

第 19 回 日本化学療法学会東日本支部総会

期 日 昭和 47 年 11 月 10, 11 日

会 場 宮城県民会館 (仙台市)

会 長 斎 藤 達 雄 (東北大学教授)

合 同 特 別 講 演
癌化学療法二十年の回顧

黒 川 利 雄

癌研究会附属病院 院長

表は昭和 25 年から本年までの 22 年間に、われわれの内科で化学療法を行なった固形癌症例の他覚的改善率である。この表をながめていると、わが国における癌化学療法の展開がよくわかる。Nitrogen mustard, Nitro-min, TESP, Carcinophyryn のころと比較すると、現在はやはり大へん進歩したと考えてよいのではなからうか。特に Mitomycin C が出現するまでの 10 年間の進歩は目覚ましいものがあつた。この調子で進めばやがて近い将来、癌も化学療法で克服される日がくるであろうと、誰しも考えたことであろう。Mitomycin C は制癌作用の強さ、あるいは Spectrum の広さといった総合力において、今でも最もすぐれた薬剤の 1 つであるといえる。しかしその後も重要な幾つかの進歩があつた。副作用の少ない Endoxan, Podophyllotoxin, 腺癌に効果を示す 5-fluorouracil, 悪性リンパ腫などに用いられる Vinca alkaloids, 扁平上皮癌に卓効を示す Bleomycin, Unique な作用機序の L-asparaginase, PC-B-45 (溶連菌製剤), 急性白血病の治療薬 Daunomycin, Cytosine arabinoside。そしてこれらは抗癌作用の強さ、あるいは抗癌 Spectrum の広さという点では、Mitomycin C に劣るかも知れないが、このように特定の癌には Mitomycin C よりもすぐれた効果を示すとか、交叉耐性を示さない、あるいは副作用が少ないとか、副作用の Spectrum がちがっているといった特徴を具えており、併用療法、多剤交替維持療法などにもこれらの薬剤を利用できるわけで、われわれの治療内容を一層豊かなものにしていく。最近の化学療法の重要な進歩の 1 つは、併用投与にあると言える。

さてこれら抗癌剤の進歩によつて、癌化学療法の効果も非常にすぐれたものになつた。今日、ある種の癌、例えば大人の絨毛癌、睾丸腫瘍、子供の神経芽腫、Wilms 腫瘍、胎生期横紋肉腫、急性白血病、Burkitt 腫瘍は、たとえ数%という低い割合であつても、5 年生存がえられている。近年の多剤併用療法の導入によつて、子供の

急性 (リンパ性) 白血病の生存率の向上は特に目ざましく、その 5 年生存率は 20% 前後に達するものと考えられている。悪性リンパ腫も今日、私自身はもう化学療法だけでは不治の疾患とは考えない。このほか乳癌、前立腺癌、卵巣癌なども、進行したものであっても、化学療法によつて長期間 control できる疾患であるし、生存期間の延長は広く、肺癌や消化器癌などにも及んでいる。

生存期間の延長、あるいは病態生理学的改善は、他覚的改善 (腫瘤の縮小) と密接な関連を有する。腫瘤の縮小をうるためには、

(1) 適正な薬剤の選択

(2) その十分量の投与

の 2 点が最も重要である。

制癌剤の 1 回量を規制するものは自覚的副作用であり、その投与総量を規制するものは他覚的副作用である。特に他覚的副作用に注意しながら、いかにして十分量の投与を行なうかが、癌化学療法の成否の鍵の 1 つとなる。そして電解導入、電解強化、電解維持、あるいは多剤交替維持、あるいは多剤交替維持といった療法によつて徹底的に癌細胞をたたき (total cell kill)、電解を維持するというのが、少なくとも今日までの癌化学療法における基本的考え方である。

現在も幾つかの新制癌剤が臨床的に検討されている。現在われわれの手許にあるものだけでも十指に余る。Carbazilquinone, Z 4942, Z 4828, No. 838, No. 864, FT 207, Neocarcinostatin, Adriamycin, CCNU, VM 26, 丸山 Vaccine, PS-K, あるいは 5-fluorouracil の経口投与。このほか中共でしかとれない植物アルカロイド Camptothecin, 催糖尿病作用があり、Insulinoma に効く抗生物質 Streptozotocin なども興味をそそられる。これらの薬剤のなかからどのものが臨床の実際にてくくるか注目して見守りたい。

今後新制癌剤の発展がいかなる経過を迎えるであろうか。やはり差し当つては、従来の方法を踏襲し、より強力で、より安全な薬剤を求めて研究が進められることであろう。あるいは抗癌 Spectrum はせまくても、特定の癌には非常にすぐれた効果を発揮する薬剤の探求もまた重要な 1 つの方向であろう。しかしここに常に考えておかなければならないことがある。それは各癌細胞の間の

表 各種制癌剤の他覚的改善（固形癌について）

薬	剤	例数	改善例	%	薬	剤	例数	改善例	%
Urethane		1	0	0	T 39		29	2	6.9
Nitrogen mustard		11	0	0	Kidamycin		22	2	9.1
TEM		6	0	0	Pc-B-45		53	8	15.1
Nitromin		37	0	0	Bleomycin		28	8	28.6
TESPA		54	5	9.3	Bleomycin+Radiation		45	35	77.8
Sarcomycin		7	0	0	Vinblastine		19	4	21.1
Actinomycin J		1	0	0	Vincristine		19	6	31.6
8-azaguanine		17	0	0	L-asparaginase		10	2	20.0
Carcinophyrin		47	6	12.8	FT 207 (intravenous)		44	5	11.4
Merphyrin		35	1	2.9	FT 207 (per oral)		20	1	5.0
DG 428		8	0	0	Maruyama vaccine		38	0	0
A 163		3	0	0	Neocarcinostatin		5	2	40.0
3231 (Trenimon)		3	1	33.3	Carbazilquinone		11	0	0
E 39		4	1	25.0	Adriamycin		12	2	16.7
Rc-4		7	0	0	Z 4942		23	1	4.3
Copp		5	0	0	CCNU		8	0	0
Uracil mustard		23	1	4.3	PS-K		5	0	0
OX substance		2	0	0	VM 26		1	0	0
H 11		4	0	0	L-arginine		5	0	0
Mitomycin C		348	69	19.8	Combination				
Endoxan		138	14	10.1	MMC+5 FU		106	28	26.4
Toyomycin		66	3	4.5	MMC+5 FU+Tomycin		86	19	22.1
Sp-I		64	6	9.4	MMC+5 FU+Toyo+Ex		22	4	18.2
5-fluorouracil		249	27	10.8	MMC+5 FU+CA		32	10	31.3
Methotrexate		3	0	0	MMC+5 FU+CA+CQ		12	3	25.0
No. 838		12	0	0	MMC+Ex		9	1	11.1
No. 864		5	0	0	Miscellaneous		45	6	13.3
					計		1,868	283	15.1

薬剤感受性に、量的な差だけでなく、質的な差がありうるのではなからうかということである。特に問題になるのが、白血病細胞と一般固形癌の間である。それともう1つ重要なことは、宿主の癌に対する抵抗性を癌化学療法の臨床の場において、いかに勘案するかということである。そしてこれらのことは、制癌剤の Screening に当って、従来の方法だけに固守していたのでは展開してこない。癌細胞膜に対する検討も重要である。

過去をふり返り、現状を分析し、将来に対する展望を行なうと、いま癌化学療法のおかれている立場といつたものが次第に明らかになってくる。それは過去二十年のこの領域での目ざましい発展であり、そして現在すでに末期癌患者の Palliation から脱し長期生存という点でも実際の意義を獲得しつつある癌化学療法の姿である。しかし学問は常に進歩すべきものである。そういった

意味でも現在の研究の行きづまりは率直に分析する必要がある。しかし一方ではかかる行きづまりを打開するための手がかりもまた幾つかえられている。今後の発展を強く期待するものである。

特別講演

インフルエンザ菌の病原性

—Haemophilus 感染症—

松本慶蔵

東北大学第一内科

インフルエンザ菌の重要性については、MAY 等英国学派の研究により大いに指摘されているが、本邦での研究は未だしの感が深い。私は慢性呼吸器感染症を場として臨床細菌学に根をおろそうと試みつつ検討し、幾つかの新知見を得たので報告する。

I. インフルエンザ菌の分離と培地(定量培養法) : 呼吸器感染症の起炎菌を推定ないし決定するために、私共は喀痰内細菌叢を定量培養し、 $\geq 10^7/ml$ の細菌を病原性ありとする方法をとつて来た〔臨床病理 19 : 247-253 (1971)〕。この方法により、他菌との混合として分離培養される場合、本菌のような発育のしにくいかつ見にくい菌も分離することが容易となつた。更に本菌用の培地として FILDERS 変法培地も通常用いており、この培地改良によりコロニーも大きく分離はますます容易となつた。なお血液寒天培地の血液は馬か兎が良く、羊は不適である。インフルエンザ菌を研究する際の第 1 の主要点は培養法と培地の吟味にあるといつても過言ではない。1969. 7~1972. 10 までのインフルエンザ菌の有意分離($\geq 10^7/ml$) は喀痰より 119 症例、胸水より 1 症例、計 120 症例であつた。血中よりは *Haemophilus aphrophilus* 3 例が得られた(本邦初回例)。

II. 呼吸器感染症におけるインフルエンザ菌の位置 : 東北大学第一内科において 1972. 1~10 までの 10 カ月間 at random に提出された喀痰中有意細菌例は 140 症例で、その内訳は GNB 32.1%, インフルエンザ菌 29.3%, 肺炎球菌 23.5%, 病原ブドウ球菌 9.3%, カンジダ 3.6%, 溶連菌 1.4% であり、本菌感染症の重要性が確認された。なお、この対象症例での有意菌数総頻度は 216 株で、この内訳では肺炎球菌、病原ブドウ球菌は減少し、GNB とインフルエンザ菌は増加する。即ち後 2 者は同一症例で回数多く有意に分離されることを示す。

前記 120 症例の疾患分類では、急性症例は 11 例にすぎず、他は慢性気管支炎、慢性細気管支炎、気管支拡張症のような慢性感染症であり、本菌と慢性呼吸器感染症の密接な関係を要している。有意本菌の血清型別は、被検 100 株中 62 株は nontypable であり、型別可能なものは d : 23, a : 6 で c がこれにつぎ、その他は 2 型に凝集したものである。

III. 気管支局所採痰法と気道感染図 : 呼吸器感染症の起炎菌を決定し、更に気道内の感染を分析するために気管支局所採痰法を考案し〔日本医事新報 2296 : 15-19 (1968)〕、これ等の成績と同時喀痰と咽頭培養の成績を比較する図を気道感染図と呼ぶ〔日本胸部臨床 30 : 17-25 (1971)〕。1967. 1~1972. 10 まで 103 症例の成績では、慢性細気管支炎や気管支拡張症で本菌を最も多く認めた(12%)。しかも私の考案した炎症細胞診の成績では、細胞等の残渣(Debris)と白血球(N)と本菌が相関していることを推定させた。

IV. インフルエンザ菌の 2 回以上分離された症例の解析 : 1969. 7~1972. 10 まで 28 症例が経験された。

このうち 10 例に慢性副鼻腔炎の既往があり、殆どの症例は長期間咳、痰の既往も認め、胸部 X 線像上の異常も認めた。

菌型上は、nontypable, d, a の順で菌型によつて疾患の軽重は定まらないことも知られた。2 回以上の菌のうち同一症例での菌型の変わる場合も少ないが認められている。

インフルエンザ菌出現の経過を述求すると、そのエコロジの立場から I, II, III の 3 型に分類される。I 型は数カ月以上に亘り本菌のみ有意に分離するもの、II 型は 2 カ月位本菌有意に分離されるもの、III 型は臨床的意義があり 1 回のみ有意に分離されるものである。I 型 : 12 例, II 型 8 例, III 型 5 例, 不明 3 の成績であつた。

V. インフルエンザ菌の気道への Induction と定着 : このメカニズムを臨床的に分析すると 5 種に分類された。第 1 に、かぜ症候群の 2 次的感染菌、第 2 に慢性呼吸器感染症の急性増悪の混合感染菌、第 3 に慢性呼吸器疾患の単純慢性感染菌、第 4 に慢性呼吸器感染症の抗菌剤による撰択感染菌、第 5 は不適応抗生物質投与による持続感染である。いずれの場合も適正な抗生物質投与によりインフルエンザ菌は消失した。

VI. 宿主要因の解析 (Growing factor の解析) : 既述のとおり、本菌が気管支や細気管支の拡張があり、副鼻腔炎のように過分泌傾向を示す患者に感染し易い点に注目し、その感染を起し易い要因として喀痰内の本菌増殖因子 (Growing factor) の定量化を試みた。喀痰中の PC は PCase にて分解し、細菌の発育を非働化にて抑制し、これを希釈して普通寒天培地に加えて、この菌の発育可能か否かを判定し、発育可能希釈倍数にて GF を表示した。この値とインフルエンザ菌の喀痰分離は相関する傾向にある。

VII. インフルエンザ菌の抗原性と抗体 : インフルエンザ菌を充分洗浄後 Ultrasonic 処理した抗原にて兎を免疫し、その免疫血清と抗原との間に免疫電気泳動後の沈降パターンを追求したところ、7 本の沈降バンドが認められた。更に type b 菌兎免疫血清を上記処理した nontypable 抗原にて吸収した後の血清と type b 処理抗原の間には、カプセル抗原と推定される 1 本の沈降バンドのみが認められた。

次に健康人と患者血清のインフルエンザ菌 nontypable 処理抗原に対する OUCHTERLONY 法による抗体保有率を検討した。正常人は 31%, 結核患者 0%, 慢性気管支炎 50%, 慢性細気管支炎 50% であつた。

VIII. インフルエンザ菌感染症化学療法の基礎 : (1) 抗生物質感受性 : AB-PC に最も良く、CB-PC, SB-PC, PC-G がこれにつぎ。DMP-PC, CER, CET, CEX, SM,

KM, GM 等には低感受性であり, EM, LM, LCM にも低感受性であり, この成績は臨床的観察と一致する。また同一症例におけるインフルエンザ菌の逐次分離株の抗生物質感受性は変わらない, 即ち耐性化しないことが確認された。

2) AB-PC 作用後のインフルエンザ菌の変化の電子顕微鏡的観察: インフルエンザ菌に AB-PC 5 mcg/ml を作用させ, 3, 6 時間後の菌形態を検討した。

3 時間後に細胞壁の変化がみられ, 更に Protoplast 形成が確認された。6 時間後には, 細胞壁は遊離し, 3 時間にみられた変化は高度となり, 細胞壁の部分的崩壊, 欠損像を示すものも多く, Protoplast 形成の数も増した。

以上の過程は Protoplast から L 型菌への過程を確定させた。なお L 型菌はインフルエンザ菌の CER disc による誘導により得られることも示した。

IX. *Haemophilus aphrophilus* 心内膜炎: *Haemophilus aphrophilus* は *Haemophilus* 属に属する細菌で近年世界的に注目されつつある。昨年本菌を心疾患, 高度黄血, 発熱を主徴とする心内膜炎 3 症例より分離したが, これは本邦最初の報告である。本菌感染症は世界的に約 70 例の報告があり, 死亡率も高いが, 自験症例はいずれも治癒させ得た。

以上, インフルエンザ菌の病原性を臨床的な研究の立場に立ち, 呼吸器感染症を中心に検討した成績を述べ, 更に近年注目されつつある *Haemophilus aphrophilus* 心内膜炎の本邦初回分離例について触れた。

特別講演

肺結核治療の趨勢

今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

肺結核患者は近年とみに減少しており, 結核死亡率が人口 10 万対 10 を割っている国は 20 カ国以上に及んでいる。世界的レベルから見ると結核死亡率は最も少ないオランダが人口 10 万対 1.3 で, アメリカは 2.7, 日本は 15.4 であり, 日本がアメリカの率に達するには今後最低 10 数年を要することが多くの学者によつて推定されている。

抗結核剤は現在 10 指に余る程ある。これらの薬剤の中には Kanamycin (KM) と Capreomycin (CPM), Viomycin (VM) の間のように一方交通, 或いは両方交通の交叉耐性を示すものもあり, Pyrazinamide (PZA), 1314 TH のように副作用の強いものもあり, その投与方法および組合せには注意を要する。

SM, PAS, INH のいわゆる 1 次抗結核剤に耐性の患者を KM, TH, Cycloserine (CS) で治療し約 50% の菌陰転の上昇が得ており, その後 EB が出現し, KM, TH, CS で菌の陰転しない患者に使用し, 更に 50% の菌陰転を得ている。最近抗結核作用の優れた RFP が発見された。この抗結核剤が肺結核の治療体系に如何なる影響を与えるかが本講演の目的である。

肺結核治療で最も困難なことは, 多剤耐性再治療肺結核患者を如何にして治療するかであるが, 昭和 40 年以後の年次別の総退院患者に対する多剤耐性患者の割合を見ると, 昭和 40 年には 269 例中 49 例, 18.2% で, 昭和 46 年には 273 例中 18 例で 6.6% であり, 最近 7 年の間に年々減少の傾向を示している。治療の結果, 次第に耐性患者が軽快退院してゆくのが 1 つの原因であると考えられる。ここで昭和 40 年より 46 年までの多剤耐性患者 220 名の退院時の転帰を見ると, 菌陰転し軽快退院したもの 154 例 70%, 転医 21 例 9.5%, 死亡した患者 45 例で 20% である。これらの 70% の菌陰転軽快退院した患者が如何なる治療で陰転したかを年次毎に見ると, 昭和 40 年頃より 42 年頃までは KM および KM, TH, CS で陰転した患者が多く, 昭和 42 年頃より EB, VM を使用して陰転する患者が増え, 昭和 45 年からは Rifampicin (RFP) で菌が陰転し退院する患者が増え, 昭和 46 年には KM, TH, CS で菌が陰転した患者はなく, 退院患者の大部分が Rifampicin を使用したものであつた。多剤耐性患者の死亡率が 20% であるので, その死亡原因を見ると慢性心肺機能不全が 64%, 手術後併発症が 15%, 大咯血が 6.7% となつてゐることは注目に値する。

以上のとおり, RFP の果す役割が大きいので RFP について述べると, RFP は試験管内で 0.1 mcg/ml で結核菌の発育を抑え, その強さは SM に優り INH に匹敵する位である。また従来使用されている抗結核剤とは交叉耐性がない。

結核菌について電子顕微鏡学的観察を行なつた。結核菌 H 37 Ra に Rifampicin 10 mcg/ml 48 時間作用させると, 細胞質の変性および欠損が見られ, 且つ正常なリボゾーム顆粒が消失して蛋白合成系路の障害を示唆している。細胞膜, 核には変化がない。

BCG から RNA polymerase を RIBI のフラクショナルターで破壊し, 7 万 g および 10 万 g で遠心後, DEAE セルローズカラム, 硫酸分画, 直線グリセロール密度勾配遠心法などで精製抽出し, それに仔牛胸腺 DNA, CTP, UTP, GTP, [¹⁴C]ATP を加えて, ¹⁴C でラベルされた RNA の合成を観察した。活性の強い部分をとつてその活性の time course を見ると, 150 分まで反応

は進行する。*E. coli*などは生成量が最大になるのに数分しかかからないので、結核菌の酵素反応が如何に遅いかがわかる。BCGのポリメラーゼ活性に対するRFPの阻害は、0.1 mcg/mlで約80%の阻害が認められた。

RFP患者にRFP 450 mgを食前30分に投与した際の血清中濃度を測定すると、投与後2時間で1.8ないし6.5 mcgに達した。投与24時間後には消失した。RFPの生体内代謝を見ると、RFPを投与すると血清および尿にRFPの他にデアセチルRFPに一致するスポットが得られた。デアセチルRFPも結核菌に活性があるので、RFPが不活性化され難いことが効果と関連するとも考えられる。

次にRifampicinの再治療肺結核に対する成績を見ると、これらの患者は今まで色々な治療をしてきて菌が陽性のまま止まっている患者で、いわゆる難治多剤耐性患者である。これらの患者に従来使用している薬剤にRifampicin 450 mgを毎日または隔日或いは週2日投与した。基本病変は線維乾酪型が最も多く、重症混合型もあつた。空洞は86例中109個あり、硬化巢中の空洞または硬化多房空洞が多く見られた。再治療に対するRifampicin治療成績を見ると、Rifampicin開始時培養陽性であつた患者89例中退院したもの39例、入院中であるが陰性を持続しているもの17例、計56例で63%が効果ありと認められた。その他、再陽転したもの6例、陽性持続したもの21例、死亡したもの6例であつた。

次にRifampicinの副作用を見ると、GOT, GPTの上昇したもの4例で、2例は中止後正常化した。2例は使用継続していても正常化した。GOT, GPTの軽度の上昇は余り気にしなくとも良いようである。

次に再治療患者でRifampicin治療が不成功で菌が培養で陰転しなかつた例を解析して見ると、胸部X線所見では重症混合型で、硬化多房空洞で空洞の直径が4 cm以上のものに多く、また結核菌の菌量を見ると、ガフキ-陽性、培養強陽性で6剤以上の多剤耐性患者に非陰転例が多かつた。ことに菌量が不成功例とよく相関した。

現在行なわれている抗結核剤の副作用について見ると、副作用のため投薬中止した例は、SM 16%, PAS 24%, INHは非常に少なく1.4%, KMは24%, THは多く半数以上の57%, CSは28%, VMは26%, PZAは28%, EBは7%, RFPは4%で、副作用10%以下で有効な薬剤はINH, EB, RFPであつた。副作用の種類を見ると、SM, KM, VM, CPMなどは聴力前庭障害が多く、PAS, THなどは胃腸障害が多く、CSは精神神経障害、EBは神経障害、RFPは肝機能障害があつた。この中副作用として不可逆性であるSM, KMの聴力障害の年齢と使用量の関係を見ると、高年者の聴力低下が

多く認められ、使用量は100 gないし400 gの間に多かつた。

肺結核は再治療では目的を充分達することができない場合が多いので、初治療で治療の目的を達成させることが望ましいことである。従来の3剤療法を見ると菌の陰転率は90%ないし95%で、数%の非陰転者が出て多剤耐性患者となる。われわれが初回化学療法強化を試みた目的は、菌の陰転率を上げ、また副作用をできるだけ少なくしようとする試みでもある。即ちSM+INH+EB療法およびRFP+INH+EB療法である。SM+INH+EBの初治療では、SM週2回、INH, EBは毎日療法であり、100例に使用したが胸部X線所見は2カ月では半数が、12カ月では殆んど大部分の患者が何らかの改善を示している。結核菌の培養も6カ月で100%になり、12カ月まで全例が陰転しており、SM, INH, EBの初回治療に対する効果は、胸部X線に対しても菌の陰転化でも優れていると考えられた。次にRFP+INH+EBの初治療に対する効果を観察した。RFPは週2日、INH, EBは毎日投与した。100例に使用したRFP 3者の胸部X線に対する効果を見ると、基本病変、空洞ともに改善率は12カ月ではほぼ90%であつた。結核菌に対する効果は、培養3カ月90%、6カ月で100%、12カ月でも塗抹、培養ともにほぼ100%の陰転率を示して効果は優れていた。肺結核の初回化学療法は、強力な化学療法で充分に治療し、不成功例を無くし、しかも副作用をできるだけ軽減することが必要である。初回治療で100%菌を無くすれば、他の人に感染させることもなくなるので、初回治療が重要であると考えられる。結核は伝染病であるので、bradicateすることが可能な疾患である。1日も早くその日の来るようにわれわれは努力しなければならない。

シンポジウム (I)

癌化学療法と感染症

司会 小山善之・石山俊次

1. 白血球および悪性リンパ腫に於ける感染を中心として

渡辺 漸・馬場 謙介
国立がんセンター病理部

白血球および悪性リンパ腫に於ける感染、さらに化学療法剤の感染に及ぼす影響を検討する目的で、1967年1月から1972年6月までの5年6カ月の間に、国立がんセンターで解剖された白血球68例(内急性骨髄性46、慢性骨髄性11、急性単球性5、急性リンパ性3、その他

3), 悪性リンパ腫 86 例 (内細網肉腫 46, リンパ肉腫 18, ホジキン病 18, 分類不能の悪性リンパ腫 4) を検索した。この中には小児の白血病 17 例, 小児の悪性リンパ腫 11 例が含まれている。

病原体別にその感染頻度を白血病:悪性リンパ腫で比較すると, 下記のとおりである。カンジダ感染では 27.9%:7.0% で白血病の 3 例は感染が死につながっている。アスペルギルスでは 10.3%:1.1% で白血病の 2 例は感染が死につながり, 内 1 例は血行性に肝脾にも病巣を形成していた。ムコールでは 7.4%:1.1% で白血病の 2 例は肝脾に病巣を作つて死因となつている。クリプトコッカスは 3.0%:2.3% で白血病の 1 例, 悪性リンパ腫の 2 例に血行性波及をみている。真菌感染は表にも示されているとおり, 白血病に圧倒的に多く, 悪性リンパ腫は他の悪性腫瘍との中間の頻度で真菌感染がみられる。

細菌感染については, 敗血症と活動性結核をとり上げ比較してみると表に示されているとおり, 白血病に増加しているが, 悪性リンパ腫では他の悪性腫瘍にくらべ差がない。

ビールス感染については, 真菌感染と逆転して白血病にくらべ悪性リンパ腫に圧倒的に多い(表)。带状疱疹が悪性リンパ腫のみの 3 例に認められた。いずれもいわゆる巨細胞性封入体として認められた。

副腎皮質ホルモンの投与と感染頻度をみると成人の急性白血病では, プレドニン量にして 1,800 mg を越えるところで感染の頻度が増加している。悪性リンパ腫でも放射線量が 5,000 R 以下のものについてみると 1,800 mg を境に, 4% から 25~30% に増加している。ドーナマイシンと感染の関係を成人の急性白血病でみると(本院では, 他の薬剤が無効になつた症例に用いられているので割り引いて解釈する必要があるが), ドーナマイシンを 200 mg 以上使用した例には感染が必発していた。その内訳は, ムコール, 巨細胞性封入体症, カンジダ+アスペルギルス+細菌性敗血症, 細菌性敗血症, カンジダ, 活動性結核である。

間質性肺臓炎を起し得る化学療法剤の使用と感染との関係をみると, 白血病ではそのような化学療法が行なわれた群で 42.3%, そうでない群で 10.0% に感染がみられた。この 10% は放射線 2,300 R 以上+VCR 70 mg+VLB 200 mg+ナチュラン 3,200 mg, プレドニン 110 mg×15 回+2,090 mg+VCR 207 mg+MXT 96 mg, VCR 10 mg+ナチュラン 2,000 mg, VEMP 11 回+ナチュラン 500 mg+(VCR+Rad) ×12 回, VCR 70 mg+VLB 205 mg+ナチュラン 3,000 mg, プレドニン 3,150 mg+VCR 20 mg+VLB 5 mg+他を用いた 6 例で多くは強力または特殊な治療が行なわれているので両

群の差はさらに広いと解釈される。白血病では, 間質性肺臓炎を起し得る化学療法剤が使用された群では 67% (間質性肺臓炎例を除くと分子が減つて 81%) で, そうでない群の 26% にくらべ著しく多い。

封入体で認識できるビールス感染に限つてこの傾向をみると, 白血病の 4 例のビールス感染例の 3 例までが, また悪性リンパ腫で, 8 例中 6 例までが間質性肺臓炎を起し得る化学療法を受けていた。

多剤併用療法が行なわれるようになってくると, 薬剤と感染の関係をみる場合, どうしても薬剤の組合せで感染を論じない訳にはいかない。今回, 多剤併用療法に於ける感染をみる, 1つの目安として“間質性肺臓炎を起し得る薬剤の投与”をあげた。このような投与が行なわれた場合には, 間質性肺臓炎のみならず, 上述のとおり感染にも注意する必要がある。

表: 感染の頻度

	原虫	真菌	細菌	ビールス
白血病 (68例)	0	38.2%	10.3%	5.9%
悪性リンパ腫 (86例)	1.2%	9.3%	3.5%	9.3%
その他の腫瘍 (1,537例)	?	2.8%	3.2%	0.2%*

* 多く見積ると 1.5%

2. 癌化学療法に合併する感染症

大平 貞雄

東北大学抗酸菌病研究所
臨床癌化学療法部門

末期癌患者に癌化学療法を施行し, これらに合併した感染症について, retrospective に検討を加えた。末期癌の対象例は剖検 200 例, 非剖検 105 例, 計 305 例 (男 195 例, 女 110 例) で, 対照例は術後癌化学療法施行 50 例である。原発巣は特に胃癌が多く, 154 例である。記載の明らかな剖検 123 例中, 感染症合併例は 34 例, 27.6% である。感染保有数は 46 カ所で, 呼吸器系感染症 22 カ所, 47.8%, 泌尿器系感染症 13 カ所, 28.3% である。起因菌は, 常在菌をふくめての種々の問題のため決定が極めて困難なため, 検出菌について検討すると, 喀痰および尿中の検出菌の年次推移 (1963~1972 年) は, グラム陰性菌の検出が漸次増加の傾向を示し, とくに喀痰中では *Klebsiella pneumoniae* の増加が著明である。真菌の検出は尿中では少ないが, 喀痰中では漸次増加の傾向にある。これらの傾向を, 当院における全検出菌の推移に比較すると, ほぼ同様の傾向である。癌化学療法と感染症発生の時期について, 感染症が入院時から癌化学療法開始までの間に発生した症例を A 群, 癌化学療法を開始してから死亡までの間に発生した症例

をB群, 癌化学療法の前後に発生した症例をC群, どの時期にも発生をみながつた症例をD群, 感染症の有無は明確にできなかつたが発熱が認められた症例をE群とした。癌化学療法に直接関係して発生する感染症はB+C群で, 305例中106例, 34.8%である。この内訳は161回の感染症中, 呼吸器系が最多で64回, 39.8%, ついで, 泌尿器系41回, 22.5%である。対照50例中の感染症例は3例, 6.0%で極めて低率である。以上から癌化学療法に合併する感染症の発生を制癌剤のみの罪に帰することはできない。プレドニゾロン(Ps)と感染症との関係は, Ps投与例に感染症の発生は多くはないが, Ps総投与量1,800mg, 2カ月投与を中心にして検討すると, 感染症非合併例の92.0%はこれ以下の投与例であるが, Ps投与中またはその後の合併感染症例は, その76.7%は前述以上の投与例で, Psの投与総量および期間が感染症発生の重要な因子である。我々は癌化学療法施行に際し, 癌患者のBackgroundを推定する1方法として病態生理学的悪性度を用いているが, A群およびE群において悪性度が大きい。すなわち, 癌患者においては, 全身状態の悪化につれて感染症発生率が増加することを示している。癌化学療法効果と, これに合併する感染症の抗生物質効果との関係は, 癌化学療法での著効例では, 抗生物質効果が最も高く, その有効率は80%で, これら両効果間にはほぼ平行的な傾向がある。末期癌に感染症が合併するABCE群における制癌効果は20.5%, 感染症非合併のD群におけるそれは25.7%で両者間に余り差はみられない。末期癌における感染症合併と生存期間との関係では, A群がD群に比し短縮している。すなわち, 感染症が生存期間を短縮させる傾向が窺われる。

以上, 末期癌に合併する感染症は, その発生率, 改善率等が病態生理学的悪性度, ひいては, 癌化学療法効果および延命効果と一連の関連性を有し, 癌の進展度との関係を無視できない結論をえた。しかし, 癌化学療法が奏功している症例における偶発症としての急性虫垂炎のため穿孔性腹膜炎をおこし, 死亡した症例等も経験しているので, 偶発症にも充分注意を払うべきである。また, 末期癌の死亡前1~2週間に発生する末期感染症について, その発熱型, 白血球数変動との関係を追究したが, この関係は極めて複雑で, 白血球減少をきたした症例では, 感染症の有無に拘わらず約30%, 逆に, 白血球増多を示す症例では, 同様に, 約60%に高熱がみられた。

結 論

1. 癌化学療法施行末期癌における感染症の発生率は剖検例27.6%, 癌化学療法施行中またはその後の発生

率34.8%(臨床例), 対照例の発生率6.0%である。Ps投与例では1,800mg, 2カ月以上の症例で感染症の合併が増加する。

2. 検出菌は喀痰, 尿中ともにグラム陰性菌の検出率の増加とともに, 喀痰中の真菌の検出率が増加している。

3. 病態生理学的悪性度は, 癌化学療法施行前から感染症が合併している群で最も高く, 末期癌における全身状態の悪化が, 感染症の発生と関連性を有している。

4. 癌化学療法の有効例に併発する感染症は無効例のそれより改善率が高い。しかし, 末期癌での感染症併発, 非併発の場合における制癌効果の差はほとんどみられない。

5. 死亡前1~2週間に併発する末期感染症の有無に関係なく, 白血球減少例の約30%, 白血球増多例の約60%に高熱状態がみられた。

3. 白血病化学療法と感染症

伊藤宗元

国立東京第二病院内科

最近の白血病の治療の進歩は著しく, 完全寛解例, 長期生存例もまれではなくなつた。これは主に新抗白血病剤の開発とそのCombination therapyに寄るものといえるが, この治療は生体内白血病細胞をtotal cell killと概念にもとづくために, 反面生常細胞生常組織の障害, 生体免疫能の低下から感染が進行し, 白血病そのものの治療の継続も困難となりつつある。この併発感染症の病像と白血病と感染との相互関係について2,3の考察を加えた。

著者らは全経過9年という成人急性白血病例を経験している。この長期生存例はその経過中気管支炎, 肺炎, 膀胱炎, 腎盂炎さらには肝炎にかかつたが, それを何とか克服したことが長期生存の大きな原因といえる。最近5年間のわれわれの病院での白血病の死因の半数は, 臨床像, 臨床検査, 剖検所見から感染症の併発で, この大半は白血病の治療がある程度進行した3カ月以上のものであり, これに対し出血死の大半は3カ月以内である。これからも感染防止が本症にとって如何に大切であるかがわかる。

皮膚感染症: 急性慢性白血病で皮膚に膿瘍を生じ, 菌を証明したものは8例あり, この大半は敗血症に移行し死亡した。とくに *Pseudomonas* 膿瘍のものは敗血症に移行しやすく, Carbo-pc, Gentamicin の大量を投与しても他の敗血症 (*Klebsiella*) 等に移行することがある。Virus もまた慢性リンパ性白血病等に感染すると Viremia より全身性の丘疹水痘様皮疹をきたすことがあ

り、著者らも単純ヘルペス Virus による Kaposi 水痘様発疹をきたし死亡した例を経験している。

尿路感染症：尿路感染症は本症の経過中最も多く見られる感染症で 1 cc 中 1,000 個以上の菌の認められたものは 36 例に 50 回である。同一症例で数回の尿路感染をきたしたり、2 種以上の菌が証明されることも少なくない。菌陽性時の末梢白血球数は必ずしも減少をきたすとはかぎらず、末期以外の本感染の予後は一般に良好である。

肺感染症：肺炎は本症感染症で予後不良のもの 1 つである。その原因菌を喀痰から確定づけることは多くの菌を証明することが多く困難である。また胸部 X 線所見も白血病自体の X 線異常、出血によるものと区別しなければならない。細菌以外の微生物として真菌、Virus、その他の寄生生物も病原物となりうるものである。特異なもので pneumocystis carini 肺炎がある。これは本症経過中急激なチアノーゼと呼吸困難で死亡する。

敗血症：肺感染症と同じく本症の敗血症はグラム陰性桿菌によることが多く、予定予後不良でショック状となつて死亡する。われわれは 10 例に 12 種の菌を証明した。このほとんどが末梢白血球が 1,000 以下の時に証明され、1,000 以上は 2 例にすぎない。1 回の敗血症をきりぬけても再度別の菌の敗血症を惹起しやすい。

白血病と感染の相互関係：本症の完解中のもの、敗血症で死亡したものと血漿免疫グロブリン値を経過をおつて測定したが、とくに死亡例において異常低値をとるとかぎらない。死亡前はすべて白血球とくに顆粒球の減少とはかぎらない。本症に感染の進行はそれぞれの生体と感染菌その他の両方の状態のからみあいにより決定づけられる。逆に非特異性感染併発で白血病の軽快することもある。著者らも慢性骨髄性白血病に赤痢感染、急性骨髄性白血病で皮下膿瘍感染で完解に導入された症例を経験した。この膿瘍から得られたブドウ球菌の培養濾液、菌抽出物を Friend Virus 接種マウスに投与した。その結果、6 MP、Thioinosin に匹敵するほどの抗白血病作用が実証されたが、マウス白血病細胞そのものを接種したマウスには生存日数の延長はなかつた。このような白血病に対する感染の相乗作用、拮抗作用について今後検討を加えたい。

4. 制癌剤の免疫抑制および抗菌力と末期感染症

船 橋 渡

日本大学医学部第 3 外科

末期癌患者は、免疫学的寛容状態にあると言われている。このことは各種の抗原刺激に対しても、抗体産生能

が低下し従がつて感染に対しても宿主の防御機構が減弱していることが考えられる。そのような状態にある患者に、各種の制癌剤を使用することにより、さらに免疫抑制作用が強まり、ますます感染を起しやすい状態になつて来ることが想像される。

そこで最近 7 年間に我々の外科において死亡した悪性腫瘍患者の 102 例について、剖検所見から感染の有無、程度をしらべるとともに制癌剤の影響について検討してみた。

剖検例は胃癌を中心とした消化器系の癌が多数である。それらのうち感染例は約半数に認められる。このうち死因に直接関係があると考えられた重症感染例は 8%、感染により死期を早める結果になつたと考えられるもの 12% であり、合計 20% が重症感染症の範囲に入れられる。

感染の部位としては、肺感染がとくに多く、感染症例の 89% を占めている。次いで尿路感染が多く認められる。

癌の原発臓器と感染との関係では、食道癌で肺感染症が多く、しかも重症は感染症が多い。食道癌では比較的早くから栄養障害が著明な上に、胸腔内に手術浸襲が加えられることや、放射線照射を行なう症例が多いこと等の原因によるものと思われる。

剖検時の検出菌は、*E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* 等のグラム陰性桿菌がほとんどである。しかし、混合感染を起しているものが多い。

重症感染を起しやすい、宿主の因子として血清アルブミンの低下と、高齢を上げることが出来る。

制癌剤の使用による影響では長期間にわたり大量に使用した例では、明らかに感染率が高く、多剤併用例と Endoxan 使用例に感染率が高い傾向がみられる。

制癌剤と放射線との併用群では、明らかに感染率が高く、しかも重症感染例が多くみられる。細胞性抗体を担当すると言われている、リンパ球について観察すると、制癌剤使用群において末梢リンパ球数の減少が著明である。制癌剤と放射線との併用群では、この傾向が、さらに著明である。これに対し末梢好中球数は末期でも、減少する傾向はみられない。制癌剤のうち我々が主に使用している、5-Fu および MMC の免疫抑制作用に関する動物実験では、液性免疫については、その抑制は著明でない（マウスを使用、めん羊赤血球凝集反応で抗体価を測定）。

しかしリンパ性臓器である脾およびリンパ節内の IgG 保有細胞は、MMC 大量投与群では、対照群に比して著明に減少している（蛍光抗体法、直接法）。

以上の臨床検査成績と、動物実験の成績から、制癌剤

のうち、5-Fu および MMC では、液性免疫の抑制は軽度で細胞性免疫が強く抑制されることが推測される。

いつぼう、5-Fu および MMC の抗菌力は、一般の細菌性抗生物質と比較しても、広範囲の菌に対し強い抗菌力が認められる。

しかし臨床面での感染に対する効果は、制癌剤の使用量が少ないことと、血中濃度が短時間で、急速に減少することを割引いて考えなければならぬ。

制癌剤の感染におよぼす影響は、感染菌に対する使用制癌剤の抗体産生能の抑制の程度と、抗菌力の強さの程度によつて左右されるであろう。

5. 外科的立場からみた癌化学療法と感染症

—おもに ^3H -thymidine による検討—

藤 本 茂

千葉大学医学部第一外科

感染症を必然的に伴う腸管の手術の前後にどのくらいの量の制癌剤が投与可能であるかを検討した。

外科に於いて制癌剤を投与する場合、術前、術中投与では制癌剤の投与量に細かい注意を払う必要がある。その理由は術後早期に患者の状態が critical な時点で制癌剤の副作用が現われ、薬剤の過剰投与による骨髄障害は腹部腸管の手術に必ず伴う感染症を悪化させ、出血傾向と相俟つてこれは縫合不全を惹起し、不帰の転帰をもたらす可能性が充分にある故である。Methotrexate とその antidote の Leucovorin, Cytosine arabinoside とその antidote である Cytosine deoxyriboside, Vinca alkaloid とその antidote である Glutamic acid および Ornithine-aspartate の基礎実験の成績から制癌剤の術前投与を行ない、同時に骨髄障害の程度を *in vivo* と *in vitro* の ^3H -thymidine の摂り込みにより検討した。

対象は胃癌 39 例であり、これらの症例の術直後に骨髄穿刺を行ない、Sakura NR-M 2 Emulsion を使用して dipping による microautoradiograph を作製し、また FALLON の Hypotonic method の後、SCHNEIDER 法に準拠して DNA fraction を抽出し、DNA 内の放射性を Bray solution を用い、liquid scintillation counter により測定した。

^3H -thymidine の *in vivo* 処理症例群の骨髄細胞の labeling index は制癌剤の動脈内投与群は静脈内投与群の約 2 倍のパーセントを示し、labeling index と grain count の積 (autoradiograph に於いての全放射活性と考えられる値) も動脈内投与群の値が大きい。また、約

30% の効率をもつて scintillation counter で測定された放射活性も静脈内投与群のほうが小さい。静脈内投与群は動脈内投与群に較べて、より多くの ^3H -thymidine を使用しているため、これらの値は制癌剤の one shot 静脈内投与のほうが骨髄の DNA 合成をより阻害することを意味している。

次に ^3H -thymidine の *in vitro* の検討は ^3H -thymidine $1\ \mu\text{C}/\text{ml}$ を含む EAGLE MEM+仔牛血清培地内で incubate したもので、*in vivo* 群と同様の処理を行なつた。*In vitro* の静脈投与例は動脈投与例より放射活性も labeling index もともに低く、やはり骨髄障害の大きいことを示唆した。

動脈内あるいは静脈内に制癌剤を投与した症例に対して経時的に骨髄穿刺を行ない、*in vitro* での ^3H -thymidine の摂り込みの検討では、制癌剤の投与終了直後は両者間に有意差を認めなかつたが、6 時間後と 24 時間後の摂り込みは静脈内投与症例のほうが遅延を示した。

以上の実験成績から、制癌剤の持続動脈内投与は長時間一定濃度の薬剤を腫瘤に対して投与できると同時に、単位時間に全身に注入される薬剤の量は比較的少量であるため、骨髄の DNA 合成の制癌剤による阻害は静脈内 one shot 投与より少なく、また起きた骨髄障害の回復も早い。さらに infusion に併用する antidote の全身投与は、いつそう骨髄の保護効果を増大することを基礎的臨床的検討で確かめた。

しかし、腹部の腸管を取扱う手術の動脈内 adjuvant combination chemotherapy の際、薬剤量の安全限界を越えた場合、骨髄障害は重篤、かつ遅延化する危険がある。

シンポジウム (II)

感染症の再発について

司会 紺野昌俊

1. 呼吸器感染症

(その 1) 内科領域から

可部順三郎

東京共済病院

東京大学医学部

東京共済病院内科において過去 10 年間、2 年間、5 年間に経験した肺炎 243 例、肺化膿症 4 例、非結核性呼吸器感染症 93 例、計 340 例について検討した。再発をくり返す肺炎のほか、胸部 X 線像は典型的な肺炎像を示さなくても発熱、血沈促進、白血球数増多などの下気道感染症状があり抗生剤投与などの治療を必要とした

ものは急性肺感染として調査の対象とした。その結果、31 症例において 50 回の肺炎、48 回の感染がみとめられた。

再発をくり返す 31 症例の基礎疾患、合併症としては胸腔内疾患として気管支拡張（拡張症として常時症状を有するものでなく、再発原因の検索の結果造影で発見されたもの）、中葉症候群、陳旧性肺結核などのほか、鬱血性心不全の症例が多かった。胸腔外疾患としては白血病、マクログロブリン血症などがとくに注意され、何ら合併症の認められなかつたものは 1 例にすぎなかつた。最近経験した 2 例の骨髄腫では感染のくり返しはまだみられていない。

起炎菌を推定しえたのは 31 例中 17 例に過ぎなかつたが、黄色ブドウ菌 7 回、肺炎球菌 2 回でグラム陽性球菌は少なく、クレブシエラ桿菌 13 回、大腸菌 16 回、緑膿菌 7 回とグラム陰性桿菌によるものが多く、インフルエンザ桿菌は 7 回であつた。

上記症例の約 100 例において血清蛋白分画免疫グロブリン量を経過をおつて測定した。急性経過をとつた 42 例の肺炎では、IgA, IgM, IgG とともに発病当初から高値をとるものが多く、2~3 カ月後にゆるやかに下降してくる傾向にあつた。急性肺炎以外の 22 例の肺炎を反復性のもの 13 例、慢性進行性の経過をとつた 3 例、2 カ月以上治癒傾向を示さず遷延化した 6 例と分けて検討した。肺炎反復型では IgA はいずれも高く、IgM はやや低値のものもみられたが、IgG は正常値以上で無・低ガンマグロブリン血症に相当する例はみられなかつた。血沈、白血球数、CRP 等も急性型、反復型の間に、ほとんど差がみられなかつた、選択的 IgA 低下症とみられる 1 例は慢性進行性の経過をとつて 3 カ月余で死亡した。

つぎに細菌性抗原に対する細胞性免疫について検討した。黄色ブドウ菌、白色ブドウ菌、緑膿菌、大腸菌、クレブシエラ桿菌の菌体をエーテル脱脂、フレンチプレスで破壊、デキストロフェノール抽出後流水で透析、凍結乾燥末としたものを抗原とした。皮膚反応を各抗原の 100, 10, 1 $\mu\text{g/ml}$ の 0.02 ml 皮内注射で行なうと、対照 28 名では即時反応はグラム陽性菌群に、アルサス型など中間反応は陽性・陰性両菌群に、遅延反応は陰性桿菌群に出現するものが大部分であつた。リンパ球幼若化現象は 1 mg/ml、マクロファージ遊走抑制試験は 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の抗原が適当と思われた。再発症例でこれらの検査を行ないえたものは 4 例であるが、原因菌を抗原とした検査で皮膚反応は全例で遅延反応陽性、リンパ球幼若化率はいずれも 0.05~1.0% と低く、PHA に対する反応は 46~62% と正常、MIF は 40, 20, 118% の遊走率であ

つた。したがって大腸菌を起炎菌とする反復性肺炎で皮膚遅延反応は陽性であるがマクロファージ遊走率は 118% と抑制がみられなかつた 1 例以外は、細胞性免疫の異常を示唆する成績はえられなかつた。

一般に免疫不全の機構と感染像、起炎菌の種類の間には特徴的なパターンが存在し、肺炎球菌その他の強毒菌の感染には液性免疫が密接に関係しているとされているが、弱毒ないし非病原菌、真菌やある種のウイルス感染では細胞性免疫や白血球喰菌能の不全状態がしばしばみられている。今回の症例のように免疫抑制的に働らく薬剤の投与、アルコール中毒・糖尿病などの全身性疾患、老齢など抵抗力減弱の結果としておこる常在菌の opportunistic infection の色彩の強い感染のくり返しの背景には cellular immunity の不全状態があるのではないかと考えて上述のような検索を行なつた。まだ症例数が少ないので結論を出すに至らないが、今後細胞性免疫とともに白血球の喰菌・殺菌能などの検討をすすめたいと思う。

I. 呼吸器感染症

(その 2) 小児科領域から

上原 すず子

千葉大学医学部小児科教室

千葉大学養護教諭養成所

呼吸器感染症の再発を検討するにあつては、その原因菌の消長がよく把握されている症例を対象にすべきであろう。小児科領域の呼吸器感染症では、肺炎が中心であるが、肺炎の原因菌の検索はまことに不満足な状態である。私どもは、洗滌喀痰から一定の基準を設けて原因菌を推定して、適合抗生剤によつて治療して来たが、治療中止後症状の増悪と原因菌の出現が繰り返され、完全治癒の難しい症例を経験している。慢性気管支炎と気管支拡張症である。今回は最近 8 年間に観察した慢性気管支炎 35 例を中心に考察した。

1) 病原体の側から

洗滌喀痰中の原因菌は、*H. influenzae* 34, *Pneumococcus* 21, *Staph. aureus* 1 例で、*Pn.* は *H. infl.* と交互に、或いは同時に出現し、いずれも湿性咳嗽、喀痰を主徴とする病状と、菌の消長とはよく平行している。A 群 β -*Streptococcus* は上気道感染の影響で症状とは関係せず、グラム陰性桿菌 (*Pseudomonas*, *Klebsiella* など) は菌交代としてあらわれる。*H. infl.* では type b 27, a 4, ab 以外 1 例で typable の例でも non-typable の菌がしばしば見出されるが、型は一定しており、b のほうが a よりも再燃を起こしやすい。私どもの慢性気管

支炎では、再感染よりも、同一菌による再燃を重視したい。ウイルス感染については、26回の増悪期中6回に抗体上昇を、他の3回にも採取病日からウイルス感染が疑われた。*Parainfluenza* 5回、その他であつたが、洗滌喀痰中の主体菌は、9回中8回 *H. infl.* であり、ウイルス感染に2次的に細菌が関与して再燃を起こし得るといえよう。

2) 抗生物質との関係

喀痰中の原因菌が抗生物質により消失し、症状改善後、再び増悪するとともに菌が喀痰中に出現する状況を観察できた場合を見た。同一菌が再び証明されたのは、*Pn.* 3回、*H. infl.* 22回で、広域性抗生物質では、①菌の消失までの日数、②抗生物質中止後、再排菌までの日数、に大差はない。AB-PC 大量療法にもかかわらず再燃を来した場合には、①は1/2に、②は2倍になつた。*Pn.* に macrolide、*H. infl.* に広域性抗生物質を用いて治療すると、前者で *H. infl.*、後者で *Pn.* が短時日の中に主体菌となることが、しばしばあつた。

3) 個体側から

肺炎とは異なつて年齢的因子(幼若・未熟)や奇型は問題にならない。*Cystic fibrosis* は本邦では極く稀であり、汗の電解質測定例に異常高値は認められなかつた。気管支拡張症では、菌の除去が困難で再燃を起こしやすい。慢性気管支炎でも、軽度の円筒状拡張はしばしば認められる。

慢性副鼻腔炎 24、慢性扁桃炎 8、慢性鼻炎 9、慢性中耳炎 3例が認められ、副鼻腔炎の有無と鼻咽腔における病原菌(ことに *H. infl.* および *Pn.*)の保有状態とは密接な関係があつた。また抗生物質で喀痰中の *H. infl.*、*Pn.* が消失してからも、鼻咽腔にこれら病原菌は残存しやすい。また気管支粘膜の squamous metaplasia が 32例中 22例(68%)にみられた。

喀痰細胞像では、好中球増多に加えて、好酸球増多が 80% に認められた。家族歴・既往歴や、nasal smear、血液像、methacholine に対する気管支過敏性などアレルギー所見の見られる例があつた。血清 IgE も正常小児の上限 700 u/ml を 9例中 2例が上廻つていた。

血清 IgG、IgM、IgA では正常範囲のものが多かつたが、IgG の低下例 17 中 5、IgA 欠損 1例が見出された。白血球喰菌能などについては今後検討すべきと考えている。

再発防止には、AB-PC(比較的)大量投与、または間歇投与を試みるほか、原因菌を抑えた後に、respiratory vaccine 投与を行なつて、かなりの効果を取めている。

2. 胆道感染症

島田馨

東京都養育院附属病院
東大第一内科

胆道感染の再発には流通障害、肝機能、免疫、胆汁成分の異常、起炎菌、薬剤耐性の問題、さらに化学療法の種類と期間などの因子が複雑に関与していると考えられるが、今回は 1)胆石の存在、2)起炎菌と胆汁成分異常、の2点について検討した。

1) 胆石は、胆道系の流通障害をおこして感染の再発の原因になると言われている。昭和 37 年から昭和 46 年の東大第一内科入院例の検討でも再発例は無石胆嚢炎に比し、有石胆嚢炎では 41 例中 30 例と、圧倒的に有石例に再発が多かつた。胆石の細菌学的検索では 12 例中 5 例に細菌が証明され、胆汁内細菌と全く一致しなかつたものが 2 例あつた。胆石は機械的因子としてだけでなく、保菌因子として胆道感染の再発に関与している可能性が推定される。

2) 胆嚢炎成立の引き金には起炎性の強い遊離 deoxychol 酸を重視する説がある。胆汁酸は通例抱合型で胆汁中に排泄されるので、脱抱合能を有する嫌気性菌の胆道感染の関与について検討した。胆道手術時に得た胆汁 42 例、胆嚢壁 35 例の培養では胆汁から *Coli*-group 14 株、*Pseudomonas* 1 株、*Alkaligenes* 1 株、*Staph. aureus* 1 株、*Strept. fecalis* 1 株、*Bacteroides fragilis* 3 株が検出され、無菌胆汁は 27 例であつた。胆嚢壁からは *coli*-group 11 株、*Pseudomonas* 1 株、*Alkaligenes* 1 株、*Strept. fecalis* 1 株、その他のグラム陽性菌 6 株と *Propionibacterium* 2 株、が分離され、無菌胆嚢壁は 17 例であつた。

3) 胆石 12 例、胆石胆嚢炎 5 例、無石胆嚢炎 3 例、胆管炎 2 例、胆道ディスクネジー 1 例、膵癌、胆嚢癌各 1 例の計 25 例について胆汁中の遊離胆汁酸の検索を行ない、胆石 3 例、胆管炎 2 例、有石胆嚢炎、無石胆嚢炎、膵癌、閉塞性黄疸各 1 例、計 9 例に遊離胆汁酸の出現をみとめた。遊離胆汁酸の出現した 9 例について、胆汁中の胆汁酸を薄層クロマトのデンシドメトリーで分画定量すると、chol 酸が 3 例に、chenodeoxychol 酸が 7 例に、deoxychol 酸が 2 例に、Lithochol 酸が 1 例に遊離の形で認められた。各分画の遊離胆汁酸の濃度は 0.005~1.50 mg/ml 程度であり、全胆汁酸濃度の 10% 以下であつた。遊離の deoxychol 酸にしても 0.07 および 0.35 mg/ml で、これは実験的に粘膜に炎症をおこし得る濃度より遙かに低い成績であつた。

4) 以上の成績を総合すると、慢性胆道炎症では、胆

汁酸脱抱合能を有する嫌気性菌や遊離 deoxychol 酸が大きな役割を果しているとの積極的証拠は得られなかつた。しかし検体がほとんど手術時に得られたもので、手術前に抗生物質投与が行なわれて急性炎症がある程度消退している時期のものであるため、症的变化の一部が修飾され、抗生物質に強い感受性を示す嫌気性菌は制圧されてしまった可能性も否定できない。

5) 例えば自験例で 84 才、女子で急性胆道感染をおこし緊急手術時に採取した胆汁からは *E. coli* (++)、*Klebsiella* (++)、*Prot. morgani* (++)、*Bacteroides fragilis* (++) が培養されたが、CP と CER 2 日投与後では、*E. coli* と *B. fragilis* は胆汁中から消失していた。本例の胆汁酸は目下分析中であるが、嫌気性菌や遊離胆汁酸が胆道感染発症の、あるいは再発の引き金にどの程度関与しているかは、材料採取は必ずしも容易ではないが、急性発症時の、しかも化学療法開始以前の検体についてさらに検討する必要がある。

3. 尿路感染症

(その 1) 内科領域から

腎盂腎炎の再発について

大森 雅 久

東京慈恵会医科大学上田内科

腎盂腎炎は他の内科系感染症にくらべ再発が多く、この再発例には同一菌による再燃症例と、異なつた菌による再感染症例とがあり、この両者を区別する必要があると考える。

腎盂腎炎の再発の予知、再発の対策を検討する目的で再発例を再燃例、再感染例にわけ、再発例と宿主側因子との関連、化学療法効果との関連などを検討した。

当教室で腎盂腎炎と診断した急性症 92 例、慢性症 95 例、計 187 例のうち、再発をみ 12 カ月以上経過を観察しえた 55 例を対象とした。

結果：腎盂腎炎の再発頻度は急性症では男性は 1 例もなく、女性 76 例中 21 例 (27.6%)、慢性症では男性 18 例中 7 例 (38.8%)、女性 78 例中 27 例 (33.2%) にみられた。宿主側因子としては尿路障害を有する症例が最も多く、次いで高血圧症、糖尿病、腎炎などがみられた。化学療法終了後再発までの期間は急性症では約 70%、慢性症で約 90% が 6 カ月以内に再発をみた。

大腸菌性腎盂腎炎を対象に分離大腸菌に対する血中 O 抗体価の変動より再燃か、再感染かを検討すると、急性腎盂腎炎 17 例中再燃症例 4 例、再感染症例 13 例と再感染症例のほうが多かつた。

再燃症例では化学療法終了後 3 カ月以内に再燃を来た

す例が多く、いつぼう再感染症例では再燃例と異なり、再感染までの期間は長い傾向にあつた。

再燃症例での化学療法終了後の血中 O 抗体価の推移を非再燃例と比較すると、非再燃例はすみやかに低下するのに比して再燃例では低下しにくい傾向にあり、このことは感染病巣の存続が示唆されるものと考ええる。また再燃症例では使用薬剤、使用期間と再燃までの期間には相関はみられなかつた。

大腸菌性腎盂腎炎での再感染症例では血中 O 抗体価のまだ上昇している期間にも再感染がみられることから、O 抗体は生体反応としての抗体であつて、感染防禦機能は弱いものと考えられる。

結語：腎盂腎炎の再発例の頻度、再発までの期間を検討し、また大腸菌性腎盂腎炎での血中 O 抗体価の変動より再燃か、再感染かの区別を行ない、以下のような結論をえた。

1) 腎盂腎炎の再発は急性症では 92 例中 21 例に、慢性症では 95 例中 34 例に再発がみられた。

2) 化学療法終了後再発までの期間は急性症では約 70%、慢性症では約 90% が 6 カ月以内に再発する。それゆえ化学療法終了後最低 6 カ月間の経過観察が必要であり、再発した場合は強力な化学療法が必要である。

3) 大腸菌性腎盂腎炎での再燃、再感染かの検討では再燃例より再感染例のほうが多く、このことは急性腎盂腎炎は化学療法で完治しえると考える。

再燃症例の多くは化学療法終了後 3 カ月以内に再燃を来たし、再感染症例ではそれより長い傾向にあつた。

再燃症例の血中 O 抗体価は低下しにくい傾向にあり、これは感染病巣の存続していることを示唆すると考える。

血中 O 抗体価の測定は再燃、再感染の鑑別上での有用な 1 手段であり、また再燃を予知することもできる。

3. 尿路感染症

(その 2) 泌尿器科領域から

女子尿道膀胱炎の再発について

熊本 悦 明

札幌医科大学泌尿器科

女子のいわゆる膀胱炎はかなり再発する例がある。その理由について色々な意見があるが、演者は尿道炎との関係でこの問題を検討して膀胱炎に併存する尿道炎を完全に治療しないことから、それより再び炎症が拡大し、臨床的な再発となるのではないかと考えるに至つた。その根拠となる data について述べることにする。

他病院で治療し尿所見が陰性化しているものでも尿道 Smear で白血球および Gram 陰性桿菌がみられること

が少なくない。

女子の尿道膀胱炎を治療する場合、尿道 Smear を陰性化させるのは、急性例では比較的短期間で可能であるが、mild case や経過の長かつた例ではかなり長期間の治療を必要とした。

また再発を繰り返す例に尿道口の狭いものが多くみられ、長期経過例に有 caruncle 例がかなりみられるという点に注意を要する。

そのような尿道の問題点の治療と、尿道炎を充分治療することが、再発を予防しうることになると考える。

繰り返す女子尿道膀胱炎症例に、予防処置として、Isodine 軟膏を朝夕2回尿道口に押し込むように塗布させて経過をみたところ、かなり効果があつたように考える。

これらのことから、女子尿道膀胱炎患者の治療には、単に尿検査と問診のみによる投薬ではなく、他の疾患で行なうと同様に患部の診察と尿道 Smear 検査を行ないながら、治療、follow up する必要性を強調したい。

新薬シンポジウム

DKB(3,4-Dideoxykanamycin B)

司会 市川 篤 二

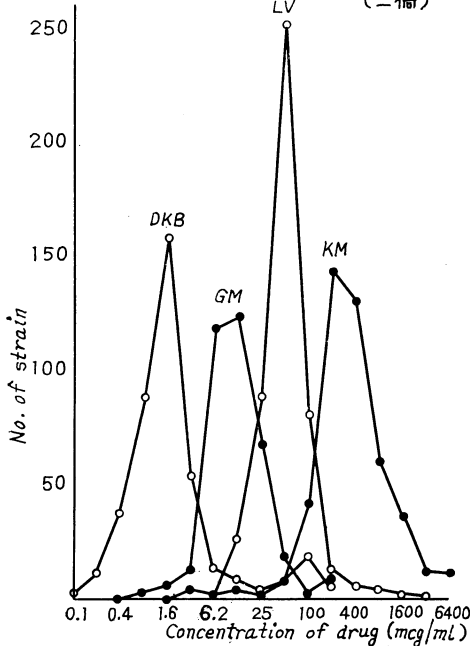
基 礎

DKB の基礎—耐性と構造

梅 沢 浜 夫

微生物化学研究所

図1 緑膿菌に対するアミノ配糖体の抗菌作用 (三橋)



患者から得られるカナマイシンのR因子耐性菌、耐性ぶどう球菌、抵抗性緑膿菌の多くはカナマイシンの3'-OHをATPから磷酸化する酵素をつくっている¹⁾。この酵素にカナマイシンは2'-OH(または2'-NH₂)、3'-OH、6'-NH₂、1-NH₂、3-NH₂(または1-NH₂、3-NH₂のどちらか)で結合すると解析された²⁾。そこで、これら結合基の1つ以上を修飾し、或いは3'-OHを除いて耐性菌、緑膿菌に有効な物質が得られるわけである。この研究を梅沢純夫ら(慶大応化)と共に行ない、3',4'-ジデオキシカナマイシンB(DKB, 図2)をつくつたが³⁾、*in vitro*, *in vivo*で耐性菌、緑膿菌に有効で、さらに三橋ら(群大)により図1の結果が得られ、緑膿菌にはゲンタマイシンより強く、それより毒性が低いので臨床研究に着手した。本文では他のアミノ配糖体抗生物質との交叉耐性関係について述べる。

ゲンタマイシンには図3の3種の酵素がその耐性に参与している。これらのうち3-NH₂のアセチル化酵素はDKBをアセチル化せずこの酵素による緑膿菌はDKBに感受性を有する。

図2

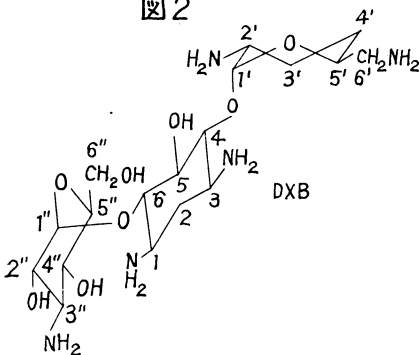


図3

