

4) キノロン剤により誘導される多剤耐性獲得機構

藤田 雅 (新潟大学医学部
細菌学教室)

我々は *Serratia marcescens* から 1/2~1/4 MIC のキノロン剤を用いて CP*, TC, AMP, TMP 等に対する高度の多剤耐性株 (x4~68 MIC) を誘導した。耐性が顕著な CP への耐性機構を詳細に分析した結果、耐性は非酵素的であり、¹⁴C]CP, AMP の取り込み低下および 41K 外膜蛋白 (3量体の porin) の無発現等から膜の透過性変異による耐性であることが解った。一方、この親株を酸化還元剤, UV, H₂O₂, 加熱処理等の環境的ストレスに晒した場合にも同様の多剤耐性を誘導する事が可能であり、この場合にはストレス応答と共に 41K 蛋白の消失が確認された。先のキノロン誘導株はストレス無処理にも拘らず SOD**, catalase, G6PD** 等の応答が認められた。両耐性誘導の遺伝的連関性の検討実験から、トランスポゾン (Tn5) による Tn 挿入変異で得た耐性喪失株の Tn 挿入部位は両者が共通の染色体部位にあることが解った。同時に、これら感受性復帰株はストレス応答の消失、41K 蛋白発現が起こっていた。以上の事は、*S. marcescens* においては、外膜蛋白 (porin) 産生オペロン、各ストレス応答オペロン群はレギュロンであり、共通のレギュレーター遺伝子が存在し、キノロン、ストレス等、所謂環境悪化時に対する防御機構としてまずこの遺伝子発現が起こり、レギュロンが positive (ストレス応答), negative (porin) に制御を受けるものと想像される。

*CP: chloramphenicol, TC: tetracycline, AMP: aminobenzyl penicillin, TMP: trimethoprim

**SOD: superoxide desmutase, G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase

5) Lomefloxacin 点眼液の眼内動態

—メラニンの関与について—

宮尾 益也・阿部 達也 (新潟大学医学部)
本山まり子・大石 正夫 (眼科学教室)

目的: ニューキノロン剤は眼組織のメラニンに吸着し、長く蓄積することが知られている。そこで今回、有色および白色家兎を用い、LFLX 点眼による眼内動態を比較、検討した。

方法: 有色および白色家兎に、0.3% LFLX 点眼液を 50 μ l ずつ、5回点眼後1時間、24時間における各組織、血液への移行濃度を測定した。

結果: 虹彩毛様体、網脈絡膜の1時間値は有色家兎で 8.91 μ g/g, 9.16 μ g/g, 白色家兎で 2.57 μ g/g, 1.01 μ g/g, であった。24時間値は有色で 8.82 μ g/g, 1.65 μ g/g, 白色で 0.15 μ g/g, 0.09 μ g/g であった。前房水、血清では有色、白色に差はなかった。

考察: 有色家兎眼の虹彩毛様体、網脈絡膜の LFLX 濃度は白色家兎より高く、減少速度も遅く、時間の経過とともに白色家兎との差が開く傾向がみられた。このことは、LFLX のメラニン親和性によるものと考えられた。

6) 抗菌剤過敏症の発現機構の検討

—白血球遊走促進および阻止因子と
IL-2 および IFN γ の相関性—

宇野 勝次・八木 元広 (水原郷病院薬剤科)
鈴木 康稔・関根 理 (同 内科)
山作房之輔 (新潟東保健所)

抗菌剤過敏症の発現機序を解明するため、抗菌剤過敏症疑診患者25例のリンパ球を各被疑薬剤と72時間培養し、その反応上清液に対して白血球遊走促進因子 (LMAF) 及び阻止因子 (LMIF) の検出、並びにインターロイキン-2 (IL-2) 及びインターフェロン γ (IFN γ) の測定を行ない、抗菌剤過敏症における各サイトカインの関与並びに相関性について検討した。その結果、白血球遊走阻止試験は、11例に LMAF, 8例に LMIF を検出し、6例に陰性を示した。IL-2 値は、LMAF 検出群が LMIF 検出群及び陰性群に比べ有意 ($p < 0.0005$) に高値を示した。IFN γ は、3例 (LMIT 陽性群の16%) だけに検出され、その内 LMAF 検出群の2例は LMIF 検出群の1例より IFN γ 値は高かった。以上の結果から、抗菌剤過敏症患者の感作リンパ球は薬剤抗原刺激により IL-2 を産生し、更に IL-2 は LMAF 産生を亢進し、LMAF は炎症反応を誘発する (一部に IFN γ 関与) と考えられる。また、LMIF は、炎症反応促進作用と IL-2 産生抑制作用を有していると考えられる。

7) β -ラクタム剤過敏症におけるフルオレセインナトリウムのアジュバント効果

宇野 勝次・八木 元広 (水原郷病院薬剤科)
鈴木 康稔・関根 理 (同 内科)
山作房之輔 (新潟東保健所)

健康成人に β -ラクタム剤 cefclidin (CFCL) と眼科検査薬フルオレセインナトリウム (FR) および眼科麻酔薬塩酸オキシプロロカイン (OB) の併用による眼

科学的ボランティア試験で高率(67%)に発疹が発現した。この発症機序解明のために、炎症性リンホカインの一つである白血球遊走阻止因子(LMIF)産生誘発作用について検討した。方法は、正常人のリンパ球と薬剤(CFCL, FR, OB およびマイトージェンの PHA)を4日間培養し、上清液を分離した。遊走試験はアガロース平板法を用いて、遊走指数(MI)値を求めた。その結果、3剤中FRだけがPHAと同様に、対照群に比べ有意($p < 0.001$)にMI値を下げた。更に、PHA+FR群だけがPHAに比べ有意($p < 0.005$)に低いMI値を示した。したがって、FRがLMIF産生誘発作用、並びにPHAのLMIF産生増強作用を有していることが示され、これらの作用によりFRが β -ラクタム剤過敏症の誘発能を高めることが示唆された。

8) Cefaclor 使用に伴う上咽頭検出菌の変化

富山 道夫 (水原郷病院
耳鼻咽喉科)
関根 理 (同 内科)
樋口 興三 (同 細菌検査科)

小児の耳鼻咽喉科領域感染症では感染が遷延化し比較的長期の抗生物質使用が必要となる場合があるが、これに伴う菌交代現象やMICの変化に関する報告は少ない。今回は2週間のCefaclor使用を要した症例を対象とし、使用前後の上咽頭検出菌の変化を検討した。対象は平成3年2月より12月までの10ヶ月間に当科で治療した小児急性中耳炎29名、慢性副鼻腔炎急性増悪例14名、溶連菌性咽頭炎2名計45名である。その結果は菌消失例16名、菌残存例29名で菌交代は3名にみられた。また前後にH. influenzaeが検出された症例26名中5名にCefaclorに対するMICの変動を認めた。

9) マクロライド系抗生物質透析患者好中球の 活性酸素産生能に及ぼす影響

甲田 豊・青木 信樹
高沢 哲也・薄田 芳丸 (信楽園病院内科)

易感染性である透析患者において、マクロライド系抗生剤であるJM, RXM, EMの3剤が、好中球機能の活性酸素産生能に与える影響を、透析患者10名、健常者6名において、全血のルミノール増強微弱発光法にて検討した。発光刺激剤はOpsonized Zymosan (OZ), Phorbormyristate acetate (PMA)を用い、抗生剤は最終濃度が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるようにし、80倍に希釈した全血とともに室温15分、37°C 3分間インキュベートし

LB 9505 で測定した。RXMは、透析患者、健常者とも好中球のin vitro活性酸素産生量(最大発光強度CLmax)、産生速度(1/2最大発光到達時間(T1/2))を抑制し、特に透析患者でその傾向は強かった。JMはCLmaxを増強させる傾向があった。マクロライド剤は、その構造により好中球に与える影響が異なる。RXMは好中球の活性酸素を抑制することにより、慢性炎症などの組織障害を軽減することが推測される。一方で、透析患者の急性細菌感染症には注意すべきと思われる。

10) MRSA 実験眼内炎に対する ABK の治療

阿部 達也・宮尾 益也 (新潟大学医学部)
本山まり子・大石 正夫 (眼科学教室)

目的:メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)実験眼内炎を作成し、これに対しアルベカシン(ABK)硝子体内注入を行いその治療効果を判定する。

対象及び方法:成熟白色家兎24匹48眼を使用した。臨床分離されたMRSA1株を培養し、 10^4 CFU/mlの菌液に調整し硝子体内に接種した。ABK 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ およびメチシリン 2mg/mlをそれぞれ菌液接種6時間後及び12時間後に硝子体内注入し、4群に分けた。(各群6匹6眼ずつ)他眼はすべて無治療コントロール群とした。経時的に臨床スコア及び眼内生菌数を測定した。

結果:臨床スコアでは、コントロール群及びメチシリン投与群は重篤な眼内炎を呈した。ABK投与群は軽度の前房内炎症のみだった。硝子体内生菌数は、メチシリン投与群はコントロール群との間に有意差はなかった。ABK投与群では投与直後の観察時に0となった。

結論:ABK硝子体内注入は有効であった。

11) 経尿道的前立腺切除術におけるオフロキサシンの 前立腺組織濃度と術後感染予防について

森下 英夫・中嶋 祐一 (長岡赤十字病院)
陳 暁 (泌尿器科)

新潟県下19施設で経口剤のオフロキサシンによる経尿道的前立腺切除術後の感染予防を試みるとともに、血清および前立腺組織濃度を測定した。オフロキサシンは術前日に600mg分3、当日は3から6時間前に300mg、そして第一病日の朝または昼より再び経口投与した。総症例数は90例で投与後3から6時間の血清濃度は4.95から3.47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、前立腺濃度は4.39から2.31 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、前立腺/血清濃度比は1.08から0.83であった。術