果と考えられた。

多剤耐性緑膿菌の耐性因子と抗菌薬併用効果の関連について

抗菌薬併用療法研究会

○片岡裕史, 井田孝志, 前橋一紀, 小栗豊子, 石井良和, 館田一博, 山口恵三

【目的】多剤耐性緑膿菌 (MDRP) は, 単剤で有効な薬剤がほとんど無いことから, その治療は併用療法が基本となる。今回我々は, MDRP の耐性因子と各種抗菌薬併用効果の関連について検討した。

【方法】菌株は, 2003 年から 2006 年に 8 施設より分離された MDRP : 49 株 (IPM \geq 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AMK \geq 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CFX \geq 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を使用した。耐性因子の解析は, メタロ- β -ラクタマーゼ (MBL), OprD, キノロン耐性決定領域 (QRDR), アミノ配糖体修飾酵素 (AME) の各遺伝子の塩基配列を決定した。薬剤感受性は寒天平板希釈法により測定し, 抗菌薬併用効果は BC プレート '栄研' により確認した。

【結果】MBL 産生遺伝子は 42 株 (85.7%) で陽性であり, その内訳は IMP-1 : 18 株, IMP-10 : 13 株, IMP-7 : 10 株, VIM-2 : 1 株であった。OprD 遺伝子に明らかな構造変化がみられた株は, 39 株 (79.6%) であった。また, 全ての株の QRDR に GyrA : Thr83Ile, ParC : Ser87Leu/Trp 変異が認められた。AME については, 6'-N-アセチル化酵素が 42 株 (85.7%) に, 2"-O-アデニル化酵素が 8 株 (16.3%) に認められた。薬剤感受性は CL を除きいずれの抗菌薬も低かったが, β -ラクタム系薬では AZT, PIPC の感受性が CAZ, MEPM に比べ高かった。アミノ配糖体に対する感受性は ABK > AMK > TOB > GM の順となったが, 酵素の種類によっては GM の感受性が AMK, TOB より高かった。CL を除く各種抗菌薬の併用効果を 49 株に対するカバー率で見ると, AZT + AMK のカバー率が 55.1% と最も高く, CFX + CAZ, CFX + MEPM は低かった (4.1%, 6.1%)。【考察】AZT + AMK の併用で高いカバー率を示したのは, 前者が MBL に, 後者が AME に比較的安定である為と考えられる。しかしながら, AMK については一部の AME 産生菌に対する活性が GM や ABK よりも低いことも明らかとなったことから, 併用効果については更なる評価が必要である。一方, QRDR 変異や MBL を有すると CFX, CAZ, MEPM での併用効果はほとんど期待できないものと思われる。

Ceftazidime とカルボシステインの緑膿菌 biofilm 形成に及ぼす併用効果

大分大学 医学部 総合内科学第2

○大谷哲史, 雨宮由佳, 岩田敦子, 梅木健二,
宮島佳子, 岸 建志, 白井 亮, 時松一成,
平松和史, 門田淳一

【目的】カルボシステイン (以下 S-CMC) は去痰薬として COPD や喘息患者などに広く臨床で使用されている。以前我々は、S-CMC が緑膿菌 biofilm 形成を抑制することを示した。今回、流動的培養条件下である flow-cell chamber 内の緑膿菌 biofilm 形態に対する S-CMC と ceftazidime (CAZ) の併用効果について検討した。**【方法】**菌株として染色体上に蛍光色素を組み込んだ緑膿菌 PAO-1 株を用いた。Luria-Betani 寒天培地で一晚培養した菌を LB 液体培地に接種し 3 時間振盪培養した。McFaland2 に達した菌液を flow-cell chamber 内に接種して 30 分間静置して、菌を附着させた。S-CMC (100 μ g/ml) 含有または非含有液体培地を速度 10ml/hr で chamber 内に流して、48 時間後に 5MIC CAZ (7.5 μ g/ml) 含有液体培地に切り替え、続けて 12 時間同速度で流した。CAZ を作用させる前後で chamber 内に形成された biofilm の形態を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。**【成績】**CAZ を作用させる前の観察では、S-CMC 非含有培地では平坦・均質な底面に隆起した菌集塊が散見され、厚みがある biofilm 形態を示していた。一方、S-CMC 含有培地では非含有培地と比較し、biofilm の厚みが明らかに薄かった。CAZ を作用させた後の観察では、両群とも biofilm 形態は CAZ 作用前と同様であった。しかしながら、S-CMC 含有培地では液体培地に接する表層部分の biofilm を構成する緑膿菌の菌体のフィラメント化がみられたのに対し、S-CMC 非含有培地では CAZ 作用後でもフィラメント化はみられなかった。**【結語】**S-CMC を緑膿菌に継続的に作用させることで biofilm 形成を抑制し、その結果、CAZ の biofilm 形成緑膿菌に対する抗菌薬としての効果が増強された可能性が示唆された。今後、こうした併用効果についての詳細なメカニズムの検討をしていく必要があると思われる。

トリテルペノイドによる緑膿菌の病原因子産生阻害作用の検討

就実大学 薬学部 病原微生物学¹, 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子微生物学²

○野依久美子¹, 土屋友房², 塩田澄子¹

【目的】緑膿菌は日和見感染の主要な原因菌の一つである。多くの抗菌薬に対し耐性を示すため治療薬が非常に限られており、緑膿菌に有効性を示す新たな治療薬の開発が必要とされている。本研究では緑膿菌感染症を悪化させる一因である病原因子に着目し、病原因子産生阻害作用を示す物質の探索を行った。その結果、トリテルペノイドに産生阻害作用が見られたため、様々な解析を行った。

【方法】緑膿菌の病原因子であるエラスターゼ及びピオシアニンに着目し、スクリーニングを行った。LB 培地のみ、またはトリテルペノイド添加 LB 培地で緑膿菌 PAO1 株を培養し、培養液中のエラスターゼ及びピオシアニン量を比較した。運動性 (swimming, swarming and twitching motility) は、寒天濃度の異なる LB 培地 (0.3%, 0.5%, 1.0% agar) にトリテルペノイドを添加し、検討を行った。遺伝子発現に対する影響は、real time RT-PCR 法を用いて比較した。

【結果・考察】複数のトリテルペノイドについて、エラスターゼ及びピオシアニン産生阻害作用の検討を行った。その結果、asiatic acid に最も強い阻害作用がみられた。エラスターゼ活性やピオシアニン量は、asiatic acid を 50 μ g/ml 添加することによりコントロールの約 30% に抑制された。本実験で用いた濃度では抗菌活性を示さず、生菌数にもほとんど影響を与えていないことから、テルペノイドは菌の生育を阻害したのではなく、エラスターゼ及びピオシアニンの産生に影響を与えたことが考えられた。また運動性についても阻害作用を示したため、病原因子産生や運動性の制御を担っている quorum-sensing を阻害している可能性が考えられた。そこで緑膿菌の quorum-sensing に関与している Las 系, Rhl 系, PQS 系の遺伝子に対する発現阻害作用の検討を行ったところ、asiatic acid はこれらの遺伝子の発現にはほとんど影響を与えていなかった。

排出ポンプ阻害活性と膜障害作用の分離評価

大阪大学産業科学研究所¹, 科学技術振興機構・さきがけ²

○松本佳巳¹, 西野邦彦^{1,2}, 飯野亮太¹, 野地博行¹, 山口明人¹

【目的】多剤排出ポンプが薬剤耐性に大きく関与していることが明らかとなり、阻害剤の創出が期待されている。MICを指標に抗菌薬との併用効果をみる以外に、阻害剤のスクリーニングのための簡易迅速な排出ポンプ活性測定法を種々検討してきたが、排出ポンプの阻害は膜障害作用との区別が難しい場合が多い。これらを見分ける方法を検討した。【方法】大腸菌 MG1657 およびその *acrB* または *tolC* 欠損株から *lacI* を欠損させ、 β -galactosidase を構成的に産生する株を構築した。LB-broth で振とう培養し、指数増殖期の菌液を濁度調整して用いた。既存の排出ポンプ阻害剤として Phe-Arg- β -Naphthylamide (PAN) を用い、細胞壁合成阻害薬 ABPC および膜障害作用を有する Polymyxin B (PMB) を対照に用いた。排出阻害活性は、AcrB および β -galactosidase の基質である FDG の分解を分解産物 Fluorescein の蛍光を指標にしたフルオロメトリー法にて測定した。膜障害は、死菌染色用色素 SYTOX Green の取り込みによる蛍光 (DNA intercalation) を指標に評価した。【結果・考察】FDG の分解は、 $\Delta lacI$ では遅かったが、 $\Delta lacI \Delta acrB$ や $\Delta lacI \Delta tolC$ では顕著であった。PAN16~128 μ g/mL は、 $\Delta lacI$ において FDG の分解を促進し、排出ポンプの阻害作用が示唆されたが、同様に $\Delta lacI \Delta acrB$ や $\Delta lacI \Delta tolC$ でも FDG の分解がさらに顕著となり、膜障害作用の可能性も考えられた。ABPC は FDG の分解に影響を及ぼさなかったが、PMB は排出ポンプの有無に関わらず FDG の分解を促進した。また、SYTOX Green の取り込みは、3株とも PMB 処理により増加したが、欠損株は PAN の高濃度によっても増加し、PAN の膜障害性が確認された。正確な排出ポンプ阻害活性を推定するためには、膜障害作用の評価も必要であるが、 $\Delta tolC$ における FDG 分解の亢進および SYTOX Green の取り込み量増加は、膜障害の指標となると考えられた。会員外共同研究者：葉山浩平

Arbekacin (ABK) と sulbactam/ampicillin との併用時における SCVs 出現抑制の検討

順天堂大学 大学院 感染制御科学

○富永英司, 伊藤輝代, 平松啓一

アルベカシン (ABK) は、我が国で使用されている殺菌活性の高い抗 MRSA 薬である。しかし本薬剤は他のアミノ配糖体系薬同様に、small colony variants (SCVs) の出現を招くことが懸念される。SCVs は慢性・再燃性感染症の患者やある種の抗菌薬との接触により分離され、形態的特徴として通常の細菌により形成される集落よりも微小な集落を形成する性質に変化したものであり、MIC 値が上昇し、治療に苦慮することが報告されている。本研究では黄色ブドウ球菌における ABK 存在下での SCVs の出現及びその抑制を検討した。

MSSA1 株, MRSA1 株, VISA4 株を用いてマクロプロス法にて MIC 値を測定すると同時に、被検液中に出現する SCVs の割合を検討した。その結果、6株すべて ABK 存在下で MIC 値付近に SCVs が出現し、その割合は数%~50% 程度と菌株により差異が認められた。更に、SCVs を含む MIC 値の培養液を、種々の濃度に ABK を含む新鮮培養液に継代培養を行ったところ MIC 値の数倍の濃度の場合でも菌の増殖が見られ、そこには高頻度に SCVs が存在した。ABK とスルバクタム・アンピシリン (SBT/ABPC) の併用は従来から推奨されていたが、SCVs の出現との関連で検討されていないことから、マクロプロス法によりチェッカーボードを作成し、FIC index を測定するとともに、SCVs の出現を検討した。その結果、6株全て、synergistic 及び additive と判断された。また SCVs の出現について明らかな抑制効果が認められ、その効果は濃度依存的であった。

以上の結果は、黄色ブドウ球菌は ABK (アミノ配糖体系薬) 存在下で SCVs を出現させるが SBT/ABPC の併用はこれを抑制することができる事、及び臨床使用の上で両薬剤の併用の必要性を強く示唆していると思われた。

薬剤耐性菌に対するクマザサの抗菌薬増強作用を巧みに用いた新規抗菌剤の開発研究

横浜市立大学大学院 医学研究科 薬物療法学

○金子晃子, 穴吹理恵, 清水尚登, 城武昇一

【目的】クマザサは日本各地に分布しており, 古来より抗菌作用があるといわれているが, その詳細なメカニズムはいまだ解明されていない。我々は, クマザサ自身が独自の抗菌活性を有すること, 他の抗生物質の抗菌力を増強する作用を見出した。本研究では, 临床上重要な薬剤耐性菌 (MRSA, VRE) とその感受性菌に対するクマザサの抗菌活性を調べ, 抗生物質耐性機構を上回る抗菌作用の増強効果の有無を詳細に検討した。

【方法】実験には, クマザサ葉抽出物であり, クマザサ原形質液である医薬品サンクロンを使用した。抗生物質は, 作用機作の異なる ABPC, CAM, TC, VCM を用いた。菌種は黄色ブドウ球菌 (MRSA および薬剤感受性菌), 腸球菌 (VRE および薬剤感受性菌) の標準株および臨床分離株を用いた。抗菌活性は, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法を用いて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。抗菌薬併用時のクマザサの抗菌活性はチェッカーボード法を用いて MIC を求めた。

【結果】MRSA と VRE およびそれら感受性菌に対するクマザサ単独の MIC は原液の 16~64 倍希釈であり, 確かな抗菌活性を示した。また, 既存抗生物質とクマザサを併用した結果, MRSA に対する抗菌活性はクマザサと ABPC の併用により相乗的に抗菌活性が増強した。また, VRE に対する抗菌活性もクマザサと VCM を併用すると相乗的に抗菌活性が増強した。

【考察】クマザサは民間療法にも用いられてきた安全性の高い自然薬草の一つであり, 本研究の結果から, クマザサは臨床現場で問題となっている MRSA や VRE に対する治療薬として, また, 既存抗生物質との併用薬としても新しい薬剤研究に期待がもてる。

黄色ブドウ球菌の付着因子およびバイオフィーム形成に対する各種テルペノイドの影響

就実大学 薬学部 病原微生物¹, 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子微生物学²

塩田澄子¹, 野依久美子¹, ○土屋友房²

【目的】黄色ブドウ球菌は様々の病原因子を産生し, 菌血症や敗血症など重篤な感染症を起こすことも多い。カテーテル関連血流感染症もその一つであり, 黄色ブドウ球菌の付着・定着因子やバイオフィーム形成との関連が指摘されている。抗菌薬に対する耐性化の問題もあり, 黄色ブドウ球菌による感染症の予防・治療法として「抗病原性物質 (antipathogenics)」が注目されている。黄色ブドウ球菌の病原性の中で, 特に宿主細胞や, 留置カテーテルなどへの付着・定着に関わる因子に着目し, フィブリノーゲンへの結合活性 (クランピング活性) およびバイオフィーム形成能を指標とし, 各種テルペノイドの阻害活性を調べた。

【方法】各種テルペノイドの最小発育阻止濃度 (MIC) を測定後, 菌の生育に阻害作用を示さない 1/8MIC の濃度を培地に添加した。増殖後の菌のフィブリノーゲンへの結合活性 (クランピング活性) を調べ, 培地のみで生育させたコントロールと比較した。また, この濃度を用いてバイオフィーム形成に及ぼす各種テルペノイドの影響を調べた。バイオフィーム形成後, ウェルの培地中の浮遊菌数について, CFU を測定した。

【結果と考察】各種テルペノイドを用いて影響を調べたところ, 鎖状テルペノイドの citronellol, geraniol はバイオフィーム形成とクランピング活性を同時に阻害していることがわかった。鎖状テルペノイドの phytol, nerol および linallol はクランピング活性のみを阻害していた。eugenol と thymol および環状テルペノイドの一部は, バイオフィーム形成をコントロールに比べ 30% 程度にまで抑えることがわかった。用いた濃度ではテルペノイドは生育菌数には影響を与えておらず, バイオフィーム形成が抑えられたものについては, 浮遊菌数は増加していた。(会員外共同研究者 森江未希)

抗酒癖薬ジスルフィラムの結核菌特異的な作用に関する研究

名古屋市立大学 薬学部 薬学研究科

○稲垣衣美, 堀田康弘, 瀧井猛将

【目的】結核は、世界中で毎年、800万人が新規発症し、200万人以上が死亡しており、多剤耐性結核の出現により漸増傾向に転じている再興感染症である。当研究室は、Disulfiram 及びその代謝産物 Diethyldithiocarbamate (DEDTCB) がヒト型結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv に対して強い抗菌活性を有することを明らかにした。これらの *in vitro*, *in vivo* における抗結核薬へのアプローチを行った。【方法】Disulfiram 及び類縁化合物について、薬剤感受性試験、相乗効果試験、細胞毒性試験及び細胞内移行性の検討、また、*in vivo* での感染防御効果を検討した。【結果・考察】結核は、慢性の呼吸器感染症であることから、新規の抗結核薬は、経口投与可能で、既存の薬剤と交差耐性がなく、体内動態において細胞内、肺内移行性に優れ、対数増殖期、分裂休止期ともに結核菌に対して殺菌的な活性を示す狭域スペクトラムな化合物であることが望まれる。今回の結果から、Disulfiram は、*in vitro* において、この条件を満たすことが示された。単剤耐性 *M. smegmatis* に対しても有効であったことから、既存の薬剤とは作用点が異なることが示唆された。経口投与による毒性については、Disulfiram の28日間反復投与でもマウスの体重が減少することなく生存していることから、致死的な作用は無いことが示唆された。Disulfiram は、市場に出て以降、慢性アルコール中毒治療薬としてのみ使用されてきたが、近年、病原性細菌、寄生原生動物、真菌への抗菌活性が明らかとなった。また、HIV 等ウイルスに対しての有効性も確立されようとしている。今回、*in vitro* において、対数増殖期の結核菌に対して溶菌的作用を有する化合物 Disulfiram を見出した。この作用及びメカニズムの解明は、結核医療だけでなく、AIDS 治療の発展にも寄与するかもしれない。本研究は、名古屋市立大学小野寄菊夫博士との共同研究である。

銀翹散の *in vitro* 抗インフルエンザウイルス活性について

徳島大学大学院 薬科学教育部¹, 徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部²

○引地香織¹, 柴田洋文², 樋口富彦²

【目的】インフルエンザウイルスは、医学上最も重要視されているウイルスの一つである。WHO のまとめによると、2008年第4四半期における A ソ連型タミフル耐性株の割合は93%に上っている。また近年、高病原性鳥インフルエンザウイルスやパンデミックを引き起こすことが予想される新型インフルエンザウイルスの出現も危惧されており、安全かつ有効な抗インフルエンザ薬の開発は喫緊の課題である。銀翹散(大鵬かぜ内服液〈ふうねつ〉)は、中国の医書「温病条弁」に記載されている「銀翹散」を基本に創られた生薬処方感冒薬であり、辛涼解表、清熱解毒を効能とする。風邪による諸症状に有効であり、インフルエンザに対しても効果が期待されることから、私たちは、インフルエンザウイルス株(抗インフルエンザウイルス薬耐性株を含む)に対する抗ウイルス活性について検討したので報告する。

【方法】試験試料として、銀翹散(キンギンカ、レンギョウ、キキョウ、カンゾウ、ハッカ、タンズシ、ゴボウシ、タンチクヨウ、ケイガイおよびレイヨウカク)から熱水抽出した軟エキスをを用いた。抗インフルエンザウイルス活性は、インフルエンザウイルス感染 MDCK 細胞を用いて Plaque assay を行うことにより検討した。また、ノイラミニダーゼ活性についても 4-MU-NANA をを用いたノイラミニダーゼ活性試験を行い検討した。

【結果と考察】銀翹散は、供試ウイルス株に対し、濃度依存的な増殖抑制効果を示した。また同様に、ノイラミニダーゼ活性も抑制した。しかし、銀翹散は C 型ウイルスに対しても増殖抑制効果を示したことから、現在、抗ウイルス活性の作用機序についてさらに詳細に検討するとともに、銀翹散を構成する個々の生薬抽出物を用いて活性本体の検索を進めている。

【会員外共同研究者】河野渉(徳島大・院・薬科学教育部), 西岡安彦, 安田昭男, 三宅美行, 桐本吏(大鵬薬品工業(株)・ヘルスケア製品戦略部)

HIV プロテアーゼ阻害能を示した低分子化合物

聖マリアンナ医科大学 微生物学教室

○金本大成, 寺久保繁美, 浅井大輔, 中島秀喜

【目的】異なる作用機序を持つ複数の薬剤を併用して用いる多剤併用療法 (HARRT) によって HIV 感染患者の QOL は飛躍的に向上した。しかし, HARRT をもってしても現在のところ HIV を完全に体内から排除することは不可能であり, また, 薬剤の副作用や耐性ウイルス出現の問題も残されている。それゆえ新規作用機序を持つ抗 HIV 薬の開発は急務である。われわれは, 分子量がこれまでに実用化されている HIV プロテアーゼ阻害薬の半分程度であり, 従来のものと異なる作用機序を持つことが予想される低分子抗 HIV 化合物の検索を行った。

【方法】米国カリフォルニア州立大学が公開している低分子化合物のデータベース ZINC における lead-like サブセット (分子量 150~350, 水素結合供与体数 3 以下, 水素結合受容体数 6 以下, 水へのなじみにくさの指標 xlogP が -2~4) に含まれるものうち, タンパク質立体構造に基づく候補化合物探索法で HIV-1 プロテアーゼ阻害が期待でき, かつ入手が比較的容易な 410 化合物の抗 HIV 活性を MTT 法でスクリーニングした。この中に 50% 以上の有効率を示したものはなかったが, 比較的高い有効率を示した 2 つの化合物 GMI08 (有効率 41%) と GFI99 (有効率 28%) の類縁体についてさらに抗 HIV 活性を調べた。そして有効率 50% 以上の化合物については HIV-1 プロテアーゼに対する阻害活性を調べた。

【結果】抗 HIV 活性を MTT 法でスクリーニングした 1258 化合物中 18 個が 50% 以上の有効率を示した。そのうちの 2 個の化合物にプロテアーゼ阻害活性が認められた。

本研究はヒューマンサイエンス振興財団・政策創薬総合研究事業より支援を受けた (課題番号: KAC 3761)。会員外共同研究者 (岐阜大学人獣感染防御研究センター 中村寛則, 桑田一夫)

非定型肺炎と細菌性肺炎の鑑別表の問題点—前抗菌薬使用の影響—

川崎医科大学 呼吸器内科¹, 川崎医科大学 小児科²

○宮下修行¹, 杉生忠昭¹, 河合泰宏², 織田慶子², 山口徹也², 尾内一信², 阿部公亮¹, 清水大樹¹, 大植祥弘¹, 毛利圭二¹, 矢木真一¹, 尾長谷靖¹, 小橋吉博¹, 岡三喜男¹

【目的】2000 年, 日本呼吸器学会は市中肺炎診療ガイドラインを公表し, 抗菌薬の選択に際し, 市中肺炎の原因菌を非定型病原体 (主にマイコプラズマ) と細菌の二つに分けて, 両群を鑑別するための項目と基準を設けた。ガイドライン公表後の前向き臨床的研究でも鑑別は有用とする報告が多く, 非専門医でも使用しやすい簡便な項目と基準に変更し, 引き続きガイドライン 2005 に取り入れた。しかし, 本鑑別表を用いても鑑別不能例があり, 様々な要因が明らかとなっている。今回, 我々は前抗菌薬使用が鑑別に影響するかを検討した。

【対象と方法】2004 年 1 月から 2007 年 12 月まで, 川崎医科大学附属病院に入院した市中肺炎患者 267 例を対象とした。うちわけは細菌性肺炎 229 例, 非定型肺炎 38 例で, 入院前に抗菌薬投与は 83 例 (細菌性肺炎 61 例, 非定型肺炎 22 例) に行われていた。

【結果】前抗菌薬投与群と抗菌薬未投与群を比較した場合, 非定型肺炎症例では抗菌薬の影響が全くみられなかった。細菌性肺炎では, 非合致症例が前抗菌薬投与群で 6 例 (9.8%), 抗菌薬未投与群で 9 例 (5.4%) と有意差がみられた。抗菌薬は末梢血白血球数や胸部聴診所見に影響を及ぼしたと考えられたが, 今後症例数を増やし検討する。

【結論】抗菌薬の使用は, 細菌性肺炎を鑑別する際に影響を及ぼすと考えられ, 前抗菌薬使用例では抗菌薬の選択を再考する必要がある。

成人呼吸器感染症患者から分離された肺炎球菌の薬剤耐性と耐性遺伝子変異の経年的検討

神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科

○萩原恵里, 馬場智尚, 篠原 岳, 遠藤高広,
橋場容子, 西平隆一, 小松 茂, 加藤晃史,
小倉高志, 高橋 宏

【目的】呼吸器感染症の主要な起炎菌の一つである肺炎球菌の薬剤耐性化と遺伝子変異について, 成人呼吸器感染症患者から分離された同菌を経年的に分析比較しその傾向を検討した。【方法】2007年1月から12月までの1年間に当院呼吸器感染症患者の呼吸器臨床検体から分離された肺炎球菌89株について, β -ラクタム系薬耐性遺伝子である *pbp1a*・*pbp2b*・*pbp2x* 変異と, マクロライド系薬耐性遺伝子 *mefA*・*mefB* の出現状況を解析し, 薬剤感受性試験結果と照合して2002年と2005年の同データと比較検討した。【成績】2007年1年間に分離された肺炎球菌89株のうちPCGのMIC \leq 0.06 μ g/mlのPSSPは45株, MIC \geq 2 μ g/mlのPRSPは21株であり, PRSPの増加が顕著であった。しかし耐性遺伝子変異でみると, *pbp1a*・*pbp2b*・*pbp2x* 変異をすべて有するgPRSPの比率は2003年の40%に比して2007年は29%と減少傾向であった。*pbp1a*・*pbp2b*・*pbp2x* 変異をいずれも有しないgPSSPは9株しか認めず減少傾向にあり, いずれかの変異を有するgPISPは漸増していた。gPRSPのABPCとCDTR-PIに対する感受性は, MICのピークが2005年までに比してそれぞれ2 μ g/mlから4 μ g/mlに, 0.5 μ g/mlから1 μ g/mlに上昇していた。LVFXのMICは以前と同様に高く1 μ g/ml以上のものがほとんどであるが上昇傾向は認めなかった。*mefA*・*mefB* のいずれももたないCAM感性株は11株のみであった。【結論】成人呼吸器感染症患者から分離される肺炎球菌の薬剤耐性化は進んでいるものの, 適切な使用法によりABPC・CDTR-P・ILVFX等で引き続き対応可能と思われる。

成人呼吸器感染症例におけるマクロライド系薬耐性 *Mycoplasma pneumoniae* の出現状況

北里大学 北里生命科学研究所 病原微生物分子疫学研究室¹, 特別医療法人 井上病院 呼吸器内科², 多摩北部医療センター 内科³, 北里大学 大学院感染制御科学府⁴

○諸角美由紀¹, 吉嶺裕之², 高橋 孝^{1,3},
千葉菜穂子⁴, 岸井こずゑ¹, 生方公子^{1,4}

【目的】日本においては, 2000年頃から小児のマイコプラズマ感染症例よりマクロライド (ML) 耐性 *M. pneumoniae* (*M. pn*) が出現し始め, 経年的に急速に増加してきている。一方, *M. pn* は, 成人においても呼吸器系感染症の主要な起炎菌であるが, 吉嶺らが肺炎1例を経験し報告 (Respirology) しているものの, その耐性菌出現状況の詳細は不明である。私達は, 小児のみならず成人由来の検査材料からも *M. pn* を分離してきているが, ここではML系薬とキノロン (FQ) 系薬に対する感受性成績と耐性菌の出現状況を報告する。

【方法】成人由来の検査材料は合計213検体の送付を受けた。その中から35株の *M. pn* を分離した。感受性は, EM, CAM, AZM, TEL, LVFX, MFLX, GRNX, PZFX, STFX, およびMINOの10薬剤について測定した。ML系薬に耐性を示した株については, 23S rRNA 遺伝子を解析した。

【結果と考察】35株のうち, 32株はML系薬感性であった。MIC₉₀はAZM: 0.000975 μ g/ml, TEL: 0.00195 μ g/ml, CAM: 0.0078 μ g/ml, およびEM: 0.0156 μ g/mlであった。FQ系薬のGRNXとSTFX: 0.0625 μ g/ml, MFLX: 0.125 μ g/ml, LVFX: 1 μ g/ml, PZFX: 8 μ g/mlであった。3株はML系薬に32 μ g/ml以上の高度耐性を示したが, FQ系薬に対する感受性は感性菌と同様の成績だった。耐性菌の23S rRNA 遺伝子の解析では, ドメインV上の2063番目のAdenineがGuanineへ変異していた。3例の耐性菌感染症例においては, 臨床症状の遷延化がみられたとのことである。今後, ML耐性 *M. pn* 感染症は, 小児のみならず成人においても増加することが危惧され, その動向に注目する必要がある。

急性もしくは遷延性の乾性咳嗽における GRNX/SFC500 併用療法の試み（特に百日咳凝集素価の高値例での検討）

板橋中央総合病院 呼吸器科

○高尾 匡, 善家義貴, 四竈 純, 伊藝博士,
井上絵里, 埴平孝夫

【はじめに】急性もしくは遷延性の乾性咳嗽で比較的頻度の多いものとして、非感染性病態では咳喘息、アトピー咳嗽、感染性病態では *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Bordetella pertussis* による気管支炎がある。前者では診断的治療が行われることが多く、後者では *Mycoplasma pneumoniae* の他は迅速診断ができないため診断までに時間を要する。激しい咳嗽が夜間に及び遷延するため精神的体力的に消耗している患者も多く、治療効果が高く早期に症状が改善するような経験的治療が望まれる。【目的】急性（～3週間持続）もしくは遷延性咳嗽（3～8週間持続）における GRNX/SFC500 併用療法の有用性を（特に百日咳凝集素価の高値例で）検討する。【対象と方法】2008年9月1日～12月30日の間に急性もしくは遷延性の乾性咳嗽を主訴として受診され、胸部レントゲンで肺炎像のない患者を対象とした。*Mycoplasma* IgM 抗体（IC法）、*Chlamydophila pneumoniae* IgM 抗体、百日咳凝集素価（ヒタザイム法）を同時に測定し、メシル酸ガレノキサシン（GRNX）の内服（400mg分1）、サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤（SFC）500 μg の吸入（1回1吸入1日2回）の併用治療を含む治療を開始した。初診時の咳嗽の程度を10として、1週間後、2週間後に患者に判定してもらい、10-9を変化なし、8-6をやや奏効、5-3を奏効、2-0を著効とした。【結果】対象症例は68例で、百日咳凝集素価高値（山口株320X以上）は16例、*Mycoplasma* IgM 抗体陽性は9例、*Chlamydophila pneumoniae* IgM 抗体高値（ID \geq 2.0）は8例であった。百日咳凝集素価高値の16例中、GRNX/SFC500 併用療法の施行例は7例で、全例に著効もしくは奏効が得られた。（1週間後で著効2例、奏効5例、2週間後で著効5例、奏効2例）。【考察】急性もしくは遷延性の乾性咳嗽での経験的治療としての GRNX/SFC500 併用療法は有用と考えられたが、百日咳に対しても有用性が示唆された。

コリネバクテリウムによる市中発症肺炎症例の患者背景および臨床像

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

コリネバクテリウム属の菌腫はヒトの口腔内常在菌であるが、呼吸器領域ではときに市中肺炎の起炎菌となることが報告されている。診断面では喀痰塗抹標本所見における特徴的なグラム陽性桿菌の貪食像を確認することが重要なポイントとなる。当施設を2002年以降に受診した市中肺炎全症例のなかで、喀痰所見上で Geckler5 群ないし4群の良質痰から本症に特徴的なグラム陽性桿菌の貪食像が明瞭に確認されて、さらに実際に有意の菌量（2+以上）で菌が分離されたケース（＝コリネバクテリウム市中肺炎）は合計で11例見出された。患者の平均年齢は74歳、男女比は9:2、患者背景としては気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患など呼吸器疾患を有する症例が目立っていたが、他に心不全、糖尿病、腎不全などの基礎疾患保有例が散見された。その一方では全く基礎疾患を有しない症例も含まれていた。起炎菌としては *C.pseudodiphtheriticum* が4例、*C.propionicum* が1例、その他が6例となっていた。分離菌の抗菌薬感受性は概ね良好だったが、EM, CLDM, LVFX 耐性株などが散見された。複数菌感染例は4例で、残りの7例はコリネバクテリウムが単独で起炎菌となっているものと考えられた。予後は良好であり、通常の抗菌薬投与にて全例が順調に軽快していた。近年になって主に入院症例において問題化しつつある多剤耐性のコリネバクテリウム菌株は、今回検討した市中肺炎症例の範囲内では見出されなかった。ただし肺炎外症例まで含めて検討してみると、2008年度には1株のみではあるが慢性下気道感染症の感染増悪例において外来由来の多剤耐性株（ペニシリン、セフェム、カルバペネム、キノロン耐性でVCM感受性）が見いだされてきていることから、今後の耐性化の動向には十分な注意を払う必要がある。

沖縄県におけるインフルエンザ流行状況

琉球大学医学研究科感染症態制御学講座(第一内科)

○比嘉 太, 健山正男, 原永修作, 藤田次郎

目的：最も重要な呼吸器系ウイルス感染症であるインフルエンザは温帯地域では冬季に流行し、11月から4月に発生している。ところが、熱帯地域および亜熱帯地域でのインフルエンザの流行パターンは温帯地域のそれと異なり、夏季にも流行がみられることが確認されている。沖縄県は日本の中で唯一の亜熱帯気候に属し、気象と感染症流行パターンについて異なる可能性がある。沖縄県那覇市におけるインフルエンザ流行状況を調査したので報告する。方法：平成19年より、沖縄県那覇市内の主要4病院を受診し、主治医がインフルエンザを疑ってインフルエンザウイルス抗原迅速検査を実施し、陽性が得られた全患者数を週別に集積し、経年の経過を解析した。結果および考察：平成19年冬季はA型インフルエンザの比較的大規模な流行が認められたが、平成19-20年冬季は冬季の流行は小規模であった。また、沖縄県ではインフルエンザは通年的に発生していた。平成19年には7月をピークとした中規模の流行がみられた。平成20-21年冬季は大規模な流行が発生している。亜熱帯地域において東南アジア地域における夏季のインフルエンザ流行と同様の現象が確認された。

アンチゲネミア陰性のサイトメガロウイルス肺炎の一例

神戸大学附属病院 感染症内科

○滝本浩平, 内田大介, 香川大樹, 岩田健太郎

【序】サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の診断は病理学的に行われるのが標準であるが、現場ではしばしばアンチゲネミア法が代替手段として用いられる。これを拠り所にして妥当な診療が可能か、症例を通じて論考する。【症例】84歳男性。既往歴に、間質性肺炎の合併した関節リウマチがあり、プレドニゾロン10mg, サラゾスルファピリジン1000mgを内服していた。発熱と呼吸困難感が出現し、胸部写真より間質性肺炎の増悪が疑われ入院となった。喀痰のPneumocystis Jiroveci-PCR陽性、 β -Dグルカン値とLDHの上昇、胸部CTにて両肺野のすりガラス陰影が認められ、ニューモシスチス肺炎(以下、PCP)の診断にてST合剤およびステロイドにて治療が開始された。一方、CMV-IgGは36000と高値、喀痰のCMV-PCRも陽性であったが、アンチゲネミアが2回陰性であり、CMV肺炎の治療は行わなかった。PJPの治療を行うも呼吸不全は進行し、ARDS、急性腎不全も併発、治療開始17日目にグラム陰性桿菌による敗血症性ショックを発症し死亡となった。剖検にてCMV肺炎の存在が確認された。【結語】本症例では、アンチゲネミアは経過中一貫して陰性であった。CMV感染症の診断を血液検査で行うことには限界があることを示していた。文献的にもアンチゲネミア法は将来のCMV疾患を予測することに価値はあるが、疾患の診断価値は高くない。白血球減少があるとアンチゲネミア法の診断価値は下がるが本症例にはこれは当てはまらなかった。確かにアンチゲネミア法の陰性適中率 (NPV) は高いとされるが、「感度100%の検査はない」の格言に基づき、臨床的検査前確率の高い場合は検査偽陰性の可能性を検討すべきであろう。

長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科における院内肺炎過去2年間の検討

長崎大学医学部・歯学部附属病院 第2内科¹，同検査部²

○峰松明日香¹，山本和子¹，今村圭文¹，泉川公一¹，
関 雅文¹，掛屋 弘¹，山本善裕¹，柳原克紀²，
河野 茂¹

【背景と目的】成人院内肺炎診療ガイドラインが2007年に改訂され、重症度分類は患者の生命予後を予測する指標とされ、治療はde-escalationを考慮した内容となった。当科での院内肺炎診療の現状を知る目的で、新ガイドラインを用いて主に重症度分類と治療について検討を行った。【対象と方法】院内肺炎は入院48時間以降に新しく出現した肺炎と定義した。2007年1月～2008年12月の24ヶ月間に長崎大学医学部・歯学部附属病院第2内科入院患者2220名のカルテをretrospectiveに調査した。【結果】院内肺炎患者は33名(1.5%)。年齢は27-85歳(平均64.5歳)、男性26人、女性7人であった。重症度分類では軽症20名(60.6%)、中等症3名(9.1%)、重症10名(30.3%)であり、死亡率は18.2%(6/33、重症5名、中等症1名)であった。原因微生物が同定されたのは13例で、*S. pneumoniae* 3例、MRSA 2例、*M. catarrhalis* 2例、*S. epidermidis* 1例、*S. pluranimalium* 1例、*K. pneumoniae* 1例、*E. cloacae* 1例、*E. aerogenes* 1例、*H. influenzae* 1例、*P. aeruginosa* 1例、*S. maltophilia* 1例、*P. jirovecii* 1例であった。初期治療薬はβ-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系14名、カルバペネム系10名、セフェム系4名、マクロライド系4名、ペニシリン系3名、キノロン系2名であった。初期治療薬の有効率は、β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系71.4%(10/14)、カルバペネム系40.0%(4/10)、セフェム系25.0%(1/4)であった。【結論】新ガイドラインによる重症度分類は予後をよく反映していた。

細菌性肺炎におけるbiapenem持続点滴投与方法の検討

公立富岡総合病院 内科¹，群馬大学医学部附属病院 感染制御部²，群馬大学医学部 保健学科³

○増渕 健¹，飯塚邦彦¹，石塚隆雄¹，徳江 豊²，
土橋邦生³

【目的】PK/PD理論に基づき時間依存性の薬剤であるカルバペネム系抗菌薬のなかで、輸液溶解の安定性にすぐれたBiapenem (BIPM)の持続点滴法の細菌性肺炎における有効性と安全性を検討した。

【対象と方法】公立富岡総合病院内科に入院した20歳以上84歳以下で、中等症以上と判定された細菌性肺炎患者を対象とした。シミュレーションにより主要菌種のMIC90を充分超える血中濃度を検討し、低用量群と高用量群の2つの投与方法を主治医の判断で選択可能にした。低用量群はBIPMを初回に0.3gを1時間で点滴し、その後0.6gを24時間持続点滴した。高用量群は初回に0.6gを1時間で点滴した後1.2gを24時間持続点滴した。全例についてBIPMの血中濃度をHPLC法にて測定した。

【結果】症例は男性6例、女性6例で中等症2例、重症10例であった。基礎疾患として、脳梗塞後遺症、糖尿病、肺癌、心不全、慢性呼吸不全が1例ずつ、COPD、気管支拡張症がそれぞれ3例、2例は基礎疾患を認めなかった。臨床効果は、中等症2/2例、重症8/10例で有効であった。副作用は1例にAST、ALT、ALPの上昇がみられたが、軽度であり、治療の中断は必要としなかった。点滴開始後12時間以降の血漿中BIPM濃度は低用量群で0.8-1.8μg/ml、高用量群で2.2-6.9μg/mlであった。

【考察】BIPMの持続点滴法は細菌性肺炎を対象に83.3%の高い有効率を得たが、今回*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens*等の検出はなく、これらの菌種では血中濃度からみて投与量の増量も必要であると推測された。

臨床因子の尤度解析による MRSA 肺炎（気道感染）の定量的診断

佐賀大学 医学部附属病院 感染制御部¹, 佐賀大学 病因病態学講座微生物学², 佐賀大学医学部附属病院薬剤部³

○青木洋介¹, 永田正喜², 曲瀨裕樹¹, 福岡麻美¹, 草場耕二², 永沢善三¹, 浦上宗治³, 平野和裕³

【背景と目的】1) MRSA は入院患者の frequent colonizer である, 2) 本来 S. aureus は呼吸器系を好んで冒す菌ではない, 3) 院内肺炎の診断は不明瞭な場合が多い: これらの理由により MRSA 院内肺炎は一律に診断できない。的確な患者治療および耐性菌抑制の観点から, 本感染症の診断精度を高めることが必要である。【研究方法】我々は気道検体から MRSA が分離された患者の臨床経過を retrospective に検討し, 日感・日化療学会により提唱されている診断指標を含む定量的 parameter について尤度解析を行い報告した(08 年感染症総会, 西日本化療)。この結果を基に, 現時点で 40 例(ICT および主治医判定感染群 16 名, 同定着群 24 名)の MRSA 気道分離患者を対象として, Bayes 理論による診断確率を求め ICT 判定結果と照合した。【結果】体温 $>38^{\circ}\text{C}$, 菌量 $>106\text{CFU/mL}$, 食食像あり, 白血球数 $>15,000/\text{mcL}$, アルブミン $<3.5\text{g/dL}$ の 5 項目による結合尤度比の検討では, 診断確率 60% を境界とした場合, ICT 判定と Bayes 解析の陽性一致率は 71%, 陰性一致率は 85% (前 3 項目)であった。喀痰培養が polymicrobial culture を呈した患者のうち, 緑膿菌あるいはカジダが MRSA と混合分離された患者 11 名のうち 10 名は Bayes 解析で定着と判断された患者であった。【考察】MRSA 肺炎は診断の gold standard が無いため, 診断尤度を likely, possible, unlikely の 3 群に分けたうえで治療計画を考案することが現実の臨床に即している。特に possible 群については抗菌薬投与による治療的診断を含む臨床研究を行うことで, より客観的な診断基準を作成することが期待できる。科学研究費補助金 MK 20591204

MRSA 肺炎の予後についての臨床的検討

四天王寺病院 内科

○小山 徹

【目的】MRSA 肺炎の予後を規定する因子について検討する。【方法】当院において平成 19・20 年度に喀痰から初回に MRSA が検出された入院肺炎患者を抽出し, それぞれの症例に関して retrospective に検討した。【結果】90 症例(年齢 54~100 歳, 平均 84 歳, 男性 45 症例・女性 45 症例)を救命できなかった群(『死亡』群)と救命しえた群(『生存』群)に分け, 年齢・腎機能(sCr・BUN・eGFR 推定値)・肝機能(AST・ALT・T.Bil)・代謝指標(TCh・TG・血糖値)・白血球数・CRP・赤血球数・Hb・Ht・血小板数・BNP・NT-pro BNP, 心エコー指標(AoD・LAD・AvD・IVSth・PWth・LVDd・LVDs・EF・FS・E/A・DT・LV TEI・RV TEI・RVD)について, F 検定にて解析した。死亡率は男性が 53.3%・女性が 48.9% であった。『死亡』群・『生存』群間で年齢分布に有意差を認めなかった。sCr・FBS・NT-pro BNP において『死亡』群が『生存』群よりも有意に高い傾向を示した。心エコー指標では, LVDs・EF において『生存』群が『死亡』群よりも有意に高い傾向を示した。【考察】CRP・白血球数に関しては, MRSA 肺炎患者の予後の指標とならず, 腎機能の指標の中で sCr が MRSA 肺炎患者の予後の指標となる事が示唆された。

最近分離された *Mycobacterium avium* complex (MAC) の薬剤感受性試験と肺 MAC 症に対する治療成績

川崎医科大学 呼吸器内科

○小橋吉博, 阿部公亮, 清水大樹, 杉生忠昭,
大藤 貴, 大植祥弘, 矢木真一, 毛利圭二,
尾長谷靖, 宮下修行, 岡三喜男

【目的】 *Mycobacterium avium* complex (MAC) に対しては、プロスミック法による薬剤感受性試験が用いられている。私共は、2005年の同学会で分離された MAC の MIC と肺 MAC 症に対する治療成績との関連性について報告した。今回、2006年以降の症例と同様な検討を行い、経時的推移を比較したので報告する。

【対象と方法】2006年以降、肺 MAC 症に対してガイドラインに沿った治療が当院および関連施設で45例（再治療例を15例含む）に行われ、分離された MAC に対して MIC が測定された。これらの症例に対する治療成績とそれ以前に報告した肺 MAC 症52例で比較検討した。

【結果】最近の MAC 分離株の MIC は、再治療例を15例含んでいるにもかかわらず、使用した RFP, EB, CAM, SM に対しても、両期間で MIC₅₀, MIC₉₀ ともに有意な違いはみられなかった。 *M. avium* と *M. intracellulare* の菌種間でも両期間において各種抗菌薬に対する MIC に有意差はみられなかったが、治療効果は菌陰性化率が60%から53%、臨床的改善度は35%から33%へと有意差はなかったが悪化していた。臨床的治療効果と MIC との関係では、CAMのみが感受性が高いほど治療効果が優れていた。

【考察】最近の肺 MAC 症においては、再治療例が含まれてきているにもかかわらず、各種抗菌薬に対する MIC は比較的保たれていた。しかし、治療効果はわずかに悪化しているようであるが、現時点でも CAM を除いては治療効果の推測は難しいと考えられた。

非ホジキンリンパ腫の化学療法関連肺病変の臨床的検討

NTT 西日本九州病院 呼吸器内科¹, NTT 西日本九州病院 血液免疫内科²

松岡多香子¹, 釘宮倫子², 鈴島 仁², ○彌永和宏¹

血液悪性疾患の治療に伴う胸部異常陰影の出現は、1) 感染症による陰影(細菌性, 真菌性, ウイルス性), 2) 間質性陰影(薬剤性, その他), 3) 腫瘍性陰影, 4) 胸水や心原性の陰影など多岐にわたる。当院において2004年から2008年にかけて悪性リンパ腫で治療された143名(平均年齢は68.7歳, 男性:女性は71例:72例)のうち、治療開始後に肺に新たな陰影が出現した症例について検討した。治療内容は、リツキシマブ(R)を含む治療を行った例は112例(R-CHOP療法が最も多く82例)、放射線療法を単独あるいは併用した例が13例、末梢血幹細胞移植施行は14例であった。143名のうち、CT画像にて治療関連肺病変を確認した症例は63例(44.0%)で、延べ73イベントであった。肺病変の内訳は(総イベント中)、感染に伴うものが39.7%、間質性肺炎が34.2%(うち84%が薬剤性)、腫瘍によるものが15.1%、心原性胸水が9.6%であった。感染症の起炎菌としては、細菌性のものが主であり真菌やウイルス感染は低頻度であった。近年の悪性リンパ腫の治療では、化学療法による好中球減少に加えリツキシマブの使用による遷延性の高度な低ガンマグロブリン血症が顕著であり、感染症とくに細菌感染症のリスクが高くなったものと考えられた。また、多種の薬剤が同時使用されるなか、G-CSF, リツキシマブによると考えられる薬剤性肺炎が高頻度にみられ、感染症との鑑別を含め注意が必要であると考えられた。

小児 A 群溶血性連鎖球菌 (GAS) 性咽頭炎・扁桃炎例に対する cefditoren pivoxil 投与の多施設共同研究

川崎医科大学 小児科¹, 川崎医科大学 呼吸器内科², 宇野耳鼻咽喉科クリニック³

○河合泰宏¹, 山口徹也¹, 織田慶子¹, 川崎浩三¹, 寺田喜平¹, 尾内一信¹, 宮下修行², 宇野芳史³

【背景】 GAS 性咽頭炎, 扁桃炎にはペニシリン系薬 10 日間投与が標準治療として推奨されている。しかし本治療法は服薬期間が長いため, 服薬コンプライアンスが守られず治療に失敗する例がある。また, セフェム系薬 10 日間投与の有効性はペニシリン系薬より高かったとの meta-analysis の結果が報告されている。

【目的】 小児 GAS 性咽頭炎, 扁桃炎を対象に, セフジトレン ピボキシル (CDTR-PI) 5 日間, アモキシシリン (AMPC) 10 日間投与における臨床効果, 細菌学的効果, 服薬コンプライアンスおよび副作用について比較検討する。

【対象】 2007 年 6 月から 2008 年 10 月までに関連施設を受診し以下の条件を満たす症例。(1) 初発 (2) 迅速抗原陽性 (3) 1 歳以上 15 歳以下 (4) 代諾者から文書により同意。

【方法】 封筒法で処方薬剤を選択する無作為割付。CDTR-PI 5 日間, AMPC 10 日間に割り付ける。咽頭培養を迅速診断陽性例について行い, PCR 法も用いて検討する。臨床症状, 所見については可能な限り観察し, 主要評価項目は有効性, 安全性, 除菌率, 服用性について検討する。

【結果】 CDTR-PI 群は 47 例, AMPC 群は 35 例に割り付けられた。咽頭培養で GAS が分離されたのは CDTR-PI 群は 35 例で, 軽症 45.7%, 中等症 37.1%, 重症 5.7% であった。AMPC 群は 20 例で軽症 60%, 中等症 30%, 重症 5% であった。臨床効果, 除菌効果を検討できた CDTR-PI 群は 31 例で著効は 90.3%, 除菌は 93.5%, AMPC 群は 17 例で著効は 94.1%, 除菌は 92.9% であった。さらに症例数を増やし, 副作用と服用性も含めて報告したい。

【会員外共同研究者】 水島中央病院小児科 田中勲, 笠岡第一病院小児科 宮島裕子, 川崎医科大学小児科 寺西英人, 藤本洋樹, 井上美佳, 文珠彩花, 若林時生, 赤池洋人, 荻田聡子。

小児の肺炎に対する amoxicillin, cefcapene-pivoxil, faropenem の 3 剤の比較試験

旭川厚生病院 小児科

○坂田 宏

【はじめに】 小児の肺炎を外来で治療するとき, どのような抗菌薬を選択するかについて様々な議論がされている。日本小児感染症学会と日本小児呼吸器疾患学会の共同編集による『小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007』には, 生後 2 か月から 5 歳までの小児の肺炎の外来治療に推奨される抗菌薬として, amoxicillin (AMPC) ± clavulanic acid (CVA) や経口広域セフェムがあげられている。今回, AMPC と経口広域セフェムの一つである cefcapene-pivoxil (CFPN-PI) に加えて, 経口ペネムである faropenem (FRPM) の 3 剤の有効性を比較したので報告する。**【対象と方法】** 2007 年 10 月から 12 月までに, 当院小児科外来に発熱のため受診し, 血液検査で白血球増多か CRP 陽性, もしくは咽頭の溶連菌迅速検査で陽性の所見から細菌性呼吸器感染症と考えられた 92 名の患者を対象とし, 封筒法によって 3 剤のいずれかを無作為に割り当てて, 3~5 日間抗菌薬を投与し, 投与終了時に臨床効果と副作用を検討した。抗菌薬の 1 日投与量は原則的に AMPC が 30~40mg/kg, CFTM-PI が 9mg/kg, FRPM が 15mg/kg であった。今回は 92 名中, 胸部 X 線で肺炎像を認めた 76 名について, 臨床効果を解析した。**【成績】** それぞれの投与症例数は AMPC 25 名, CFPN-PI 25 名, FRPM 26 名であった。3 群の年齢, CRP, 白血球数の間に有意な差はなかった。無効例は AMPC 3 名, CFPN-PI 2 名, FRPM 2 名で, それぞれの有効率は 88.0%, 92.0%, 92.3% であり, 有意差は得られなかった。AMPC と FRPM の無効例から BLNAR, CFPN-PI の無効例は PISP が検出されていた。副作用として, 下痢が AMPC 4 名 (16.0%), CFPN-PI 3 名 (12.0%), FRPM 5 名 (19.2%) に認められたが, 有意差はなかった。

カルバペネム系抗菌薬の使用動向と緑膿菌に対する薬剤感受性率の変化に関する検討

大阪大学 医学部附属病院 薬剤部¹, 大阪大学
医学部附属病院 臨床検査部², 大阪大学 医学部
附属病院 感染制御部³

○宮脇康至¹, 三輪芳弘¹, 浅利誠志^{2,3}, 朝野和典³,
黒川信夫¹

【目的】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性菌の出現や増加が世界的な問題となっている。その原因の一つにカルバペネム系抗菌薬や第4世代セフェム系抗菌薬などの広域スペクトルを有する抗菌薬の繁用や長期にわたる投与などがある。大阪大学医学部附属病院では、Infection Control Team (ICT) と薬剤部・臨床検査部が協力して抗MRSA薬や広域スペクトルを有する抗菌薬の適正使用を推進している。今回抗菌薬の適正使用推進の観点から、カルバペネム系抗菌薬の使用動向および緑膿菌に対する薬剤感受性率の変化について調査したので報告する。

【方法】調査期間は2003年から2007年までの5年間とし、入院患者に使用したカルバペネム系抗菌薬を調査対象とした。またカルバペネム系抗菌薬の投与期間についても調査した。さらに緑膿菌に対するカルバペネム系抗菌薬の薬剤感受性についても調査した。

【結果・考察】カルバペネム系抗菌薬の使用量は2003年から2004年にかけて増加傾向であった (10.11 kg→10.86 kg) が、それ以降は減少し、2007年には7.32 kgとなり、27.7%の減少となった。またカルバペネム系抗菌薬の投与を受けた患者は、全入院患者の10.7%から5.1%となり、投与人数が減少していた。カルバペネム系抗菌薬の投与を受けた患者の中でも、投与期間が7日以内の患者の割合は56.4%から63.5%に、投与期間が15日以上患者の割合は13.1%から10.0%になった。これはカルバペネム系抗菌薬がde-escalationを行う際の初期治療薬としての認識が広がり、投与期間が短縮された結果と考えられる。緑膿菌に対するイミペネムの感受性率は、2003年から2005年にかけて低下した (85%→77%) が、2007年には85%まで回復している。今後、さらに他の抗菌薬と耐性菌の薬剤感受性についても調査し、ICT・薬剤部・臨床検査部が協力して推進している抗菌薬の適正使用により一層貢献したいと考える。

当院における、抗菌薬適正使用に伴う抗菌薬使用量の変化とアンチバイオグラムの変化について

東京女子医科大学 感染対策部感染症科¹, 東京女子医科大学病院中央検査部細菌検査課², 東京女子医科大学病院薬剤部³

○相野田祐介¹, 荘司貴代¹, 平井由児¹,
後藤亜江子², 岡田賢二³, 宇都宮有希³,
小西寿子³, 木村利美³, 佐川賢一³, 戸塚恭一¹

<背景>現在、全国的に抗菌薬の適正使用が推進されてきており、特にカルバペネム系抗菌薬の適正使用に対する推進活動は広がりつつあるように思われる。一方で、カルバペネム系抗菌薬の適正使用の影で、どのような抗菌薬の使用数が現在増加しているかは、施設のアンチバイオグラムにより異なると思われる。現在国内で様々なガイドラインが発表されているが、院内での感染症については施設ごとにアンチバイオグラムが異なるため、本来それぞれのアンチバイオグラムに基づいた抗菌薬の選択がなされるべきである。当院では、感染症科を中心としたICT (Infection Control Team) による抗菌薬適正使用をすすめており、これにより抗菌薬の使用数やアンチバイオグラムも変化してきている。今回我々は緑膿菌に関して、当院における抗菌薬の使用量の変化とそれに伴うアンチバイオグラムの変化を検討した。<方法>当院でカルバペネム系抗菌薬の届出制度を開始した2005年～2008年間で東京女子医科大学病院の入院患者より分離されたすべての緑膿菌のアンチバイオグラムの変化、およびPIPC・CAZ・CFPM・IPM/CSに関する使用数を検討した。尚、当院では2006年2月よりカルバペネム系抗菌薬の届出制を開始している。<結果>カルバペネム系抗菌薬届出制を開始した2006年以降カルバペネム系抗菌薬の使用数は減少し、緑膿菌のカルバペネム系抗菌薬に対する感受性は著明に改善してきている。また、それと引き換えに使用数が増加した抗菌薬は主にPIPCやCFPMなどであったが、菌の耐性率に関しては、複数の種類の検体の総数という制限はあるがPIPCやCFPM共に著明な変化はなかった。これらに関して、当日は詳細なデータと共に文献的考察を加えて報告する。

横浜市立市民病院におけるニューキノロン系注射用抗菌薬の使用状況の変化

横浜市立市民病院 医療安全管理室¹, 横浜市立市民病院 ICT², 横浜市立市民病院 薬剤部³, 横浜市立市民病院 感染症内科⁴

○五十嵐俊^{1,2}, 伏見友二³, 倉井華子⁴, 吉村幸浩⁴,
高尾良洋³, 相楽裕子⁴, 立川夏夫⁴

【目的】抗菌薬の適正使用推進は院内感染対策上、重要な課題のひとつである。横浜市立市民病院（以下当院）では、抗菌薬適正使用推進の取り組みとして耐性菌治療に用いる抗菌薬などを監視対象薬剤に指定し、その使用目的や投与期間などを調査している。また監視対象薬剤は投与目的が明らかにされていない場合、薬剤の供給を停止する事としている。今回当院で監視対象薬剤に指定している、ニューキノロン系注射用抗菌薬の使用状況の変化を2007年と2008年で比較した。【方法】当院で指定された、監視対象薬剤のサーベイランスデータからニューキノロン系注射用抗菌薬（CPFX,PZFX）の使用状況を抽出した。サーベイランス項目（用法，用量，投与期間，投与目的，診療科，病棟，処方医師名）について2007年と2008年を比較した。【結果】のべ投与患者数は2007年52名（CPFX：49名，PZFX：3名），2008年72名（CPFX：45名，PZFX：27名）であった。平均投与期間は2007年8.44日，2008年7.18日であった。投与目的として2007年は他剤無効症例：26名，レジオネラ治療：9名などが上位を占めた。2008年は他剤無効症例：24名，肺炎治療：22名（異型肺炎14名，重症肺炎8名），レジオネラ治療：10名，βラクタムアレルギーの既往：8名などが多かった。【考察】2007年と2008年を比較すると投与患者数は20名（38%）増加したが，平均投与日数は約1日短縮された。投与患者数の増加の要因として，2008年に人事異動で着任した医師の影響が考えられた。また2008年より開始した，ニューキノロン系注射用抗菌薬投与症例に対するコンサルテーション業務が投与期間の短縮に寄与した可能性が示唆された。投与目的を明確にすることで，安易な投与には歯止めがかかっていると考えられた。

フルオロキノロン系経口抗菌薬の適正使用推進と緑膿菌の薬剤感受性の変化

医療法人 医仁会 中村記念病院 薬剤部¹, 医療法人 医仁会 中村記念南病院²

○河内邦仁¹, 藤井 亮¹, 山澤裕司¹, 山田和範²

【はじめに】感染制御において薬剤の耐性化対策は重要な課題である。近年，抗菌薬の不適切な投与量での繁用が耐性菌増加をもたらす可能性が指摘されている。さらにフルオロキノロン系抗菌薬の使用率が耐性率の増加と相関していることが明らかになっている。中村記念病院ではICTにより抗菌薬の使用状況調査，細菌の抗菌薬感受性率調査をもとに抗菌薬適正使用についての情報を提供している。われわれは2007年1月から12月の調査結果を考察し，調査の中でフルオロキノロン系経口抗菌薬であるレボフロキサシンの使用量が高いことが緑膿菌に対するフルオロキノロン感受性率の低値に影響していると推測した。ICTの関与により2008年1月よりレボフロキサシンの適正使用を啓発し，緑膿菌の薬剤感受性を調査した。【方法】緑膿菌は2007年1月から2008年6月の期間に中村記念病院で分離された菌株を対象とした。2007年1月から2008年6月の期間のフルオロキノロン系抗菌薬の使用量，緑膿菌の感受性率を調査した。【結果】2008年1月からのレボフロキサシンの使用量は大幅に減少した。他のフルオロキノロン系抗菌薬使用量の顕著な変動は見られなかった。フルオロキノロン系抗菌薬の使用量減少に伴い，緑膿菌のフルオロキノロン系抗菌薬感受性率が上昇した。【考察】フルオロキノロン系抗菌薬の使用量と緑膿菌におけるフルオロキノロン系抗菌薬の感受性率の間に相関関係がみられた。今回の検討から抗生剤の使用量低下は細菌の感受性率の改善に有効だと考えられた。今回の結果から，抗菌薬の適正使用についての積極的な介入は菌の耐性化を抑制することに有用であると考えられた。

中規模急性期病院における抗菌薬適正使用の試み

福井県済生会病院 感染制御チーム

○藤澤克憲, 細田清美, 手賀栄治

当学会では2007年からすべての医療従事者に対し抗菌薬適正使用生涯教育セミナーが開催され、また本学会員は抗菌薬化学療法認定医・指導医認定制度が立ち上げられ推し進められつつある。しかし、今までは感染症に対する抗菌薬の使用は、医師はきちんとした適性使用のための教育もなされず、個人の裁量にまかされた経験的な知識での投与がされていることが多かった。一方病院としては日本医療機能評価機構による病院機能評価の認定取得のため、適切な抗菌薬一覧、抗菌薬使用に関する院内整備が求められている。当院では、我々 ICT および ICD が中心となり、以下のような取り組みを行い適正な抗菌薬適正使用を目指している。1 抗菌薬使用のガイドラインの施行；全科医師に依頼し作成 2 特定抗菌薬の使用制限(カルバペネム系抗菌薬、抗 MRSA 薬、キノロン系抗菌薬の届出・許可制、長期使用の制限)；電子カルテ上のオーダー制限、許可制 3 耐性菌を中心とした院内における感知情報の発信；週報また月報として院内 LAN を通じ発信 4 ICT による耐性菌を中心とした感染症に対する介入、コンサルテーション；細菌検査室からの情報または直接の依頼により定期および不定期にラウンド、介入 5 抗菌薬の外科的予防的投与の指針作成；クリニカルパス委員会と合同でのパス作成により作成 6 自院における抗菌薬と菌の感受性パターンの発信、携帯化したリーフレットの配布；一般添付文書通りでの感受性なく、施設ごとの感受性パターンが存在すると認識し 6 ヶ月後との感受性パターンを考慮した抗菌薬使用の参考表を作成、職員への配布 7 ICT による抗菌薬を含めた勉強会の開催；2 ヶ月に 1 回の開催 8 E ラーニングを用いた院内全職員の感染対策についての知識の習得；全職員へパスワードを渡し、インターネット環境のパソコンからのアクセスにて学習してもらい、修了後には修了バッジの配布) このような取り組みを行いつつあり、発表する。

使用届出制導入によるリネゾリドの使用状況および薬剤効果の変化 —当院使用 22 症例からの検討—

秋田大学 医学部附属病院 ICT

○萱場広之, 伊藤 亘, 竹田正秀, 植木重治,
加賀谷英彰, 渡邊恵利子, 富田典子, 荏原順一

【目的】リネゾリドは、MRSA や VRE などを含めたグラム陽性菌に対し感受性を有し、本邦では当初 VRE 感染症のみに適応されていたが、2006 年より MRSA 感染症に対しても使用が可能となった。しかしながら、近年、本邦も含めて、リネゾリド耐性の MRSA や VRE の検出報告が増えてきている。それ故、リネゾリド耐性菌の発生・拡大を防ぐためには、リネゾリドの適正使用が必要不可欠と考えられる。そこで今回我々は、リネゾリドの使用届出制の導入前・後の、当院におけるリネゾリドの使用状況や治療効果を比較し、使用届出制の意義について検討を行った。【方法】2006 年 5 月から 2007 年 11 月の間に当院入院中のリネゾリドを使用された症例 22 名についてレトロスペクティブに解析を行い、患者の原疾患、MRSA 感染症の有無、末梢血小板数などからリネゾリドの適正使用の是非を検討し、さらに血清 CRP を用いてリネゾリドの効果についても検討を行った。CRP の減少率が使用前と比較し 50% 以上であった場合にリネゾリドが有効であったと定義した。【結果】全期間を通して、リネゾリドが有効であった症例（有効率）は 54.5% であった。しかしながら、使用届出制前のリネゾリドの適正使用率は 14.3% で有効率は 14.2% であったのに対し、届出制導入後では、適正使用率が 80%、有効率が 73.3% であった。更に、副作用の血小板減少出現率も適正使用症例の方が低かった。【結論】抗菌薬届出制は、抗菌薬の乱用を防ぎ、耐性菌の出現拡大を予防するだけでなく、その抗菌薬の効果を最大限に発揮させ、患者への負担をも軽減することが示唆された。

内服薬を含めた抗菌薬使用量調査

静岡県立静岡がんセンター 薬剤部¹, 静岡県立静岡がんセンター 感染症科²

○望月敬浩¹, 佐藤智明², 岸田直樹², 冲中敬二²,
藤田崇宏², 具 芳明², 大曲貴夫²

【背景】静岡がんセンター（以下、当センター）では抗菌薬使用量の継続的なサーベイランスを行っている。しかし、本邦では医療機関における内服抗菌薬使用量の報告は少ない。そこで、当センターの内服抗菌薬の使用量に着目して、抗菌薬使用動向を報告する。【方法】調査期間は2003年10月-2008年9月とした。WHOのAnatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) システムに準拠し、入院患者を対象に3ヶ月毎の抗菌薬使用量をDDD/100 bed daysで算出した。注射薬は実施量を、内服薬は処方量を集計した。【結果】調査期間内に抗菌薬使用量は16.6 DDD/100 bed days (2003年10-12月) から28.2 DDD/100 bed days (2008年7-9月)と大きく増加していた。主に注射薬の増加(11.8→21.6 DDD/100 bed days)がみられ、内服薬は4.8-8.4 DDD/100 bed daysと一定範囲内で推移していた。全体に占める内服薬の割合は、23.5-31.6%であり、キノロン>ペニシリン>ST合剤の順で使用されていた。2006年1月以降、内服のキノロン(1.5-2.4 DDD/100 bed days)は、カルバペネム(1.0-1.7 DDD/100 bed days)より多く使用されていた。【考察】当センターの抗菌薬使用量のうち約4分の1を内服薬が占めており、内服薬を含めたサーベイランスが必要と考えられる。注射薬の増加は、重症患者増加の可能性が考えられる。一方、内服薬で最も使用されているキノロンに対する緑膿菌の感受性は調査期間内で大きく変化していなかった。内服抗菌薬のサーベイランスの限界として、データ集計が使用量ではなく処方量にとどまるという点がある。よって、必ずしも実際の正確な使用量を反映していない可能性はあり、データの解釈には注意が必要である。

【会員外共同研究者】櫻井 美満, 大橋 養賢, 吉田尚史, 鈴木 賢一, 篠 道弘

当院におけるESBL産生菌に関する検討

横浜市立大学 附属病院 リウマチ・血液・感染症内科

○築地 淳, 上田敦久, 中向知子, 岡 秀昭,
石ヶ坪良明

【目的】Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌は院内感染の重要な起因菌であるが、当院における検出状況と患者背景、治療のために選択された抗菌薬などに関する検討を行うことで今後の対策に役立てる。【方法】2008年1月1日から12月31日の間に培養検査でESBL産生菌が検出された全症例を対象とした。【結果】上記期間で27症例が該当し29エピソード(Ep)を評価。年齢は2~94歳で60歳以上の高齢者が19例(70.3%)を占めた。検体検出の内訳は尿15, 喀痰6, ドレナージ液(胆汁・腸液)6, 血液4, 膿3, 鼻汁, 便が各1検体(重複あり)。同一患者で異なる菌種が検出された事例はなく、大腸菌が17例, Proteus mirabilisとクレブシエラ属が各々5例であった。院内発症は18例で同一菌種が同時期に同一病棟で発症した事例は1例のみでアウトブレイクはなかった。29Epのうち定着として無治療のケースが5Ep, ドレナージのみで改善したケースが1Ep, 抗菌療法が実施されたのは23Ep。選択薬剤はカルバペネム系が11Epあり, そのうち術後ドレナージを行った1Epと抗菌薬のみで治療された10Ep全てで改善。 β ラクタマーゼ阻害剤を含むPIP/TAZ, SBT/CPを投与されたのは計4Epあり3Epで改善したが, うち2Epはドレナージ同時施行例であった。その他は手術(副鼻腔炎)+CMZ投与1Epおよび抗菌薬投与のみのFOM, LVFXの各々1Epが改善。TFLX, CEZ, CMZ投与のみの各々1Epでは改善せず, CFPN-PI投与1Epのうち1Epで改善したが他の1Epでは改善が認められなかった。経過中に原疾患の増悪による死亡例が2例あったが1例はESBL産生菌との因果関係はなかった。【結論】ESBL産生菌は院内感染における重要な耐性菌の一種である。当院ではカルバペネム系抗菌薬での治療失敗例はなかったが, 他系統の抗菌薬では改善しなかった例もあり, 治療に際しては適切な抗菌薬の選択が重要と考えられた。

CRPが高かった3症例

神戸大学医学部附属病院 感染症内科

香川大樹, ○岩田健太郎, 内田大介, 滝本浩平,
岡 秀昭

症例1: 90歳男性。弓部大動脈瘤破裂の術後の症例。術後に出現した心房細動に対し除細動を施行した際に嘔吐。その直後に呼吸不全となり、人工呼吸管理となった。ampicillin/sulbactam, clindamycinでの治療を開始。胸部写真に新たな陰影なかった。翌日CRP16mg/dLと上昇を認めたが、バイタルサインは安定しており、呼吸状態も改善傾向にあったため病歴より化学性肺臓炎と判断し抗菌薬を中止した。その後、呼吸状態は自然に改善した。症例2: 84歳男性。脳梗塞により意識障害。嘔吐直後より呼吸状態が悪化し、人工呼吸器管理を開始。嘔吐後二日の胸部写真で右下肺野の新たな浸潤影とCRPの上昇(22mg/dL)を認め、ceftazidime/clindamycinが開始されたが、病歴より化学性肺臓炎と判断し、抗菌薬は翌日中止とした。その後抗菌治療なしで呼吸状態は安定した。症例3: 61歳男性。感染性心内膜炎の術後、MRSAとBacteroides fragilisによる敗血症に対してvancomycin/ampicillin/sulbactamで治療した。全身状態は改善したが解熱認めず、精査するも感染源を認めなかった。CRPは最大26mg/dLまで上昇したが、全身状態安定しており、好酸球増多もあったため全ての薬剤を中止したところ解熱を認めた。考察; CRPは細菌感染症の診断ツールとして我が国で頻用されるが、その感度・特異度は高くない。臨床的なコンテキスト(文脈)を無視し、検査前確率を吟味しないでCRPを用いることは抗菌薬の不適切使用に通じる。今回供覧した症例はいずれも病歴上細菌感染症の疑いが低い患者であったがCRPは高値であった。患者の全身状態がよいことが前提ではあるが、このような場合には抗菌薬を使用せずに患者の評価を続けていくことが肝要である。

Clostridium difficile 関連下痢症の治療におけるメトロニダゾール導入についての検討

熊本労災病院 薬剤部¹, 熊本労災病院 臨床検査科², 熊本労災病院 内科³○丸山久美子¹, 高橋利弘³, 森口美琴², 伊藤清隆³,
大和正明¹

【目的】一般にClostridium difficile 関連下痢症(CDAD)の治療には、バンコマイシン(VCM)の投与を行う。メトロニダゾールの投与も有効との報告もある。VCMは薬価が高く、また使用によりVCM耐性菌株出現の可能性も考えられるため、2008年4月より包括医療導入に伴いメトロニダゾールの導入を検討した。メトロニダゾールの薬価は安価であるが、保険適応外である事、禁忌疾患の存在、副作用等の問題もあった。今回、CDADの治療薬を見直すことによる薬剤費の推移とメトロニダゾール治療における無効例・再発例の解析を行った。【方法】CDAD治療対象者に対し、メトロニダゾールを選択するにあたり、チェックリストを作成し、禁忌疾患、重度の肝機能障害の有無を確認し、定期的に血液検査を行うように啓蒙した。CDAD治療薬の使用量およびコストについて、メトロニダゾール導入前後半年間で比較を行った。また、メトロニダゾール治療における無効再発例について、臨床データ、投与期間、ToxinA,C.difficile培養、C.difficile以外の検出菌について調査した。【成績】2008年12月までのところメトロニダゾールによる副作用等の報告はなかった。CDAD治療にあたり治療件数は25件から48件と増加していたものの、金額では約376万円から約165万円と減少していた。メトロニダゾール治療有効例と無効・再発例を比較したが、年齢や臨床データについては差がなかったが、無効・再発例には経管栄養の割合が高く(70%)、またESBL産生菌の検出が3件あった。【結論】CDADは急性期および慢性期医療機関の両者において、包括医療が推進されている現代医療において、考慮すべき重要な疾患である。メトロニダゾール使用にあたり、保険適応外という問題があるが、諸外国においてはCDAD治療の第一選択薬として用いられており、使用患者の選択および定期的な血液検査等を実施することで、安全に使用できる薬剤であると考えられる。

術後感染予防抗菌薬使用マニュアル導入後の遵守率継続性

兵庫医科大学病院 薬剤部¹, 兵庫医科大学病院 感染制御部²

○高橋佳子¹, 竹末芳生², 中嶋一彦², 一木 薫²,
石原美佳², 和田恭直², 土田敏恵²

【目的】予防抗菌薬使用マニュアルを診療科別に作成し2007年2月より運用している。以前、導入直後におけるマニュアルの高い遵守率について報告したが、時間経過とともに遵守率低下が危惧される。今回、その後の遵守率が継続されているかについて調査した。【方法】旧第1外科の肝胆膵手術と旧第2外科の小腸大腸手術を対象とした。調査期間は、マニュアル導入前（導入前：2006年3月～2007年1月）、マニュアル導入直後（1期：2007年2月～7月）、マニュアル導入半年～1年後（2期：2007年8月～2008年1月）とした。調査項目は、長時間手術における追加投与と適切な投与間隔（1日3回投与）の実施率、投与期間について調査した。また、各時期における手術部位感染率（SSI）についても検討した。【結果】対象は導入前506例、1期319例、2期332例であった。長時間手術における追加投与の実施率は、4時間以上手術の再投与が導入前46.3%、1期87.8%、2期97.4%、8時間以上手術の再々投与が各々0%、75%、85.7%と導入前と比べ1期で有意に高率となったが、さらに2期で高い遵守率が認められた。1日3回投与実施率は、導入前29.9%に比べ、1期は34.5%と不変で、2期においては81.4%（ $P \leq 0.001$ ）と著明に改善した。投与期間については、導入前 2.01 ± 1.61 日と比べ、1期 1.58 ± 0.87 日（ $P = 0.002$ ）、2期 1.42 ± 0.68 日と短縮した。SSIについては、小腸大腸手術では導入前16.8%と比べ1期9.0%（ $P = 0.008$ ）、さらに2期は4.7%と1期と比べさらに減少（ $P = 0.076$ ）したが、肝胆膵手術では各々19.0%、1期25.5%、2期17.5%と差を認めなかった。【考察・結語】マニュアル導入直後の良好なSSI発生率をフィードバックすることにより、実地臨床医にマニュアルの妥当性が認識され、それが良好な遵守率の継続につながった。

「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン」の臨床的検討

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学¹, UTI共同研究会²

○和田耕一郎^{1,2}, 門田晃一², 公文裕巳^{1,2},
安福富彦², 田中一志², 山根隆史², 速見浩士²,
黒岩顕太郎², 内藤誠二², 山口泰広², 清田 浩²,
高橋 聡², 塚本泰司², 濱砂良一², 山本新吾²,
村谷哲郎², 松本哲朗²

【目的】「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン（日本泌尿器科学会編）」は、泌尿器科領域における周術期感染予防に関するわが国初のガイドラインとして2007年に発刊された。今回、複数施設で行ったサーベイランスの集計結果を報告する。【方法】2008年7月から9月に、泌尿器科領域の代表的な手術を受けた患者を対象としてガイドラインに則した抗菌薬投与を行った。調査項目は術式、予防投与した抗菌薬の種類と投与期間、尿道カテーテルやドレーンの有無と留置期間、手術部位感染（SSI）と遠隔感染（RI）の有無とした。経尿道的手術後の尿路感染症は抗菌薬の追加投与を要したものとしてSSIに分類し、それ以外の尿路感染症はRIとした。【結果】手術別症例数はTUR-Bt：109、TUR-P：23、副腎摘除21、腎摘除35、腎尿管全摘22、前立腺全摘62、膀胱全摘21の計293例。SSIとRI（重複あり）の発生率（SSI：RI：%）はTUR-Bt（7.3：0.9）、TUR-P（8.7：4.3）、副腎摘除（4.8：4.8）、腎摘除（8.6：0）、腎尿管全摘（0：4.5）、前立腺全摘（4.8：3.2）、膀胱全摘（5.2：4.3）であった。膀胱全摘に伴う尿路変更別では尿管皮膚瘻1例（0：0）、回腸導管14例（5.7：4.3）、腸管利用新膀胱5例（6.0：6.0）、不明1例（0：0）で、原因菌は腸内細菌群とMRSAであった。鏡視下手術では副腎摘除19例（5.3：5.3）、腎摘除21例（9.5：0）、腎尿管全摘16例（0：6.3）、前立腺全摘19例（5.3：1.1）であった。統計学的解析では、周術期感染の発生率に寄与する因子を見出すには至らなかった。【考察・結語】周術期感染の発生率は他の報告と大きな差は見られず、本ガイドラインの妥当性、有用性が示唆された。さらに症例を蓄積して解析を進める予定である。

感染制御からみた結核患者の隔離解除について

福島県立医科大学 感染制御・臨床検査医学¹, 福島県立医科大学附属病院 感染制御部²

○今福裕司^{1,2}, 遠藤史郎^{1,2}, 金光敬二^{1,2}

【目的】長期間隔離される結核患者は、一定の基準により隔離解除がなされる場合があるが、それは結核の院内伝播の可能性を併せ持つ。結核患者の隔離解除に関する基準の妥当性を検証することを目的とした。【方法】平成17年の国立病院機構・結核患者退院基準では一般病棟への移動には異なった日に連続2回塗抹あるいは培養陰性であることが望まれている。そこで、平成17年から平成20年までに当院の結核病棟に入院した患者50例について塗抹、培養検査結果などを解析し、平均退院期間、2回連続で塗抹陰性になるのに要した期間、2回連続で培養陰性になるのに要した期間、2回連続で塗抹か培養のどちらかが陰性になるのに要した時間を求めた。【結果】解析した50症例は、すべて入院時に肺結核の診断で、標準的な化学療法とDOTSが実施されていた(多剤耐性結核菌なし)。多くの患者は入院日から連続3回、塗抹および培養検査が行われ、その後は1週間に1回程度検査(塗抹と培養)が行われていた。平均退院期間は90日、2回連続で塗抹陰性になるのに要した期間は62日、2回連続で培養陰性となる期間は85日、いずれかの検査(塗抹あるいは培養)が2回連続で陰性になるまでに要した期間は91日だった。もし、国立病院機構の基準に従って一般病室に転出し、その後に培養陽性になるような場合は院内伝播を完全には否定できない。このような症例が出る割合(%)をPとすると今回の検討ではP=34%であった。【考察】病室を出る基準として、塗抹あるいは培養2回連続陰性という条件では院内伝播の危険性が否定できず、他条件の追加などを含め再検討する必要があると考えられる。

【会員外共同研究者】吉田 明子, 森 浩子(福島医大 感染制御部)

MRSA 検出率に対する抗菌薬、速乾性手指消毒薬および手袋の使用量の影響

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部¹, 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 ICT², 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床薬物治療学³

○松元一明^{1,2}, 茂見茜里^{1,2}, 屋地慶子^{1,2}, 猪川和朗³, 森川則文³, 宮之原弘晃², 川村英樹², 折田美千代², 徳田浩一², 西順一郎², 山田勝士^{1,2}

【目的】医療関連感染対策を考える上で、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は最も重要な院内感染菌であり、MRSA の蔓延には手指衛生や抗菌薬の適正使用など様々な要因が関与していることが示唆されている。そこで、本研究では、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院における2005年1月～2008年6月までの入院患者に対する6ヵ月毎の抗菌薬、速乾性手指消毒薬、手袋の使用量とMRSA 検出率との間の相関関係について調査した。

【方法】抗菌薬の使用量は系統別に antimicrobial use density (AUD) で算出した。*S. aureus* の感受性は微量希釈液体法を用いて oxacillin の MIC が 4μg/mL 以上の場合に MRSA と判定した。2変量の相関関係の検定には、パラメトリックの場合はピアソンの相関係数の検定、ノンパラメトリックの場合はスピアマンの順位相関係数の検定を用いた。

【結果・考察】*S. aureus* 中の MRSA の割合は、2005年下半期が最も高く63.4%であったが、2008年上半期には50.6%まで減少した。2005年上半期から2008年下半期までの抗菌薬の使用量は不変もしくは増加傾向にあり、今回の MRSA 検出率の低下には関与していなかった。一方、手指消毒薬の使用量増加と MRSA 検出率低下の間には強い相関関係 ($r=0.76, P=0.063$) があり、さらに、手袋の使用量増加と MRSA 検出率低下の間には強い相関関係および有意差 ($r=0.80, P=0.03$) が認められた。以上より、MRSA の検出率を抑制するためには、医療従事者の手指衛生および標準予防策が最も重要であることが示唆された。

経直腸的前立腺針生検時における感染予防抗菌薬の検討

神戸大学医学部腎泌尿器科学

○中野雄造, 安福富彦, 田中一志, 武中 篤,
荒川創一, 藤澤正人

【目的】前立腺癌の腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) 検査が普及しており, PSA 高値で前立腺癌が否定できない場合は, 確定診断のため前立腺生検が必要となる。生検法には, 直腸あるいは会陰を介する方法の2通りあるが, 組織採取の正確さや, 痛みが少ないことより当科では経直腸的前立腺針生検を行っている。しかしながら生検針が直腸壁を経由するため, 検査後に急性前立腺炎発症が数%に認められ, 時に sepsis に陥る場合もある。そのため検査前より抗菌薬の投与が必須と考えられる。また近年, 薬剤耐性菌も漸増しており, どの抗菌薬が効果的であるか当科での LVFX 投与時と TAZ/PIPC (1:4 製剤) 投与時とでの検査後の感染・発熱の有無について比較検討した。【方法】2004年から2008年までの5年間に神戸大学医学部附属病院泌尿器科にて前立腺癌の疑いにて経直腸的前立腺針生検を行った824例を対象とし, 検査後の発熱の有無について調査した。予防抗菌薬は, LVFX600mg/分3 (検査前, 検査後, 検査6時間後) 投与群 (621例), TAZ/PIPC 7.5g/分3 (検査前, 検査4時間後, 検査8時間後) 投与群 (203例) であった。検査後, 発熱に関しては次回受診日まで熱形表を記載してもらい, もし発熱を認める場合はすぐに当科を受診するように充分注意を促しておいた。【結果】LVFX 投与群では7例 (1.1%) が38度以上の発熱を認め入院加療が必要であった。うち4例は sepsis に至っており, 原因菌はすべて *E.coli* であり, いずれもが LVFX 耐性大腸菌であった。一方, TAZ/PIPC 群においては, 入院を要する程度の発熱例は認めなかった。【考察】フルオノキノロンは前立腺組織への移行は良好であり, 前立腺生検時の感染予防には有効と考えられるが, 近年のフルオノキノロン耐性菌の出現に伴い注意が必要と考えられる。一方, TAZ/PIPC は耐性菌が少なく感染予防には効果的であると考えられた。

当院における市中発症菌血症症例の検討

日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器内科¹, 日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器内科 ICT²

馬庭 厚¹, ○西山秀樹²

目的当院における市中発症菌血症症例の検討を行う対象と方法2007年1月から2007年12月までに市中発症菌血症101症例について, 検出菌, 抗菌薬感受性などを後方視的に検討した。結果男性48例女性53例, 平均年齢68.9歳。感染症に関連した基礎疾患を有する症例は80例で悪性腫瘍, 糖尿病が各16例と最も多く見られた。判明した菌種は *E.coli* 36例と多く MSSA 13例, MRSA 5例, *S.pneumoniae* 7例, *K.pneumoniae* 8例の順であった。またなんらかのデバイスが関与したと考えられる症例は12例 (在宅中心静脈栄養4例, 尿道バルン4例など) 抗菌薬感受性 (MIC90) については, *E.coli* で PIPC 耐性 (>64 μg/ml) が10例, LVFX 耐性 (>4 μg/ml) が9例, MRSA については VCM と LZD, TEIC については全例 MIC2 μg/ml 未満であった。菌血症による死亡例20例 (死亡率19.8%) であった。まとめ救命救急センターを有する当院の菌血症症例では市中発症と院内発症の症例数がほぼ同数であり, 市中発症の割合が多い点が他施設の既報と比較して大きな特徴と考えられる。市中感染菌についても近年耐性化が進む傾向があると考えられ注意深く動向を追う必要がある。会員外研究協力者 救急部 千代孝夫 集中治療部 辻本登志英 臨床検査部 池田紀男

演題取り下げ

Ceftriaxone で治療した感染性心内膜炎の検討

東京女子医科大学病院 感染症科¹, 東京女子医科大学病院 血液内科²

平井由児¹, 相野田祐介^{1,2}, ○戸塚恭一¹

【背景】

Ceftriaxone は第三世代セフェムとして肺炎や髄膜炎をはじめとした市中感染の第一選択薬となっている。加えてその薬物動態からβラクタム系薬剤では唯一の1日1回投与で治療が可能な薬剤である。

また、感染性心内膜炎治療のAHA, BSA guidelineにおいて、Ceftriaxoneは起因菌・感受性が判明した際にdefinitive therapyとしてPenicillinGに次ぐalternative regimenである。国内のガイドラインでは自己弁で抗菌薬投与歴のない感染性心内膜炎のempiric therapyにCeftriaxoneが推奨されている。

【方法】2008年の第57回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第55回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会学術講演会（さいたま市）において我々は2005年1月から2008年1月にかけてmodified Duke's criteriaにて'definite'に該当し、かつCeftriaxoneで治療された感染性心内膜炎18例を報告した。18例中8例が外科的治療を要したものの、再発及び死亡例を認めなかった。副作用では18例中3例に胆泥を伴う胆嚢炎を、1例に無顆粒球症を認めた。今回は同criteriaにて'possible'まで当該症例を拡大した。血液培養より検出された起因菌のPCG, ABPC, CTXのMICを測定した。また、過去の医療記録より背景・基礎疾患、投与期間、治療効果、副作用発現、入院期間、再発の有無などについて調査した。

【結果】上記条件に基づき37例を抽出した。男性は23例、女性は14例、平均年齢は54歳であった。起因菌のうち36例がStreptococcus属であり、1例はCTX耐性を発端にribosomal DNA解析を行ないAbiotrophia adjacensと同定した。

第一選択薬であるPenicillinGのMICは0.06~2μg/mLであり、35例は0.06以下μg/mL,CTXでは0.25~0.5μg/mLであり、0.5μg/Lを示したのは1例のみと共に良好であった。投与期間は10~84日間であった。当日は解析結果及び文献的考察を加えて報告する。

リネゾリドが著効した Overwhelming postsplenectomy infection syndrome の 1 例

川崎医科大学 呼吸器内科

○杉生忠昭, 宮下修行, 阿部公亮, 清水大樹,
大藤 貴, 大植祥弘, 毛利圭二, 矢木真一,
尾長谷靖, 小橋吉博, 岡三喜男

症例は 50 歳の女性。1983 年に Evans'syndrome を発症し, 1984 年摘脾を施行。2008 年 2 月に突然 39℃ 以上の発熱と頭痛, 嘔吐を来し近医へ入院となった。3 日後の当院転院時には, 失明当識, 項部硬直を認めた。尿中肺炎球菌抗原陽性で血液培養から肺炎球菌を検出した。頭部 MRI で脳溝に沿った高信号病変を認め, 肺炎球菌による髄膜脳炎, 敗血症, DIC と診断。入院直後から, パニペネム・ベタミプロン 1g×4/日の投与を開始した。発症 5 日目には CRP が一時改善したがその後, 再増悪したため 9 日目からリネゾリド (LZD)600mg×2/日の併用を開始した。以後, 経過良好で 46 日目に退院となった。摘脾後の肺炎球菌感染症はしばしば劇症化 [Overwhelming postsplenectomy infection syndrome (OPIS)] し, とくに髄膜脳炎, 敗血症, DIC を合併したものは予後が極めて不良である。LZD はグラム陽性球菌に広い抗菌スペクトルを持つオキサゾリジノン系完全合成抗菌薬で, 高い組織移行性と腎障害により用量制限されない有用な薬剤である。本症例 OPIS に対しても有効であった。OPIS の LZD による治療の報告はまだ少ないため報告する。

(非会員共協同演者)

川崎医科大学血液内科: 和田秀穂, 杉原尚
川崎医科大学検査診断学: 田坂大象

Febrile neutropenia における血液培養の再考

福井大学 医学部 第一内科

○池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 田居克規, 上田孝典

【目的】好中球減少期の発熱は febrile neutropenia (FN) と呼ばれ, 起炎菌, 感染巣とも不明であることが多く, そのほとんどは好中球の回復に伴い empiric therapy にて軽快するため, これまで病原診断はあまり重視されず, 微生物学的背景が未だ十分に理解されていない。近年, 感染症診療における血液培養の重要性が再認識されてきていることに伴い, FN においてもその意義を再考すべく, 血液培養検出菌の推移を調査し, 実態を明らかにするとともに今後の診療に対する血液培養の役割について検討した。

【方法】1998 年 1 月から 2007 年 12 月までの 10 年間に当院血液内科病棟において, 血液培養で検出された菌種ならびに薬剤感受性を, 前半の 5 年間で後半の 5 年間に分けて変化を比較した。

【結果】前半 5 年間で血液培養陽性検体は 7.7% (69/899) であった。検出菌は, *E. coli* 7%, *K. pneumoniae* 4%, *P. aeruginosa* 6%, *Enterococcus* 7%, *Streptococcus* 19%, *S. aureus* 13% (その内 MRSA 78%), CNS 23%, *Candida* 3%, その他 16% であった。後半 5 年間では陽性率は 11.6% (107/921), 検出菌は *E. coli* 3%, *K. pneumoniae* 3%, *P. aeruginosa* 6%, *Enterococcus* 9%, *Streptococcus* 5%, *S. aureus* 9% (その内 MRSA 78%), CNS 45%, *Candida* 4%, その他 17% であった。

【考察】最近 10 年間の血液培養検出菌は過半数以上をグラム陽性菌が占めており, 特に近年 CNS が著明に増加していることが判明した。CNS は contamination の可能性も検討したが, 検出患者の臨床背景から 74% が感染症と考えられ, そのほとんどがカテーテル関連血流感染であった。このように起炎菌の変遷を把握することにより, 今後の治療に有益な情報が得られると考えられた。

DNA マイクロアレイ法による造血器疾患に合併する *Bacillus* 敗血症の早期診断

福井大学医学部 内科学 (1)

○田居克規, 岩崎博道, 根来英樹, 高木和貴,
池ヶ谷論史, 浦崎芳正, 上田孝典

【目的】造血器疾患の好中球減少期に合併する敗血症は重篤な転機をたどることが多く、適切な抗生剤の選択は重要課題となる。従来血液培養法は起炎菌の同定に時間を要し、febrile neutropenia 時の陽性率は低く(10%程度)、起炎菌の同定が困難である。当科では、迅速性を有するマイクロアレイ法を用いた敗血症起炎菌の遺伝子診断法を導入し、その有用性を報告してきた。今回は特に抗腫瘍化学療法を施行中に合併した *Bacillus* 敗血症に関して、本法により早期診断し得た症例を経験したので報告する。

【対象と方法】1994年-2007年の間に当科で経験された *Bacillus* 敗血症 18例を対象とした。84菌種を搭載するDNAマイクロアレイ法導入後に *Bacillus* 敗血症と迅速診断し救命し得た症例と、従来の血液培養法により診断した症例とを比較検討する。

【成績】1994年1月-2004年2月に造血器疾患の好中球減少期の敗血症にて、重篤な転帰を辿り、救命できなかった症例を3例経験した。いずれも1-2日の経過で死に至り、血液培養にて *Bacillus cereus* 敗血症と判明したのは死後のことであった。2004年3月以降、DNAマイクロアレイ法を用いて、血液培養法より早く(採血後2日以内) *Bacillus cereus* を同定し、抗生剤の変更(first choice: VCM, CLDM)等により救命し得た症例を4例経験した。マイクロアレイ法導入以前は5例中3例の死亡例(60%)を認めたが、導入後は4例全例(100%)が救命された。

【結論】DNAマイクロアレイ法は24時間以内に菌種レベルまで同定可能な迅速性を有し、早期治療が要求される造血器疾患患者に合併する敗血症の早期診断、起炎菌同定には極めて有用であると考えられた。特に、進行が早く重篤な転帰をとることが多い *Bacillus* 敗血症では、本法による早期診断が救命率を改善することが確認された。

リアルタイム *in vivo* イメージングシステムの動物感染実験モデルへの展開 —ピアペネムの有効性評価—岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学¹, 岡山大学 ナノバイオ標的医療イノベーションセンター²○狩山玲子^{1,2}, 堀賢司², 光畑律子¹, 上原慎也¹,
渡辺豊彦¹, 公文裕巳^{1,2}

【目的】従来、*in vivo* における抗菌薬の抗菌力評価は主として感染動物治療後の生死、あるいは患部生菌数の多寡により判定されてきた。今回、新たな試みとして、同一個体で非侵襲的・経時的観察が可能なりアルタイム *in vivo* イメージングシステム (IVIS200) による視覚的評価を行った。

【方法】シクロフォスファミドにより免疫不全状態を惹起させた ICR 系マウス (雄, 5~6 週令) の左大腿部に発光標識緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa* Xen5: ルシフェラーゼ遺伝子導入) を 10^6 または 10^5 cfu/0.1 mL/thigh の菌量で接種した。感染2時間後より用時調製したピアペネム (BIPM) をマウス背部皮下に単回, 2回あるいは最多4回, 2時間毎に投与した。BIPM 投与群と非投与群において、経時的に大腿部を切り出しホモジネート後、10倍段階希釈法により普通寒天培地を用いて組織内生菌数を算出した。IVIS200での観察は、撮影時ソムノベンチル麻酔下の同一マウスを用いて行った。

【結果】生菌数測定の結果、BIPMは単回投与に比較して頻回投与で有意に高い治療効果を示し、PK/PDにおける $T > MIC$ が影響する薬剤であることを確認した。また、IVIS200による測定では、BIPMを投与することで、経時的にマウス大腿部の発光強度の変化・消失のイメージが得られ、生菌数との関連性があることも確認した。

【考察】発光標識緑膿菌によるマウス大腿部感染モデルを確立し、IVIS200を用いて経時的に発光強度を測定することで、BIPMの治療効果判定と生菌数測定とに関連性があることを明らかにした。さらに、視覚的かつ定量的に体深部組織情報を得るために、小動物用CTの併用による *in vivo* 統合イメージングの構築を試みており、新たな知見が期待できる。

非学会員共同研究者: 落合和彦 (岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター)

緑膿菌慢性気道感染症モデルに対するカルバペネム系抗菌薬ドリペネムの効果

長崎大学 医学部・歯学部附属病院 検査部¹, 長崎大学医学部・歯学部附属病院 第二内科²

荒木伸子¹, ○柳原克紀¹, 森永芳智¹, 中村茂樹²,
泉川公一², 関 雅文², 掛屋 弘², 山本善裕²,
河野 茂², 上平 憲¹

【背景】緑膿菌は慢性気道感染症や院内肺炎などの呼吸器感染症において最も重要な病原菌のひとつである。しかしながら薬剤耐性菌であることが多く、治療に難渋する症例も多く見られる。カルバペネム系抗菌薬ドリペネム (DRPM) は、幅広くかつ強力な抗菌活性を有することが知られている。そこで、マウスの緑膿菌慢性気道感染モデルを用い、ドリペネムの治療効果の検討を行った。

【方法】ddY系、6週齢、雄、SPFマウスを用いた。菌株は、臨床分離ムコイド型緑膿菌株 NUS10株を用いた。3Frの静脈用カテーテルチューブを5mmの長さで切断し、 10^9 cfu/mlに調整した菌浮遊生理食塩水中に37℃の培養室にて3日間静置した。十分に麻酔したマウスに、経口的にこの緑膿菌を附着させたチューブを挿入し、気管支内に留置することで感染を惹起した。

感染7日後から、治療薬ドリペネムを1日2回12時間毎に7日間腹腔内投与した。また、対照薬としてカルバペネム系抗菌薬メロペネム (MEPM) を用いた。治療後、マウスの肺内菌数及び肺病理組織を非治療群と比較することにより、治療効果の検討を行った。なお、非治療群には生理食塩水を同様に投与した。

【結果】治療後7日目の肺内生菌数は非治療群、DRPM投与群、MEPM投与群それぞれ 3.90 ± 1.40 , 2.01 ± 0.69 , $2.03 \pm 0.48 \log_{10}$ cfu/lung (mean \pm SD) で、DRPM投与群およびMEPM投与群では、非治療群に比べて優位に肺内菌数が減少した。DRPM投与群とMEPM投与群との間には有意差は認められなかった。また、マウス肺の組織学的評価を行った結果、DRPM投与群およびMEPM投与群では非治療群に比べ炎症が抑制されていた。DRPMの体内動態の結果を加えて報告する。

マクロライド耐性インフルエンザ菌性肺炎モデルに対するクラリスロマイシンの有効性

長崎大学 医学部 歯学部 附属病院 第二内科¹, 長崎大学 医学部 歯学部 附属病院 検査部², 長崎大学 医学部 保健学科³

中村茂樹¹, ○柳原克紀², 森永芳智², 関 雅文¹,
泉川公一¹, 掛屋 弘¹, 山本善裕¹, 田代隆良³,
河野 茂¹

【目的】インフルエンザ菌の組織、細胞内進入機構はこれまで報告されており、 β -ラクタム薬の有効性低下や感染の遷延、再燃の一因になっている。一方、マクロライド系抗菌薬は組織、細胞内移行が非常に良好な薬剤として知られ、細胞内の病原体にも有効である。今回我々は、マクロライド耐性インフルエンザ菌に対するクラリスロマイシンの効果を肺炎モデルで検討した。**【方法】**ddYマウス、6週齢、雄を使用する。感染菌は微量液体稀釈法を用いてマクロライド耐性インフルエンザ菌(クラリスロマイシンに対す: MIC=64 μ g/ml)と判定された臨床分離株を使用した。経静脈用プラスチックチューブを3~5mm程度に切り、マウスの気管内に挿入し7日後に、マクロライド耐性インフルエンザ菌 2.0×10^7 cfu/mlを経気管的に感染させる。感染24時間後より非治療群(コントロール)、40mg/kg, 100mg/kg(それぞれ2回/日)経口投与の3群に分けてクラリスロマイシンによる治療を行った。3日間治療し、肺内生菌数、マウス肺病理組織ならびに気管支肺胞洗浄液(BALF)(サイトカイン、総細胞数、好中球数)を解析し有効性を検討した。**【結果】**100mg/kg治療群では肺内生菌数、BAL中サイトカイン、BAL中総細胞数はコントロール群、40mg/kg治療群と比較し有意に減少した。病理像でも炎症細胞浸潤は改善した。40mg/kg治療群ではコントロール群と比較し肺内生菌数の有意な改善は認められなかったが、BALF中サイトカイン、総細胞数は有意に減少し病理組織でも若干の改善を認めた。**【結論】**マクロライド耐性菌に対するクラリスロマイシンの有効性が確認された。この効果は容量依存性であり、微量液体稀釈法でマクロライド耐性と判断された場合でも組織、細胞内移行の良好なマクロライド系抗菌薬は有効であると考えられた。In vitroにおける細胞内インフルエンザ菌への効果も併せて報告する。

侵襲性肺アスペルギルス症マウスモデルにおける アムホテリシンBリポソーム製剤吸入とミカ ファンギン併用療法の有用性の検討

長崎大学医学部 医歯薬学総合研究科 感染免疫学
講座 (第二内科)

○高園貴弘, 泉川公一, 永吉洋介, 田中章貴,
三原 智, 小佐井康介, 西條知見, 今村圭文,
山本和子, 宮崎泰可, 関 雅文, 掛屋 弘,
山本善裕, 柳原克紀, 田代隆良, 河野 茂

【背景・目的】日和見感染症である侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) は, 複数の新規抗真菌薬が臨床応用されている現在でもなお, 予後不良で重大な疾患である。アムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB) はアムホテリシンB (AMPH-B) でみられる腎障害などの副作用が軽減された薬剤であるが, 依然として投与関連症状などの副作用は比較的高頻度にみられる。近年, L-AMB吸入投与は, 好中球減少症例に対する無作為比較試験にて, IPAの発症予防効果が報告されており, 我々は, ドラッグデリバリーシステムの観点からもL-AMB吸入療法に着目した。今回, IPAマウスモデルを使用し, L-AMB吸入療法の効果とミカファンギン (MCFG) 腹腔内投与の併用効果について検討した。【方法】ICRマウス (雌, 6週齢) に, 感染当日および2日前に, 免疫抑制剤を投与。A. fumigatus 臨床分離株 MF13 の conidia : 5×10^6 を気管内投与し, IPAマウスモデルを作成した。治療としてL-AMB : 1.2mg/ml を吸入投与, MCFGは1mg/kgを腹腔内投与した。治療期間は, 感染翌日から5日間とし, 併用療法群, 単剤治療群, 無治療群にわけ, 検討した。また, 吸入投与したL-AMBの薬物動態を調べるために, 液体クロマトグラフィーにて, 血清中, 肺内のAMPH-B濃度を測定した。【結果・考察】MCFG腹腔内投与およびL-AMB吸入の単剤投与群では, 無治療群に対し有意に生存期間の延長がみられた。さらに, 併用投与群では, いずれの単剤投与群よりも有意に優れた治療効果がみられた。液体クロマトグラフィーでのAMPH-B濃度測定の結果, 吸入L-AMBは, 吸入薬液の濃度依存性に十分な肺内移行を示し, 血液中にはほぼ移行していないことが証明された。以上より, 侵襲性肺アスペルギルス症へのMCFGと吸入L-AMB併用療法の有用性が示唆された。

難治性緑膿菌感染症に対するガリウム治療の効果 および耐性機序に関する検討

国立感染症研究所生物活性物質部¹, 長崎大学第二
内科²

○金子幸弘¹, 大野秀明¹, 河野 茂², 宮崎義継¹

【目的】近年, 緑膿菌感染症は再興感染症の一つとして, 社会的に注目されており, 新たな治療法の開発が求められている。今回われわれは, 新たな治療法の試みとして, 鉄の類似物質であるガリウム (Ga) の緑膿菌呼吸器感染症に対する効果について基礎的な検討を行ったので報告する。【方法および成績】in vitroにおいて, Gaは低濃度でバイオフィルムの形成抑制効果が, また, 高濃度ではバイオフィルム内の細菌の殺菌効果を認めた。Gaは, 通常の抗菌薬に耐性であるバイオフィルムの中心部に存在する細菌ほどより効果的に殺菌し, 非常に興味深い殺菌パターンを示した。レポーター遺伝子を用いた検討で, バイオフィルムの中心部の菌ほど鉄欠乏状態にあることが分かった。このことから, 鉄欠乏状態となったバイオフィルムの中心部の菌がGaに感受性となったと推測された。In vivoにおける検討で, 急性感染症では生存率の改善を, 慢性感染症モデルでは, 肺内細菌数の減少を認めた。耐性機序解明のため, トランスポゾンミュータゲネシスによるGa耐性菌のスクリーニングを行ったところ, hitA, hitB, hitCにトランスポゾンが挿入されていた。これらの変異株は4-8倍, 増殖抑制濃度が高くなっていた。【結論】Gaは, in vitroおよびin vivoにおいて良好な成績を示し, これまでの抗菌薬とは異なる機序を有する新しい治療法の選択肢の一つとなる可能性が示唆された。今後, 治療薬として使用した場合に懸念される耐性の機序としては, 鉄取り込み機構の一つであるhitA, B, Cというシステムに変異が起こることが考えられた。

Comparing the expression of *bla*_{CTX-M-3} β -lactamase with and without *ISEcp1* promoter sequence

Division of Infectious Disease, National Health Research Institutes, Miaoli County, Taiwan

○Ma, Ling

Background: Since 2000, the prevalence of CTX-M β -lactamases has increased dramatically over the world; over 80 CTX-M variants have been described, belonging to six sub-groups. Insertion sequences *ISEcp1* has been confirmed involved in the mobilization and expression of this plasmid-mediated ESBL. In this study, we used clinical isolates construct three plasmids with and without *ISEcp1*-mediated promoter sequence to compare the expression of *bla*_{CTX-M} β -lactamase. **Methods:** In 2002, 235 ESBL producing *Klebsiella pneumoniae* isolates collected from national wide surveillance were screened for resistance to cefotaxime. Resistance strains were analysed by detection of *bla*_{CTX-M} and *ISEcp1* genes. Two representatives with different CTX-M upstream were selected for further investigations. Three CTX-M-3 plasmids were constructed (1. with *ISEcp1*-provided promoter sequence 2. with own promoters 3. with both *ISEcp1*-provided promoter sequence and own promoters). Plasmids were transformed into *E.coli* DH5 α . MICs were determined by Etest, agar dilution and disc diffusion method. Culture sonicates were used for cefotaximase specific activity assay. RNA was extracted and used for reverse-transcriptase (RT) PCR to assess expression of *bla*_{CTX-M-3}. **Results:** Strain A (with *ISEcp1*-provided promoter) had small cefotaxime zone-side compared with the strain B (with own promoter) and strain C (with both *ISEcp1*-mediated and own promoters). Cefotaximase specific activity was up to 16-fold higher in strain A than in strain C, and 9.3-fold higher in strain A than in strain B. RT-PCR showed that strain A had higher intensity than strain B and C. **Conclusion:** Expression of CTX-M-3 β -lactamase in strain A was higher than in strain B and C, explaining the higher cefotaximase resistance. *ISEcp1* provided a strong promoter than its own promoter. (Collaborators: Lu, P.L., Siu, L.K.)