

第 21 回 日本化学療法学会西日本支部総会

期 日 昭和 48 年 11 月 29, 30 日

会 場 奈良県文化会館 (奈良市)

会 長 小 林 裕 (天理よろづ相談所病院小児科部長)

招 請 講 演 1

ペニシリン, セファロスポリン類の選
 択毒性と耐性機構——とくに耐性菌に対
 する各種誘導体の比較——

横 田 健

順天堂大学細菌学教室

優れた化学療法剤か否かは優れた選択毒性 (selective toxicity) を有する薬剤かどうかによつて決定される。ペニシリン, セファロスポリン類は細菌の細胞壁合成を阻害して殺菌するが, 細胞壁をもたない動物細胞は傷害しない高い選択毒性を有し, 薬物アレルギーの問題を除外すれば, 理想的な化学療法剤といふことができる。今回はこれら薬剤の選択毒性について考えるとともに, 耐性菌の耐性機構と, それから導きだされる将来のペニシリン, セファロスポリン類改良の可能性について言及したい。

1. ペニシリン, セファロスポリン類の作用機作と耐性機構

細菌の形と固さを保つ細胞壁の主成分は N-アセチルムラミン酸と N-アセチルグルコサミンが β 1-4 結合した鎖の間を 10 コ内外のアミノ酸から成るペプチドが交叉的に結んだ網目構造のペプチドグリカンである。ペニシリン, セファロスポリン類はその生合成の最終段階を阻害する。自然界から得られる耐性菌はこれら薬剤の特徴的な化学構造である β -ラクタム環を開裂する β -lactamase を産生して薬剤を不活化するものが多い。

2. ブドウ球菌とグラム陰性桿菌の耐性の違い

ブドウ球菌の β -lactamase は penicillinase としてだけ働らき, セファロスポリン類は不活化しない。これに対し, グラム陰性桿菌の産生する β -lactamase は種類が多く, cephalosporinase 活性をもつものもあり, さらに菌種によつてはペニシリン類の側鎖を切る amidase をもつ菌もある。したがつて, ペニシリン耐性ブドウ球菌にはセファロスポリン類が有効であるが, AB-PC 耐性グラム陰性桿菌にはセファロスポリン類も無効である場合もある。

3. 大腸菌, 肺炎桿菌のペニシリン, セファロスポリン類耐性の現況と, 将来の対策

順大臨床病理の小酒井教授の協力で得られた 150 株の大腸菌, 120 株の肺炎桿菌のうち, AB-PC 100 μ g/ml 以上の耐性菌は 67 株と 76 株で, これらは CB-PC, SB-PC にも高い耐性を示したが, セファロスポリン類には感受性のももあつた。耐性菌のうち, 60% が R 因子によることが確認された。これら R 因子を大腸菌標準株に伝達して検討すると, 肺炎桿菌で見出された R 因子は cephalosporinase 活性をもつ β -lactamase を産生するものが多かつた。グラム陰性桿菌の β -lactamase に比較的安定なセファロスポリン類は CEZ と CEG で, これらに対する高度耐性菌は比較的少ない。CB-PC および SB-PC はグラム陰性桿菌の β -lactamase に比較的安定であるが, 菌の耐性は AB-PC に対するより高い場合が多いので, β -lactamase 活性以外の点を検討しなければ耐性菌にも有効なペニシリン類をグラム陰性桿菌に対して開発することは困難であらうと考えられた。

〔質問〕 中 沢 昭 三 (京都薬大微生物)

Ampicillin と Carbenicillin あるいは Sulbenicillin の間に差異が認められた点について先生はどのようなお考えをもつておられるか。膜の透過性などお考えであらうか。

〔答〕 横 田 健 (順天堂大細菌)

ご指摘のとおり, ABPC 耐性のグラム陰性桿菌の産生する β -lactamase に対して, CBPC と SBPC は ABPC より安定 (不活化され難い) であるのに, ABPC, CBPC および SBPC 3 者の間に完全な交叉耐性が認められる。とくに ABPC 耐性 R 因子を伝達すると例外なく, CBPC, SBPC にも耐性を獲得する事実は, 透過性など β -lactamase 以外の機構を考えるのは無理であることを示すものと思われる。現在詳しいことは不明であるが, β -lactamase 測定につかわれるヨード法の適否, グラム陰性桿菌の β -lactamase の未知の酵素活性などについて検討中である。

招 請 講 演 2

剖検例から学んだ最近の諸問題

浜 島 義 博

日本大学病理学

過去約 30 年に及ぶ多くの抗生物質あるいは制癌剤の

臨床的応用の進展に伴なつて、剖検例に見られる組織細胞形態学上、著しい変貌が認められてきた。剖検例は全て、治療の最悪効果を示すものとして、最近の抗生物質を中心とする治療法の最も悪い点だけを、我々は常に観察していることとなる。しかし、過去数年の剖検例について、その直接死因を追求すると多くの例に生前の治療によつて歪められたと思われる像がしばしば認められ、かつその傾向は増加しているようである。その主なものは

- ① Drug induced liver damages
- ② Electrolite imbalance of renal function
- ③ Malignant tumors without tumor cells
- ④ Unwanted secondary infection

等が挙げられる。剖検例によるこれらの観察は、この死亡という極端な症例を最善の反省資料として、病理学者は真面目にこれと取り組まねばならないと考える。中でも最近目立つことは、②の腎機能の電解質不調整が予想以上の多数例に見出し得たことである。1965年、67年、70年、71年、72年の各年度における、我々の教室で経験した約1,800例の中から、制癌剤の治療を受け、十分な補液を受けた死亡2週間前からの電解質所見と腎所見とを対比したところ、1965年に33%のrenal dysfunctionを伴つたものに対し、補液療法の著しく進歩した1971年、72年においても、28%、34%のrenal dysfunctionと死亡の関係が認められる結果が算出された。すなわち、補液療法の改善にも拘わらず腎機能障害度は一向に改善されていないことを意味するものであり、とくに補液の過剰あるいはマンネリ化(機械的操作)もしくは、脱水対策の不完全さを示すものと考えられる。これらの症例の示す重要な組織所見は、腎皮質内尿管上皮細胞の著明な膨化と変性であり、脱水の意味が、たんに水分補充だけで事足りるという考え方が誤りなのではなからうかと考えられる。死に直面する細胞により必要なことは、電解質ならびに蛋白代謝の調整である。

抗生物質や制癌剤などによる強力な治療は、少なからず肝細胞に障害を与えているものと考えられる。クロールプロマジン、ステロイド、ハローセン、6MP、5FU等は、その代表である。その多くは症状を示さないものであるが、これらの肝組織は①中心静脈周辺の肝細胞の著明な腫大、②微細胆管のうづ滞、③小葉内肝細胞膨化の結節形成、④中心静脈性出血、⑤結合織内リンパ球集在、などの所見が観察される。

化学療法を行なう場合、肝細胞の障害を如何にして最小限度にとどめ得るか否かが、強く反省させられる問題である。

以上、最近の剖検例から学んだ重要な問題点を拾つて見た。

特別講演 1

小児肺化膿症の現況と治療

西村 忠史

大阪医科大学小児科

最近の感染症にみられる種々の変貌が、化学療法の進歩によつてもたらされたことは、いうまでもないが、とりわけ起炎菌、また病態の変化は、実際の臨床、治療に大きく影響している。小児肺化膿症についても同様で、過去10数年の本症をみても起炎菌の変化は大きく、最近では生体の条件によつては、菌種もかなりしぼられるという特徴が現れている。演者は自己の1968年から本年までの79症例を中心に、小児肺化膿症の現状を臨床的、細菌学的見地から述べ、その治療の変遷と問題点にふれた。

1) 肺化膿症の起炎菌の変遷と主なる菌種に対する基礎的検討

初年次には肺炎球菌、溶連菌がみられるが、1970年までは殆んどブドウ球菌で、その後グラム陰性桿菌とくに緑膿菌、肺炎桿菌によるものが出現している。また最近の膿胸では菌の検出不能例がふえている。ブドウ球菌のファージ型については1960年前半ではファージ型80/81、また80/81を溶菌域に含む菌が多かつたが、後半では型別不能群が増加している。

2) 肺化膿症の臨床

とくにブドウ球菌による症例には、肺気胸の合併が高率で、年令的にも幼若児に多い。幼若年令症例では入院は発熱を欠くものもある。胸部レ線所見では多彩であるが、膿瘍像膿気胸像、Pneumatoceleらがみられる。Pneumatoceleは入院後出現するものが多い。

とくにグラム陰性桿菌による症例には基礎疾患ないし合併症の存在が要因となる傾向があり、病期も長期にわたる例が多い。ブドウ球菌症例では先行化膿性疾患の存在も重要で、ファージ型別によつてその関連を明らかにした成績を述べ、免疫抑制剤と本症発症の関係にも触れた。

3) 肺化膿症の治療

本症に対しては内科的ならびに外科的療法が行なわれる。前者に関しては薬剤治療の現況を述べ、外科的療法としては、穿刺、closed-thoracotomy、opened-thoracotomyが行なわれているが、内科的治療の限界、外科的療法の時期等、治療の問題点にふれた。

小林 裕 (天理よろづ相談所病院小児科)

西村博士は小児肺化膿症について現在ではもつとも多くの症例をもち、しかもその1例1例を実にきめ細かに観察しておられる。肺化膿症は減少してきてはいるものの、いつたん発症し取扱いが適切でない、小児の発育に悪影響を及ぼす難病である。とくにお話しにあつたように化学療法及び難いグラム陰性桿菌によるものが増加していることは憂慮に耐えない。この時に当り豊富なご経験とご研究の成果を、しかも基礎臨床両面から体系づけてお話し頂いたことは、われわれ治療にたずさわるものとして誠に有益であつた。会員一同に代つてお礼申し上げる。

特別講演 2

化学療法の問題点

河盛 勇 造

国立京北病院

1. 呼吸器感染症の起炎菌決定

昭和 38 年熊本大学第一内科における肺化膿症の喀痰中細菌の培養成績から、肺炎球菌についてはその集落数の多少にかかわらず、呼吸器感染症の起炎菌としての意義を考えるべきことを強調したが、その後 CROFTON, BARRETT-CONNOR, SPENCER らの論文に述べられているように、化学療法剤が与えられた後の喀痰では、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌の培養証明が甚だ困難となるので、呼吸器感染症の起炎菌決定に際しては、喀痰採取を化学療法開始前に行なうことが最大の必要事項と考えねばならない。

またこのように、わずか1回の抗生物質投与によつても培養され難くなる肺炎球菌が、何故に現在でも呼吸器感染症に主要な役割を果すかについて、Microbial persistence の関与が考えられ、この現象の機作解明が今後重要な課題となることが考えられる。

2. 化学療法剤の投与方法について

KRÜGER-THIEMER の経口投与による維持量決定の薬動力学方程式を用い、RFP の投与量および投与間隔と、最低血清中濃度の関係を計算した。その結果、体重 50 kg の患者に最低血清中濃度 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を維持させるに必要な RFP 1 回投与量は、24 時間間隔の場合約 1 g であるのに対し、12 時間間隔では約 0.1 g、8 時間間隔では 33 mg で足りることになり、また 450 mg 1 日 1 回投与で得られる最低血中濃度は 0.045 $\mu\text{g/ml}$ であるが、1 回 150 mg 1 日 2 回投与では 0.18 $\mu\text{g/ml}$ 、1 日 3 回投与では 0.5 $\mu\text{g/ml}$ が保たれ得る結果を得た。この計算値は 2 例の肺結核患者について実測した値と、よく一致していた。

この成績から、RFP を入院患者に投与することの多いわが国では、450 mg 1 日 1 回投与だけでなく、150 mg 8 時間毎または 12 時間間隔投与も検討される価値があると考えられる。

3. 抗生物質投与による耐性菌院内感染

グラスゴウの病院において PRICE らが経験した、アンピシリンを多用する病棟に発生した *Klebsiella* 感染症多発の報告に関連して、広域抗生物質による院内細菌の交代現象、ならびに、それにより集団発生した呼吸器・尿路の感染の発症機転、さらにこれらが抗生物質の使用禁止によつて終熄した事実について、疑問点を考察した。

このような事態発生を防止するよう、臨床医が留意すると共に、抗生物質が細菌の増殖、毒力に及ぼす作用および個体の防衛機構に与える影響について、基礎学者の解明を要望した。

山本 俊 平 (座長)

わかり易く、医師が注意すべき点をまとめて、御指導下され、感謝にたえない。講演全体が化学療法剤をとり扱う医師に必要なことは勿論であるが、化学療法の使用法および量の問題、院内感染の成因についての示唆、入院患者から採取した菌をもつて耐性を云々するについては慎重を要する等教えられるところが大であつた。会員の名によつて御礼を申し上げる。

会長講演

小児化膿性髄膜炎の治療

小 林 裕

天理よろづ相談所病院小児科

1951 年以降の京大小児科総入院患児数に対する化膿性髄膜炎の頻度は 0.64% で、年次別には 1966 年以降減少の傾向がみられるが、全治率は約 70% にすぎず、経年的に好転の兆はみられなかつた。

本症の治療としては、対症療法もちろん必要ではあるが、その根幹をなすのは化学療法である。本症は自然治癒の少ない重篤な疾患であつて、入院後 24 時間以内の死亡が多いばかりでなく、治療開始の遅れは後遺症の発生率を高めるから、化学療法の適否と開始時期が患児の一生を左右するといつても過言ではない。今回はわれわれのささやかな経験をもとに、内外諸文献を比較考按し、以下の諸点について述べた。

1) 本症の起炎菌は、新生児期では腸内細菌が主力を占め、それに緑膿菌、レンサ球菌、ブドウ球菌が加わるのに対して、それ以後ではインフルエンザ菌、肺炎球菌、髄膜炎菌が多い。ただし、わが国の諸報告では米国

よりインフルエンザ菌が低率でブ菌などもみられることは注意を要するが、新生児では、抗菌剤の選択に関して、菌の耐性獲得現況に対する考慮がより必要なことを示すものである。なお、文献上菌検出不成功例の比率は9.5~26.3%であった。

2) 本症の治療において、抗菌剤の髄液中濃度のもつ意義はまだ充分には明らかでないが、血中濃度とともに髄液中濃度が高いほうがすぐれていることはほぼ認められているといえよう。したがって髄液中への移行の良否は抗菌剤選択の際の1資料となる。血中濃度と対比しての移行率から諸文献を整理し、われわれのCEZの成績と比較すると、本症の治療に有力とされる抗菌剤のうちでは、CPがとびぬけてよく、以下ABPC>CER>CEZ>DMPPC>PCG>CET>KM, GM>PL, CLの順となり、一般に静注時のほうが高い。またピークはほぼ2時間にあり、血中濃度より遙かに持続が長いと考えられる。しかし、移行のよいばあいでも制約はあり、起炎菌が腸内細菌のように抗菌剤のMICが高いときには、とくに移行の減少する回復期において、そのMICを越えることはなかなか困難で、髄腔内注入を要することもある。

3) 本症は診断と同時に化学療法を開始し起炎菌種と耐性および臨床経過によって、必要に応じて修正せねばならないが、その最初の出発点において選択される抗菌剤は、殺菌的で、抗菌域中に起炎菌となる可能性の多い菌種をなるべく広く含み、耐性菌株が少なく、髄液中移行がすぐれ、しかも大量長期投与に耐えるものでなければならない。

われわれのCEZの成績から、大量投与によればフェロスポリンもまたABPCにほぼ劣らないと思われるので、以上の諸点を考慮すると、現時点では、最初新生児期ではCEZ、それ以後ではABPCで出発するのが適当で、大量静注が望ましいと考えられる。

〔追加〕 岸本圭司(松戸市立病院小児科)

われわれの経験した過去2年間の化膿性髄膜炎は15例であり、インフルエンザ菌5例、肺炎双球菌5例である。日本においてはインフルエンザ菌性髄膜炎が少ないということはいえないと思われる。

永井秀夫(座長)

ある疾患の発生頻度というためには、その地域(日本)の全体調査によることが望ましいのはいうまでもないが、それがなされないとすると、結局、手許で集積された症例中での頻度でものをいうことになる。とすると、症例の集まり方によつて、追加のような向でもあろうし、また会長の報告のようでもあろう。他に意見がなければ、会長に一言お礼を申したいと思う。近年化膿性髄

膜炎は大変減少している。まことに結構なことではあるが、日常接しないとする、それだけ不案内になり、もしもぶつかったときは、診療にもずいぶんまごつくことになる。会長は長年髄膜炎の研究をしてこられたので、その経験を聞きたいという要望が多かったように聞いている。その要望にこたえて、貴重な経験をとりまとめられた。ことに、最新の治療については、配布された別刷でもみられるように、内外多数の文献の上に立つて、詳細に検討したいくつかの知見をただいま承わつた。というわけで、この講演はわれわれを裨益するところがたいへん多かつたと思う。参加者に代つて厚くお礼を申し上げる。

シンポジウム 1

感染防禦能と化学療法

司会 柴田清人
名市大第1外科
藤本安男
関西医大第1内科

はじめに(司会者)

感染症の治療における抗生物質の効果は、いまさら多言を要しない。しかし常に忘れてはならないことは、生体のもつている特異的あるいは非特異的な感染防禦能の重要さである。

今回の感染防禦能と化学療法について、基礎、臨床の各方面から、主として化学療法による感染防禦能の変化の有無、あるいは感染防禦能異常時と化学療法について発表していただくが、問題が広汎多岐にわたるので、限られた時間内に各演者の方に充分意を尽していただくことが出来ないのではないかとおそれている。

しかしこのテーマは極めて重要な問題であり、今後も充分解明する必要があるが、今回のシンポジウムですべてが解明されることが困難なことは当初から予想される所であり、将来この方面の研究のいとぐちとなればと考えている。

a. 概説(1)

白井朋包
広島大小児科

Bruton型やSwiss型無ガンマグロブリン血症をはじめ最近20年間になされた多くの先天性免疫不全症候群の発見は、生体の感染防禦能の主体が液性および細胞性免疫から成る特異性免疫にあることを再認識させると同時に、これら症候群に発症する感染症対策に化学療法が

ほとんど無力に近いことを明らかにした。いつぼう、ある種の細菌を正常に貪食するが、細胞内で殺菌し得ない遺伝性易感染性疾患である慢性肉芽腫症の登場は、生体が生れながら保有している貪食細胞の殺菌過程が如何に複雑多岐にわたるかを示すと共に、貪食細胞の殺菌過程につながる Chemotaxis や Opsonins 欠陥による反復難治性感染症の発見を誘発し、いわゆる先天性免疫不全症候群に新しい展開がもたらされつつある現状である。

今回は、いわゆる非特異性感染防御能を中心にその欠陥による疾患、および諸種薬剤のこれら非特異性防御因子におよぼす影響などについて概説し、感染症治療に際し種々の新しい配慮を要することを提示した。

a. 概 説 (2)

岸 本 進
大阪大学第3内科

宿主の感染に対する防御能は非特異的防御能と特異的防御能すなわち免疫に2大別される。前者は貪菌現象を中心とした防御能で下等動物にもみとめられる防御能であるが人でも基本的防御能である。免疫は脊椎動物以上にみとめられる防御能であり Stem cells が胸腺に播種され、そこでさらに分化がすみ末梢リンパ組織に分布する。この細胞は T cells と呼ばれ細胞性免疫に関与する。たほう、胸腺の影響をうけずに発達するリンパ球は B cells と呼ばれ体液性抗体を産生する。このような免疫臓器は胎生期から生後間もない時期に完成するが、その分化過程が障害されると先天性免疫不全症候群となる。B cells 系の不全では化膿菌感染症が、T cells 系不全では真菌、ウイルス、結核などの細胞内増殖をおこす感染症に対して極めて抵抗性が減弱する。しかし日常の臨床で遭遇する反復感染症や opportunistic infection などでは続発性免疫不全の場合が多い。その要因として加齢をあげることができる。C57 BL マウスを用いた動物実験の成績では加齢によつて T、および B cells の機能は著明に減弱することを明らかにした。とくに注意を要するのは医原性免疫不全であり免疫抑制剤、抗ガン剤、ステロイドなどは免疫不全をおこすことはよく知られているが、感染症の治療に用いる抗菌性抗生剤、とくに TC, CP, Aminoglycoside 系では抗体産を抑制し、免疫の成立を障害し感染を遷延、再発する場合がある。我々は Rifampicin も高濃度では体液性、細胞性免疫を抑制することをみとめている。従がつて感染症の治療に際して抗菌性抗生剤といえども長期にわたつて使用する場合には、宿主の免疫機能に及ぼす影響について慎重でなければならない。

b. 基 礎 (1)

橋 本 一 男
慶応大学微生物

皮膚、粘膜面のいわゆる正常細菌叢の存在意義の1つに、感染との戦の最前線における感染防御という役割が考えられる。われわれの教室は、古くから、腸内細菌叢が腸管感染の防御において果す役割の具現化と、その機序の解明に取り組んできた。いつぼう、化学療法が、その目的としない細菌叢の攪乱をも引き起し、それを通じて感染防御に相反する条件を作り出す可能性が当然考えられる。そこで、腸内細菌叢と、いわゆる病原菌との *in vivo* における拮抗現象と、その機序を追究するために、抗生物質を投与した通常のマウス、および細菌叢の全くない無菌マウスに特定の菌を定着させた人工菌叢を持ったマウスというような単純化した系を用いて行なつた感染実験の成績を紹介する。まず、通常のマウスに抗生物質をあらかじめ与えて、腸内細菌叢を攪乱しておく、腸炎菌の経口投与による実験チフス症の死亡率が増加する。この抗生物質の作用は、ひき続いた腸球菌または大腸菌の投与によつて打ち消される。無菌動物では腸炎菌の経口投与による死亡率は高いが、人工的に1種類または複数の菌種（いずれも正常細菌叢の構成員）をあらかじめ定着させておくと、死亡率が減少する。これらの成績は常在菌が腸炎菌経口感染に防御的に働いたことを示す。赤痢菌や *Candida* の経口感染においても同様な現象が見られる。別の実験では、赤痢菌やコレラ菌を単独に無菌動物に定着させ（発病はしない）、その後他の常在菌を与えて、これらの排除の様相を観察し、腸球菌と大腸菌の組合せが赤痢菌を、腸球菌、大腸菌とさらに *Clostridium* または *Bacteroides* の組合せがコレラ菌を徐々に排除する成績を得た。この排除の機序として、Berberin の実験から胆汁酸の関与を、また Cyclophosphamide の実験から、被排除菌に対する局所 IgA 抗体の関与を示唆する成績を得て、細菌叢とこれらの「病原菌」との関係が、単なる菌対菌の拮抗ではなく、菌が modify した生体側の factor が複雑に関与する現象であることを考察した。

b. 基 礎 (2)

中 沢 昭 三
京都薬大微生物

モルモットの腹腔内マクロファージ（以下 Mφ と略）によるブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌の貪菌現象を位相差顕微鏡下で観察すると、ブドウ球菌の場合 Mφ は容易

にブドウ球菌を包むようにして食胞内に取り込む。ブドウ球菌は食胞内でなかなか溶菌されず、核の周辺に集められたブドウ球菌はここでだんだんに溶菌され、細胞壁だけの残骸が増えてくる。大腸菌では、大腸菌を包んだ食胞が核に向って移動する間に菌体密度が薄くなり、核の周辺に到着するやすぐに溶菌する。緑膿菌の場合、Mφの運動性が培養時間の経過とともに鈍くなりMφは緑膿菌をなかなか捕捉することができず、しかも捕捉すると多くのMφが崩壊していく。

次に細胞壁に第1作用点を有するペニシリン、セファロスポリン系抗生物質の抗菌作用により増殖されたこれらの細菌がどんな様子でMφに食菌されて行くのかという点について観察したところ、ブドウ球菌では食胞内に取込まれるとすぐ食胞内でひじょうに速やかに溶菌される。いつぼう、大腸菌や緑膿菌では著しく伸長化したこれらの細菌が容易に捕捉されMφ内で溶菌していく。なお伸長化した緑膿菌によるMφの崩壊は正常菌の場合とくらべて著しく少なかった。以上の観察をさらにギムザ染色によるMφ内の菌数を測定するとともにトリパンブルー染色によりMφの生死を定量化した。好中球についても行なった。近年ペニシリン、セファロスポリン系抗生物質の大量投与による化学療法が行なわれているが、Mφの食菌現象に及ぼす大量投与の影響を検討した。SB-PCでMφを1時間前処理したとき、ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌ともに、0.2, 2, 20 mcg/mlの濃度でMφの食菌能は亢進された。CPでは、0.2 mcg/mlの低濃度ですでに食菌能は低下した。ブドウ球菌に関して、薬剤を同時投与したとき、SB-PC, CP共に、Mφを前処理したときと同じような結果を得た。

c. 内科領域 (1)

免疫抑制因子の感染防禦能に及ぼす影響

河野 通 昭
徳島大学第3内科

抗癌剤あるいは免疫抑制剤投与時の感染症は宿主の感染防禦能の低下に基づくといわれており、いわゆる opportunistic infection が臨床上経験される。このような2次的免疫不全といわれる状態での感染症の誘発には、疾病による要因と治療による要因の2つが挙げられるが、後者の要因が強く感染防禦能の低下に関係していると考えられる。この感染の機序の解析のために、特異的免疫能、非特異的免疫能におよぼす Cyclophosphamide (CY), Azathioprine (Az), Prednisolone (Pred) 等の影響をマウスを用いて検討したところ、CYはPFCでみたB cell系を障害する程度が強く、Azは主として

T cell系を(SRFCでみると)障害している。PredはT cell系, B cell系への障害は300 mg/kgの投与では見られないが、全脾細胞数の減少を示す。またCY投与の脾細胞はPHAに反応する細胞数の減少が見られ、特異的免疫能はこれらの薬剤で何らかの障害を受けていることを示している。いつぼう、非特異的感染防禦能への影響を好中球の myeloperoxidase (MPO) 活性で検討すると、腫瘍性疾患でのMPO活性は多核白血球あたりで軽度の低下が見られるが、抗癌剤やステロイドの影響が強い。またRatにCY, CP (chloramphenicol), Predを投与するとMPO活性の低下が見られるが、末梢白血球数は減少しており宿主全体として血液量にもとづくMPO活性は著明に低下していることになる。

また2次的免疫不全では肺感染症が多く経験されるが、Ratの肺胞マクロファージの機能を見ると、食菌能、殺菌能ともにCY投与による影響は見られない。しかし *Candida albicans* に対する Pulmonary clearance は著明に抑制されており、これは肺全体のマクロファージ数の減少にもとづくことが明らかとなつた。このような結果を総合すると、質的なものよりも量的な一白血球、肺胞マクロファージの一減少が2次的免疫不全での感染症の誘発の主要な因子と考えられる。

c. 内科領域 (2)

志 摩 清
熊本大学第1内科

一般に化学療法を行なうに際して、Host-parasite relationshipを考慮する必要があることは、従来から言われている。事実、抗癌剤などは薬剤自体が、宿主に大きな障害を与えていることは日常経験しているところであり、我々も動物実験において各種抗癌剤が、細胞、液性免疫系の両面を甚しく低下させる作用のあることを認めている。このことは、細菌化学療法剤についてもまたとうぜん存在するものと考え、まず、ハートレー系モルモットを用い、BCG接種および卵白アルブミン処置により免疫系への影響を見たところ、蛋白合成阻止作用を有するCP, MNCにその作用が強く存在していることを知つた。

次に、実際細菌感染において、その占める影響の程度は少ないにしても、細菌化学療法剤が個体に与える影響が如何なるものかについて、検討を試みた。すなわちd-d系マウスを用い、10日間抗生物質を作用させた後、7日のwash out期間を置き、*St. aureus* B-14を尾静脈から $2 \times 10^6/0.2$ mlをchallengeし、7日後における、腎組織中の *St. aureus* B-14のrecoveryを見た

ころ、CP, KM, MNC でその recovery が多く、CER, PC-G においても若干その傾向が認められた。CP, KM, MNC は共に蛋白合成阻止作用を有し、免疫系に対し、抑制作用を示し、このことは前述の実験からも認めており、おそらくこの影響のために、個体の免疫能低下により、感染防御低下を来したこともその原因の1つと考えられる。さらに検討中である。次にこれら薬剤が細菌に対する effector cell としての PMN, Macrophage (MN) の lysosomal enzyme に与える影響について検討を行なった。マウスに薬剤を7日間投与し、腹腔 MN の lysosomal enzyme である β -galactosidase 活性を見たところ、対照に比し、CP, MNC では活性の高いものが少ない傾向を認めた。

以上こういう細菌化学療法剤もまた免疫抑制作用を有するものもあり、effector cell の酵素活性低下の作用も認められる傾向にあり、我々はその使用に際しこの点も考慮に入れ慎重を期すべき問題ではないかと考え、さらに検討を加えて行きたいと考えている。

d. 外科領域 (1)

閉塞性黄疸に合併したグラム陰性桿菌感染症に対する化学療法について

石井 哲也
広島大学第1外科

外科临床上、GNB とくに *Pseudomonas* 感染症は増加の傾向にあるが、その発症には宿主の感染防御能の低下が、大きな因子となることが推測されている。我々は教室における、*Pseudomonas* 感染症例の検討から、幼小児、老人、および悪性腫瘍、閉塞性黄疸患者に発症することが多いこと、さらに、A/G 比の低下、肝機能低下、とくに高ビリ血症を基盤にもつもの、Steroid 剤を投与されたものに重篤となることが多いことを明らかにした。

抗生剤の長期投与は直接重症への進展に関与しないという結果が得られたが、症例の細菌学的検討から、選択淘汰に基づく、supra-infection の要因となり得ることが示唆されておる。

そこで、外科临床上、しばしば遭遇する閉塞性黄疸時の感染防御能の低下は、どのような機構に起因するか、その時の化学療法は如何に行なうべきかを検討する目的で動物実験を行なった。

その結果、閉塞性黄疸家兎は、*Pseudomonas* 10^8 個/ml 菌液注入により、対象にくらべ、有意差をもつて早期に敗血症死すること、ならびに肝機能障害を始めとして、白血球 NBT 還元能、細胞内皮系機能の障害を来た

して、感染防御能の低下を招くものと推測された。

また、CB-PC, AB-PC の投与実験を行なったが、この結果、上記の諸機能を障害をもたらすような抗生剤は有効でなく、これらの機能を賦活し、support する方法を併用すべきであると結論した。

次に閉塞性黄疸時の胆汁内細菌の検索から、胆汁中の lysozyme の増量は、細菌感染の結果と考えられ、GNB の増殖は、2次胆汁酸 Deoxycholic acid の減少に基づくと推測された。そこで腸管内細菌叢の攪乱を来たすような化学療法は、このような現象をいつそう助長するので、避けなければならないことを強調した。

d. 外科領域 (2)

藤井 修 照
名古屋市大第1外科

外科手術の進歩は術後感染の減少によるどころ大である。しかし侵襲の大きな手術後、肺炎、腹膜炎、敗血症、胆道感染など極めて難治性の感染症がみられ、これらは小児、高齢者に多いが、対策が急がれる問題である。感染症に対する化学療法の失敗が、この難治性および予後不良と関連することも否定できない。すなわち、手術侵襲あるいは化学療法すら感染の機会を作ると同時に、個体の状態または治療方法によつては感染に対する防御能を低下させることになる。

緑膿菌感染家兎における各種の実験により、感染初期に網内系機能の低下があらゆる場合に認められ、これは放射線照射、手術侵襲におけると類似する。

臨床での重症緑膿菌感染症例の検討により緑膿菌と肺炎桿菌との混合感染例は極めて予後が悪いが、肺炎桿菌荚膜多糖質 (CPS) と各種の弱毒グラム陰性桿菌とを動物に接種すると、単独では認められない強い毒性が出現し、緑膿菌の場合が最も強い。この CPS 量の感作により最も高い免疫が成立し、強毒緑膿菌の攻撃に耐過すると推定される。

すなわち、感染、手術、放射線療法などが契機となり、宿主の防御機能は短い不応期を経て6~12時間後下降期に至り、以後回復、亢進という4期の経過が考えられる。

化学療法剤の中でも蛋白合成阻害を作用機作とする薬剤のこの下降期での使用は慎重であるべきであり、感染初期にはむしろ細胞壁障害系の抗生剤の選択が合理的である。また化学療法における γ -globulin の併用は細胞代謝に関係なく、防御能を低下させない点極めて合理的である。

d. 外科領域 (3)

河田 幸道
岐阜大学泌尿器科

生体の感染防御機構の中で、比較的容易にその機能を測定し得るものとして、液体性因子であるヒト血清殺菌能と、細胞性因子である白血球消化機能 (NBT test による) とをとりあげ、これらにおよぼす化学療法の影響を検討した。

まず、ヒト血清殺菌能は、化学療法剤の普通量投与では、DOTC または ABPC 投与例において低下する傾向が認められ、さらに CBPC, SBPC, CET などの大量投与や制癌剤、抗結核剤の投与によつても低下する症例が見られた。

このうち、DOTC による血清殺菌能の低下は試験管内でも証明され、また $MgCl_2$ の添加により正常に復したが、DOTC 以外の薬剤では $MgCl_2$ 添加による回復は認められなかった。

このような血清殺菌能の低下が具体的に生体にとつてどのような不利益をもたらすかについては、今後検討の必要があるが、すくなくとも化学療法剤の選択、使用にあつては生体の感染防御能を低下させないような配慮をもなすべきであると考えられる。

次に NBT test については、いまだ症例も少なくはつきりとした結論は出し得ないが、化学療法剤の投与により白血球の機能低下を来たした症例は今のところ認められていない。本法は、感染存在の 1 指標となり得ることから、化学療法剤の効果または治癒の判定に応用することは可能と考えられる。

討 論

藤本 安男 (関西医大第 1 内科, 司会者)

感染防御能に関する系は多く、1つの系で云々することは妥当ではないかもしれないが、スピーカーの方々もつとも多くとりあげられた食菌能について、まず討論願いたい。

螺良 英郎 (徳島大第 3 内科)

β -Galactosidase をマクロファージの活性の indicator とされているが、食菌、残菌との関係はどうか。

志摩 清 (熊本大第 1 内科)

β -Galactosidase は安定した酵素であること、また結核の場合他の酵素と平行して活性が動くことから本酵素をとりあげた。したがつて本酵素はマクロファージの結核菌殺菌の indicator にはなると考えられるが、他の一般細菌については確答できない。

螺良 英郎

全般的に食菌、殺菌に関する phagocytic cell の enzyme marker には何かよいものはないか。

白井 朋包 (広島大小児科)

Lysosomal enzyme は近年ますます多くなりつつあるが、これらと食菌との関係についての詳細は、結論的には、充分わかっているとはいえない。それで、これ 1つをとりあげればよいというものはないのではないか。また一般的に生体の感染防御能は、1つの系が抑制されると他の系が亢進し、全体としてバランスをとる関係にあると考える。

白井 朋包

生体防御能、ことに血清殺菌能について、私は以前研究していたが、プロバジンなどをとりあげ結局は当時泥沼におちいつたことを経験している。河田氏の血清殺菌能は、たいへん興味深く思うが、その本体は何だと想像されているか。

河田 幸道 (岐阜大泌尿器科)

これについては、今のところは全く不明というより仕方がないと思う。

柴田 清人 (名古屋市大第 1 外科, 司会者)

抵抗力低下状態の患者に感染が起こりやすいことは日常よく経験する。藤井の発表のとおり、*Pseudomonas* と *Klebsiella* の混合感染症例はとくに予後が悪い。このような状況では、石井氏発表のように、RES 系機能低下、食菌能の低下があるが、これに対して具体的な対策はどう考えられるか。

石井 哲也 (広島大第 1 外科)

γ -Globulin の併用投与以外に特別な手段をもたない。 γ -Globulin の併用で著効をみた例を経験している。

藤井 修照 (名古屋市大第 1 外科)

感染防御能が低下していると考えられる小児外科や老人の外科診療で、 γ -globulin の併用でよい結果を経験しているが、その機序の詳細については充分にはわからない。

柴田 清人

γ -Globulin の併用等の問題については今後も検討をお願いしたい。

白血球と感染防禦について、白血球の量(数)も質(機能)も大切と思われるが、この問題について河野氏の御意見は。

河野 通昭 (徳島大第 3 内科)

私の実験 (Cyclophosphamide 投与) に限ると、量的な影響が強く出ている。臨床的には抗癌剤、副腎皮質ステロイド剤の投与で MPO (Myeloperoxidase) 活性の低下している例がある。

中沢 昭三 (京都薬大微生物)

私どもの発表のとおり、Sulbenicillin などの Penicillin 系薬剤そのものが白血球やマクロファージの食菌能を著明に亢進する事実はどうに考えればよいか。

臼井朋包

小さな Peptide と接触するだけで食菌能亢進の報告もあり、その機序は簡単でないようであるが、Penicillin 系の薬剤が細菌の cell membrane や cell wall に影響すると analogous な影響を白血球やマクロファージのほうにも及ぼすためではないかと想像される。

柴田清人(司会者まとめ)

以上、基礎、臨床の両面から、9人のスピーカーのお話をうけたまわつたが、前にも申したように、感染症治療における個体の防禦能強化の重要性がますます痛感された。しかしこの問題は幅も広さも深さもたいへん大きいものであつて、今後の研究発展にまつところ多大なものがあると考えられる。さし当り今日具体的にどうしたらよいかという問題については、まだ臨床的にはなかなか手がかりが掴めないのが現状であると思う。しかし本日の話にもあつたように、グラム陰性桿菌莢膜多糖体を用いた免疫療法の話、 γ -globulin の検討、その他われわれが併用する抗生物質の種類、量、投与時期、期間の問題等について、研究のいとぐちになるようなテーマが多あつたと確信する。われわれも感染症の治療に当つて、抗生物質一辺倒という殻を破つて、この防禦能強化を一面の楯としてこれを打ち立てて、今後問題である難治性感染症治療の壁にぶつかつて行かなければならないと考える次第である。本日は諸先生には短時間にいろいろ唆に富んだ問題を要領よくまとめて頂いて司会者として心からお礼を申し上げる。

シンポジウム 2

悪性腫瘍の化学療法の問題点

司会 芝 茂

阪大徹研外科

酒井 克治

大阪市大第2外科

司会者のことば

感染症を薬剤で治療するのと同じように、悪性腫瘍細胞を化学療法剤によつて特異的に破壊しようとして、ここ30数年来、多くの研究者が制癌化学療法剤の開発、改良につとめ数多くの制癌剤が発表されて来た。そのいずれをとつても、実験動物の移植癌に対してはこれを根治させるほど強力であるが、ヒトの悪性腫瘍にもちいてみると、毒作用だけがあらわれ、これが宿主の生命をおびやかすこともすくなくない。したがつて臨床医家の制

癌剤に対する評価はまちまちで、ことにその投与方法に関してはなお統一した見解がみられない。このシンポジウムでは、個々の症例に制癌剤を選ぶ場合の目安となる制癌剤感受性検査の現状、さらに進行癌、白血病に対する制癌剤投与方法の選択、また手術に併用される補助的制癌化学療法の評価というテーマをとりあげたが、これらの主題はいずれも今日、癌化学療法を行なうなかで、なお異論の多い問題の1つである。

宿主、悪性腫瘍、薬剤という3つの場のなかで、制癌剤の効果を充分發揮させるためにはどのような制癌剤をえらび、どのように投与するがよいか、また adjuvant chemotherapy は果して有効なのか、またその方法は、など今日行きづまりをみせている癌の化学療法のむずかしさを提示し、原点にかえつて討論したいと考えている。このシンポジウムは結論なしの問題提起で終るかもしれないが、各演者はそれぞれのエキスパートであり活発な討論のあることを期待している。

a. 適応制癌剤の検索法—主として INAS 法について

東 弘

大阪大学第2外科

癌化学療法の成績を向上させるためには、腫瘍にとつて感受性が高く、宿主には副作用の少ない制癌剤を選択して投与することが必要である。わたくしどもは、現在使用されている制癌剤の多くが、その1次的作用点を核酸の合成系としていることから考えて、核酸の生合成に対する抑制効果を指標とする制癌剤感受性試験、すなわち、INAS (Inhibition of Nucleic Acid Synthesis) 法を開発し、Nitromin, MMC, 5-FU, Vinblastine sulfate, Actinomycin D, Bleomycin などの薬剤について、動物腫瘍を用いて基礎的検討を重ねたうえ、臨床応用を進めてきた。

方法の概略は下記のとおりである。手術材料から Stadie-Riggs のスライサーで厚さ約 500 μ の腫瘍組織切片を作製し、これを各種制癌剤とともに4時間 pre-incubate し、ついで、labeled precursor を添加してさらに1時間 incubate する。この際 medium としては20% 非働化牛血清添加 TC 199 を用いた。上記 incubation の後、取り出した腫瘍切片から DNA 分画を抽出し、その比放射活性を測定し、DNA 合成の抑制の程度を % of control として表わしている。種々の検討の結果、腫瘍がある薬剤に感受性と判定するには、対照の70% 以下の DNA 合成抑制が必要であるという成績を得ている。

いままでに感受性試験の成績と臨床効果とを対比でき

たものは延べ 72 例で、感受性と判定された薬剤が投与されて臨床的にも有効であったものは 55 例中 48 例、非感受性と判定された薬剤が投与され臨床的にも無効であったものは 17 例中 14 例であり、感受性試験の成績と臨床効果の程度とが一致したものは 72 例中 62 例 86.1% であった。これらの成績から本法は適応制癌剤の選択に極めて有力な方法と考えている。なお、この感受性試験の成績を疾患別にみると、悪性リンパ腫では Nitromin と Bleomycin に、胃癌では 5-FU に、また、乳癌では Nitromin に感受性の頻度が高く認められた。

a. 適応制癌剤の検索法——追加発言

近藤達平
名古屋大学第2外科

適応制癌剤とは腫瘍に有効で副作用のない薬剤と考えられるが、制癌剤が有効な場合に副作用が強いかわ弱いかということは異論の多い問題である。従がつて適応ある薬剤を選択するに当つては腫瘍に有効かつ宿主に影響の少ない薬剤を選択することが必要で、この意味で腫瘍に対する効果を予知し宿主に対する影響を予知するための感受性試験が治療成績をあげるために重要となる。また、これを制癌剤の tumor-host-relationship に及ぼす影響の面から考えれば薬剤効果は腫瘍に対する効果と宿主に対する影響との差であらわしうと思われ感受性試験の見地からこれを知ることできる。すなわち腫瘍の感受性ととも宿主に対する影響を知り副作用を予知することは総合的に腫瘍効果を知る上からも、また副作用なしに大量に薬剤を用いる意味からも無視することはできない。

現在各種の制癌剤感受性試験法が考案されているが、このばあい問題になることは第1に試験管における incubation time と薬剤濃度、第2に腫瘍間薬剤濃度、第3に薬剤の体内における代謝である。制癌剤のあるものは体内で代謝をうけてのち始めて作用するものがあり、体内で破壊されあるいは活性化されてのち効果を発揮する。すなわち、このようなものの唯一の正確な判定は患者自身でみる以外にはありえないのであり、この点から便宜上動物を用いて *in vivo* の判定を試みるか、あるいは薬剤の活性型をとり出してこれにより *in vitro* で判定する必要がある。

以上述べたような諸問題があるが、適応判定は特定患者の特定の腫瘍の特定の時点における感受性を示すものであり、これを正確に知るには各薬剤の kinetics と metabolism を知る必要がある。また、これがどの程度

確実に判定できるかを知るためには多くの施設の協力により多数症例につき統計的に検討する必要がある。

b. 制癌剤投与法の検討 (1)

I. 手術不能癌

田口鉄男
阪大微研外科

現在、我々が入手可能な制癌剤をもちいて、治療成績を向上させることは、もつとも緊急かつ重要な課題である。

制癌剤の効果増強をはかる方法としては以下のようなアプローチが考えられている。すなわち、制癌剤の側からは、適正な薬剤を選択すること、投与方法を工夫すること、他剤と併用すること、多剤併用を考えること、制癌剤の作用が増強するような場をつくることなどが試みられている。いつぼう、宿主の側からは、宿主の癌に対する抵抗性、免疫学的処置をとること、患者の栄養管理を考えること、副作用防止対策を考えること、感染予防の対策をとることなどが試みられている。

我々は外科領域における手術不能消化器癌に対して、強力に制癌効果を高め、速やかに寛解導入するために動脈内挿管投与方法を中心に行なつてきた。本法によつて 60% 前後の寛解導入率がえられている。動注療法においても制癌剤の薬理学的特性を考え、とくに時間依存性なのか濃度依存性なのかを考慮して、上手に組合せるのが抗癌性を高める方法である。

しかしながら、動注による効果は比較的寛解期間が短かいので、さらに寛解を強化し、あるいは維持するために多剤併用療法あるいは制癌剤の経口投与などが必要である。また宿主の抵抗性を増強させるために、栄養状態をよくするとともに、いわゆる“host mediate”の薬剤を併用することにしてはいる。さらに、感染防御ないしは早期治療を心がけている。

消化器癌を中心に考えるとき、MMC、5-FU、Adriamycin、Carbazylquinone が動注用薬剤として有用であり、多剤併用としては太田らの開発した MFC 療法が強力である。経口制癌剤としては、FT-207、5-FU ドライシロップが handy である。Host mediate としては PS-K (多糖体蛋白) が経口投与で宿主の細胞性免疫能低下を改善させる作用があるので併用治療として有用である。

b. 制癌剤投与法の検討 (2)

I. 手術不能癌——追加発言

太田和雄

愛知県がんセンター

癌の化学療法においては、癌細胞に選択的に作用するすぐれた制癌剤の開発が本質的に重要であることは論を待たない。しかし臨床家にあつては、既存の制癌剤を用いて、最大の効果を發揮するためには、如何なる用い方をしたら良いか、その投与法の検討が緊急を要する重要な研究課題である。ここにおいて我々は長年に亘つて、多種の制癌剤を組み合わせて用いる多剤併用療法の研究を行なつて来た。

その研究方法として、吉田肉腫および L 1210 マウス白血病を用いて、併用組み合わせの研究を行ない、単独投与にくらべ、併用することによつて効果の増強する組み合わせを探究した。これら実験的研究において、mitomycin C, endoxan, tespamin, toyomycin による 4 者併用 METT 療法は吉田肉腫において著明な相乗効果を示した。また L 1210 マウス白血病において、mitomycin C, 5-FU, cytosine arabinoside による 3 者併用 MFC 療法は単独薬剤の optimal dosis 使用時の効果に比し、著明な相乗効果を示した。Cytosine arabinoside は従来抗白血病剤としてはすぐれた効果を發揮して来たが、固型癌に対しては単独投与ではその効果は限られていた。我々は、L 1210 マウス白血病で得られたこの併用組み合わせによる相乗効果から、この MFC の組み合わせを人の固型癌に応用し、多数症の検討の結果、MFC 療法は腺癌系の癌、とくに胃腸の癌に対し著しい効果を發揮することが確認された。

しかしこの実験腫瘍を用いてさらにすぐれた併用療法を探究しようとして、数多くの期待の持てる併用組み合わせが検討されさらにこれらを臨床に応用しているが、いまだ MFC 療法に勝る併用療法は出現していない。次々と新制癌剤が登場して来るので、これらを併用組み合わせの中に組み入れて研究を進めている。

b. 制癌剤投与法の検討 (3)

II. 白血病

木村郁郎・喜多島康一

岡山大学平木内科

1) 急性白血病：その治療計画は一般に寛解導入→強化→維持→再導入療法の様式にしたがつて立てられる。このうちまず寛解導入に成功することが長期生存を得る

ため最も肝要とされ、そのために白血病細胞の薬剤感受性の多様性に鑑み、さらに SKIPPER の “Total Kill of Leukemic Cells” の治療理念に基づいて幾つかの強力な多剤併用療法が推奨されている。私達は本邦において開発された制癌性抗生物質 Neocarzinostatin (NCS) を初めてヒト急性白血病の寛解導入剤として使用し単独投与にて 14 例中 7 例 (50%) が完全寛解に達するという好成績を得たので NCS を中心とした多剤併用療法による至適投与法について検討した。現在までのところ “NVMP” 療法すなわち NCS : 2 mg × 4 日, Vincristin : 2 mg × 1 日, 6 MP-Riboside : 300 mg × 4 日, Predonisolone : 60~80 mg × 4 日を 1 コースとし、完全寛解に達しない場合は 3~4 日休養の後第 2, 第 3 コースを間歇的に繰返す方法により最も良好な成績を得ている。

2) 慢性白血病：急性白血病の治療法が戦後急速に進展し平均生存期間の著しい延長がみられるのに比し慢性骨髄性白血病の場合には画期的な進歩が認められていない。その主因は抗白血病剤投与後の早期急性転化例にあるとされている。この早期急転例をなるべく減少させるための抗白血病剤の投与法として、一般に微量療法によりごく緩徐に白血球数を減少させるような投与法が推奨される。薬剤の種類としては従来から Myleran, Mitomycin C, Vercyte などが用いられて来た。私達は近年 “Dibrommannitol” を 1 日 150 mg という少量用いて寛解導入をはかり、以後白血球数が 1~2 万に保たれるように維持療法を行なつた来たが、早期急転例 (1 年以内) を Myleran 微量療法よりさらに減少させ得るようである。いつばう “急転” をなるべく早期にかつ的確に診断し直ちに急性白血病としての早期治療に転換するための臨床的ならびに血液学的指標を設定し、これに基づいて抗白血病剤の選択、投与時期を決定している。

b. 制癌剤投与法の検討 (4)

II. 白血病——追加発言

白血病細胞減少曲線の解析について

正岡徹

大阪府立成人病センター

急性白血病治療中の白血病細胞減少曲線に式 $\log Z = k_1 t^2 + k_2 t + k_3$ があてはまることを見出した。この式から、白血病細胞の減少速度、減少に対する負の加速度、および減少停止時期と、その時の血中白血病細胞数を、血中で白血病細胞が認められなくなった時期にも推定できる。減少停止時期は薬剤変更の時期でもある。またこれらの数値は薬剤により異なり、薬剤の効果の一面を表現していると考えられる。例えば 838 で治療した 5 症例

の初期白血細胞減少速度は平均 -0.20369 、減少に対する負の加速度 0.012784 、減少停止時期 37.9 日であり、DAMP 療法のそれは、それぞれ、 -0.4956 、 0.07338 、 16.6 日であり、838 による白血細胞減少は当初緩慢だが長く持続し、DAMP 療法のそれは、当初急激であるが早期に停止するという両薬剤の性質を数的に把握することが可能である。これは次の薬剤の選択、および出血、感染予防の timing 等にも役立つことが多い。

上述の数式は好中球の減少曲線にも応用できる。急性白血病 13 例中 12 例において好中球の減少停止時期は白血細胞の減少停止時期とほぼ等しい値が得られた。白血病の治療では白血細胞をできるだけ減少させ、正常細胞をできるだけ障害しないことが理想ではあるが、減少期において、両細胞の差を拡大することは、減少停止時期がほぼ等しいことから、かなり限界があり、両者が増加して来る時期の増殖速度の差を利用することも必要と考える。そこで寛解導入療法として強力治療を行なった後、いつたん治療を中止し、正常細胞の回復を待つて強力治療をくり返すのが合理的な方法と考える。このような強力治療を 2~3 カ月毎にくり返す治療法による急性白血病 15 例の平均生存期間は 15.5 カ月で、完全寛解到達後通常の維持療法を行なった 10 例の平均生存期間 8.2 カ月に比してかなり生存期間の延長を認めている。

b. 制癌剤投与法の検討 (5)

III. 再発防止のための補助的的化学療法

前田 貞 邦

大阪市大第 2 内科

悪性腫瘍に対する最良の治療は、いうまでもなく根治的な切除療法であり、近年切除手術の領域が拡大され、徹底した根治手術が行なわれるようになった。しかし、悪性腫瘍の性格からみて、これまでの手術療法に真の意味の根治を期待することはできない。いつばう制癌剤の研究はいちじるしく進展し、数多くの制癌剤が臨床に応用されるに至ったが、しかも薬剤単独で癌を治癒させるほど強力なものはなく、また根治手術に併用される制癌剤の効果に疑問をもつ人がすくなくない。

われわれの教室では、悪性腫瘍を全身性疾患の 1 つとみなし、その手術にさいしては、つねに補助的制癌化学療法を併用して来た。

今回は、補助的制癌化学療法を併用された乳癌根治術後の再発および生存率を算出してみた。すなわち、昭和 32 年以降、初期の症例には Mitomycin C 2 mg または Endoxan 100 mg を術直後から連日静脈内にまた昭和

和 36 年以降の症例には Mitomycin C 6 mg を週 2 回、間歇的に静脈内へ、白血球数が $3,000$ 以下になるまで投与した。また、昭和 44 年以降の乳癌例に対しては、乳房切断中 Endoxan 10 mg/kg あるいは 5-FU 12 mg/kg を点滴静注、以後術後第 1、第 2 日の 2 日間にわたり同じ制癌剤を同量投与、さらに術後 1 カ月目からは Endoxan 1 日量 100 mg を 40 日間内服、2 カ月休薬するという内服療法をくりかえし行なっている。

これらの補助的制癌化学療法が行なわれた乳癌根治術後の 5 年生存率は、Stage I 90.2% 、Stage II 83.9% 、Stage III 52% となつた。なお、われわれの教室でこのような補助的制癌化学療法が行なわれなかつた症例はきわめてすくなく、したがって、これらの数値を他の施設の成績と対比して報告した。

b. 制癌剤投与法の検討 (6)

III. 再発防止のための補助的的化学療法——追加発言

中 里 博 昭

愛知県がんセンター

Adjuvant chemotherapy の目標は治癒切除後の再発防止、すなわち、患者の延命効果を達成することである。この問題については今日までに多数の研究者によつて検討されて来たが、未だ一定の成績が得られていない。これは①効果的な薬剤のないこと、②手術予後に関与する因子が複雑多岐にわたること、③症例数も少なく推計学的検討が不充分であつたことなどが原因と思われる。そこで私共は一定のプロトコールに従つて、一定期間内に多数の症例を集積することにより厳密な推計学的処理を行ない、予後に関与する背景因子の詳細な分析を試みて化学療法の効果の検討を行なつた。すなわち胃癌の治癒手術症例を対象とし、制癌剤としては日本で開発された Mitomycin C (MMC) を用い、投与方法は種々な方法を行なつたが、まず第 1 次方式として、芝・田口両博士が MMC 研究会において検討された MMC の週 2 回分割投与方法 (総量 40 mg)、いわゆる中等量静脈内間歇投与方法を追試の意味で行ない、次いで短期静脈内大量投与方法、および局所動脈内投与方法などを試みた。本研究は昭和 40 年以降厚生省の班研究として今永班長のもとに全国 18 施設の協力により、8 年間で約 $3,000$ におよぶ胃癌症例が集積されている。これまでの成績ならびに今後の問題点を要約すると、

① MMC 0.08 mg/kg を手術日から週 2 回、合計 10 回 (総量 40 mg/50 kg) を静脈内に投与した厚生省第 1 次方式では、Stage II において 6 年相対生存率で 26.9

%($P < 0.01$)の有意差が得られ、これは芝・田口博士が先に検討された成績とほぼ同一結果である。それに対して、術中・術直後の短期間内に大量の MMC を投与した第Ⅱ次あるいは第Ⅲ次方式では現在のところ期待しうる効果は得られていない。なかでも術中大量の MMC を肝・脾動脈に投与された第Ⅲ次方式では、動脈内注入と手術侵襲との合併による副作用と考えられる肝障害が認められた。

② 第Ⅳ次方式として厚Ⅰの追試と、新しく Adjuvant chemotherapy に薬剤併用を導入した MFC 療法とを計画し目下症例集積中である。

③ 生存曲線からみた Adjuvant chemotherapy の効果判定には、一定期間内に、一定の規約に従った多数の症例集積と、背景因子の選択および群間における相違などを考慮した厳密な統計処理が必要である。

④ こういう方法による効果判定の精度をより期待するためには、予後に関する諸要因として、さらに術後長期にわたる経過要因を考慮した正準判別分析法の導入が必要と考えられる。

討 論

酒井克治 (大阪市大第2外科, 司会者)

東先生、先ほどの講演の中で、言い残されたところを簡単にご追加下さい。

東 弘 (阪大第2外科)

治療中または休薬期間を経てのち、再増殖してきた腫瘍の制癌剤に対する感受性は、primary のものと異なっている場合があり、*in vitro* の test でもやはりこのような事実が裏書きされていたということが1つ。もう1つは、新鮮材料から組織のスライスを作るが、実際にはすこし時間がたつてから作らなければならぬ場合もあり、このような時間を経た材料についても検索したが、activity そのものは減少するが、制癌剤に対する感受性には全く変化がなかったということである。

近藤達平 (名大第2外科)

腫瘍に対する感受性だけでなく、Host に対する影響も重視する必要があると思う。芝先生のお話にもあったが、腫瘍は寄生体ではなく、宿主から発生して来たものであるから、制癌剤は Host に与える影響も強いので、その意味で先ほど腫瘍に対する影響と、Host に対する影響との差でこれを表わしたいと考え、試みとして effective value という言葉をもちいた。これはさらに検討せねばならぬが、ぜひ宿主のほうに対する影響も忘れずに考えてほしいと希望する。

酒井克治

東先生は骨髓細胞をもちいて制癌剤の宿主に対する影響を測定しているように文献で拝見したが、その成績を

簡単にのべていただきたい。

東 弘

骨髓細胞が制癌剤に感受性があるかどうかをしらべて、薬剤の副作用の指標としている。今日までにマイトマイシンの結果がえられているが、*in vitro* でみられるマイトマイシンの骨髓細胞に対する DNA 合成阻害と、マイトマイシンを臨床例に応用して出てくる白血球減少とは相関関係があることがわかった。他剤については検索中である。

酒井克治

近藤先生はエンドキサンのような transport form の制癌剤の感受性試験は *in vivo* 検索法のほうがよいといわれたが、東先生はこのような場合、ことにエンドキサンを対象とした場合、他のアルキル化剤で代用しているが。

東 弘

ナイトロミンが基礎実験として検索されているが、エンドキサンの感受性判定の場合には、その作用基がナイトロミンのものと同一であり、また、各種動物腫瘍の間でもエンドキサンとナイトロミンとに交叉耐性がみられていることから、ナイトロミンの成績を流用して差支えないと思われる。講演でも話したように、臨床では局所療法を除いてエンドキサンを使うことが多いが、その臨床効果とナイトロミンの *in vitro* の成績とが平行する。なお、近藤先生が紹介されたエンドキサンの active な誘導体 40487, 40497 がエンドキサンの *in vitro* の感受性をみるのにいいのではないかということで、私共の方法でも検索中である。

近藤達平

制癌剤の感受性を *in vivo* で判定するには難しい問題があり、正確にはその患者の体でみる他はないと思う。それを種々の方法で代用しようとして、例えばハムスター、卵などへの移植が試みられているが、これにはなかなかテクニックがあるので、薬剤の活性型が容易に得られれば、それをもちいればやりやすいと思う。シオノギに依頼して 487 (487 は第1次の活性化物質でひじょうに有望というので、さらに今後の検討を頼んでいる) とか、497, こういふもので検討して本当にパラレルにいけば、我々にとつて有難いと考えている。

酒井克治

癌研の桜井先生のお話によれば、同じアルキル化剤でも薬によつて作用の違うものがあると聞いたが、アルキル化剤だからといつて1つの薬で感受性があると判定してよいだろうか。

東 弘

先ほどお話ししたとおり、エンドキサンの感受性判定

にはナイトロミンの成績が流用できると考えるが、他の種々のアルキル化剤に全部通用するとは考えていない。

酒井克治

抗菌剤では薬剤耐性化が大きな問題の1つとなつているが、抗腫瘍剤を臨床上に応用しているなかで、感受性テストを繰返し、腫瘍細胞がその抗腫瘍剤に耐性を獲得したと思われるような成績をえた経験があるか。

近藤達平

古いデータだが、癌性腹膜炎の腹水細胞で時間を追つてしらべたところ、薬剤投与により抵抗性が出てきたが、投薬をやめるとすぐもとへ戻つたという経験がある。

東 弘

投薬中あるいは休薬後に増殖した細胞に耐性の成績の出ることがある。それに平行して他剤にも耐性になつていることもあり、また別の感受性のある薬剤がみつかるともある。

酒井克治

つぎに制癌剤投与法の検討に入る。

太田和雄(愛知県がんセンター)

多剤併用では副作用もまた増強されないかという問題がある。これは造血障害を来たす薬剤を併用すれば、とうぜん副作用もまた増強される。理想的な多剤併用は副作用の種類の異なる薬剤を併用し、副作用を最小限度に抑えて効果を増強させるようにすることである。MFC療法は確かに造血器障害も強い。これに対し正常細胞と癌細胞の細胞回転の差を利用して間歇投与を行なつて血液学的副作用を防いでいる。

正岡 徹(大阪府立成人病センター)

強力な化学療法にはまた強力な補助療法が必要である。白血球減少以前の腸内殺菌、無菌室および白血球輸血は、とくに有効と考える。

田口鉄男(阪大微研外科)

やはり化療は薬剤と腫瘍と Host の3つを考えてせねばならぬということにつきると思う。薬剤はその薬理学的特性をよく考えて使わないと角をためて牛を殺すことになると思うし、Host のほうではますますきめの細かい補助療法が必要にならう。また積極的には近い将来おそらく免疫学的ななんらかの処置が可能になると思うし、またそうしなければ、現在の化学療法を強力にやつて行くことは困難と思う。さらにわれわれがとくに動注をするのは外科の立場だからということもあるが、消化器では血管の分布からみて、動注などをしないと全身投与だけでは局所へある程度の濃度の薬剤をうまくもつて行くのが難しいこともあつて、やはり症例によつて薬剤、腫瘍、Host の3つを考えて、あの手この手を組合

わす以外に現在効果をあげるいい方法はないのではないかと考えている。感染防止には患者を isolate するのがもつとも好ましいが、経済的な問題もあり、固形癌ではそこまでやらなくてもよいのではないかと考えている。

芝 茂(阪大微研外科, 司会者)

免疫療法の問題だが、制癌剤の投与法の1つとして、免疫療法的に作用する薬剤を入れてはということであるが、ふつう感染症では起炎菌を100%倒さなくてもあとは自己のもつ防衛力(免疫能)で治すことが考えられるが、癌ではそれ自体が寄生体であるかどうかの問題があり、なおかつ制癌剤が免疫抑制的にはたらいっているのでもし制癌剤投与のさい、低下している免疫能を高める方法があれば効果があがると考えやすいと思う。最近これに関係あるものとして PSK という Host mediate のものが検討されているが、これについて近藤、田口両先生からなにか一言。

近藤達平

PSK の臨床効果はそれほどではないと考えるが、数例では例えば乳癌などでかなり有効な例もあり有望とも思う。しかしそれよりも Host の抵抗の面から考えて化療の障害をいかにして防ぐかというほうに重点をおくべきではなからうか。その意味で化療の時に Host の障害を PSK で防止する方向にもつて行けば有意義ではないかと思う。

田口鉄男

私どもの研究では、担癌生体の免疫監視機構などがひじょうに落ちてきているということもあり、とくに細胞性免疫が低下している。このことは動物実験でもきれいに証明される。また各種抗癌剤には免疫抑制的な作用があり、すくなくとも動物実験では PSK を前、同時、後に投与し、細胞性免疫能を遅延型皮膚反応、MIF などではしらべると、PSK 処理によりもとに戻っている。ただし正常動物に経口投与しても免疫は増強されないという確証をえている。さらに抗癌剤による細胞性免疫能の低下が抑制されて正常に近いところまで持つていけるというようなことから考えて Host にひじょうに有利な影響を与えるという確証をえているので、現在臨床的にも遅延型皮膚反応、リンパ球遊走阻止能などの面から検討中である。

酒井克治

昨日の浜島先生のお話のなかで、喉頭の扁平上皮癌患者が、プレオマイシン治療後死亡、剖検によれば病巣部に癌細胞は全くみつからなかつたということで、癌は治つたが、結局患者は死んだというお話があつた。こういう場合、宿主を守る側の治療としてかずかずの工夫がなされている。正岡先生のお話のように感染を予防するに

はどうすればよいかなど今後へのこされた大きな問題の1つと考えるが、ただ今の免疫療法などが今後大きくクローズアップされてくるものと思われる。このスライドはCancerに掲載されていたFISHMANの論文を引用したものであるが、*Pseudomonas bacteremia*が最近急増しており、治療法別あるいは治療薬剤別にその発生頻度をしらべてみると、癌化学療法をうけたものに高い頻度で緑膿菌血症が発生している。しかし、抗菌性抗生剤を投与されていたものなかに、さらに高い頻度で*Pseudomonas bacteremia*が発生している。抗菌性抗生剤を感染予防につかうことによつて逆に菌交代症、あるいは耐性菌の発生をうながし、かえつて緑膿菌感染をはやめることもありうるとされる。以上のこともふくめて、今後補助療法について考えていかねばならぬと思う。

最後に前田先生の報告では、乳癌に関しては補助的の化学療法が有効であろうと述べられたが、外国論文にも同様の報告がみられる。しかしその他の悪性腫瘍については、手術に併用される補助的の化学療法の有用性についてなお結論が出ていない。その理由の1つに、関連する要因が多岐にわたることがあげられると思うが、中里先生ご意見を。

中里 博昭 (愛知県がんセンター)

このスライドは厚生省1次方式(いわゆる間歇的投与法)と2次亜型(肝動脈内にマイトマイシンC 20mgをone shotで注入)の生存率曲線であるが、前者では3, 4年のところで投与群がすこしよいが、後者では逆に投与群が悪い。しかしすぐにそういう結論を出してよいのか。補助的の化学療法の効果は術後の生存曲線で判定する以外方法がないが、この場合生存曲線に影響するFactorについて検討してみると、前者では背景因子は投与群と対照群の間で均質であるので、差はすくなくともこの差は化学療法の効果と考えられるのに対して、後者では背景因子の分布が2群間で全く異なっており、すなわち手術の時点で投与群のほうが進行度の高いほうにかたよっている。それで当然投与群のほうが悪いという結果が出たと考えられる。したがって背景因子の十分な解析が必要であり、こういう分析法の導入も1つの試みではないかと思う。

酒井 克治

フロアからの質問をいただく。

江崎 柳節 (名市大第1外科)

薬剤の組織内濃度の問題について申し上げたい。感受性薬剤が決定しても、その薬剤が実際に癌組織に到達しないことがある。感性薬剤でも低濃度が到達するときは逆作用(stimulating effect)を発揮することも認められ

る。我々はこの到達性を補助する意味でproteaseを使用しているが、癌が進行すると薬剤の組織内到達が激減するので、それを助けるためにreduction surgeryを励行したい。

大 熨 泰 亮 (岡山大平木内科)

多剤併用化学療法の組合せについて、動物実験での効果と臨床における効果がMFCの場合よく一致しているが、多くの制癌剤の場合、動物と臨床における効果に解離が多い。多剤併用療法を企てる場合、動物実験でのscreeningをへて臨床応用を行なうべきか、あるいは概念的にその作用機作から直接臨床応用を行なつてかまわないかどうか、太田先生のご意見をうかがいたい。

太田 和雄

癌の化学療法剤のスクリーニングの根本問題にふれることで、現在の動物をもちいたスクリーニングの方法が良い方法かどうかということと結びつく問題だと思う。しかし私もはただ頭の中で考えるだけというだけでない何か根拠を得たいという立場でやっている。そしてその中から真に臨床においてすぐれた併用療法を探して行く立場をとつている。

大 熨 泰 亮

Time dependentなagentとconcentration dependentなagentがあるが、*in vitro*のscreeningの場合、画一的な方法で臨床効果との解離はみられなかつたか、東先生にうかがいたい。

東 弘

Time dependentのものでもより直接的な侵襲点は核酸合成阻害にあるから、薬剤の作用をcell numberの変化でみた場合、それがtime dependentであつたとしても、直接的な核酸合成阻害作用は、時間が限られているが私どもの方法で把握しうるのではないかと考えている。核酸合成阻害でみた結果が、time dependentの薬剤であるために、臨床の成績との間に解離が出てくるということは今までのところ認めていない。

芝 茂

では最後に白羽先生から一言。

白羽 弥右衛門 (大阪市大第2外科)

西日本支部会員のなかの専門研究者がつぎつぎに現在における制癌化学療法の問題点を原点にかえつて指摘され、その現況がよく示された。個人的な感想としては、1) 制癌剤の感受性検査については、腫瘍細胞の特定の機能検査によつて選択薬剤を決定することには慎重でなければならないこと、2) 生腫瘍細胞の機作別にみても、感受性の多様な腫瘍細胞に対してcytostatic effectを期待するには、多剤作用の必要があるだけな

く、免疫をひろく考慮に入れた総合的治療が必要であること、3) 今日までの有効制がん剤の開発とその使用方法研究の成果は、将来のがん化学療法ゆたかな展望を約束していること、などを強く感銘させられた。

芝 茂 (司会者, まとめ)

以上、本日は悪性腫瘍の化学療法の問題点として、適応制癌剤の検索法、制癌剤の投与方法、再発防止のための補助的化学療法の3点をとりあげ、シンポジウムを行なったところ、演者各位の永年に渉るご研究の成果をあますところなくお話しいただき、活潑な討論が行なわれた。

その結果は、この会に出席された皆様が、いまここで、お聞きいただいたとおりである。

最初にも申したように、このような問題は簡単に結論の出るものではないが、本日はそうとう掘り下げたところまでお話し合いしていただけたものと思う。

皆様のお蔭をもって、司会をおおせつかつた私ども2人、いくらか会長に対し顔がたつような気がする。

その上、白羽教授から、このシンポジウムについて示唆に富んだご感想をお話しいただき、厚くお礼申し上げます。

皆様のご今後のご精進をお願いして、お礼の言葉にかえたい。

シンポジウム 3

臓器別にみた感染症の特殊性と化学療法の問題点

司 会 塩田憲三・三木文雄
大阪市立大学第1内科

司 会 の こ と ば

感染症に対する化学療法は現在までに大きな進歩を遂げたとはいえ、今なお難治の感染症も少なくない。

宿主体内の各臓器は、それぞれ形態的あるいは機能的に特殊性をもつので、そこに発生する感染症の病態は当然それぞれ多少とも特異性をもち、化学療法に際しても、効果あるいは副作用の両面で、感染臓器により差を示すことは当然である。

各臓器の感染症の診断および治療に際して問題となる点として、次のような諸因子が考えられる。

1) 病原体側因子

起炎菌決定法にかんする問題

起炎菌の種類とその薬剤耐性

2) 宿主側因子

各臓器における感染症発症誘因ならびに治療遅延因子

3) 薬剤側因子

臓器集中性の重要性

全身投与と局所投与の功罪

適正投与量

これら個々の問題とともに、感染症の治療に際して、化学療法とともに如何なる処置が必要となるか、あるいはまた、治癒判定あるいは化学療法中止時期の決定なども、感染臓器によって、それぞれ別個に考慮を払う必要があろう。

これら、病原体、宿主、薬剤に関する個々のテーマについては、すでに多くの検討がなされているが、本シンポジウムを機会として、各演者に、それぞれ担当臓器の感染症について、現在までの知見を整理していただき、各臓器別の感染症治療の正しい姿、今後なお検討すべき諸問題を呈示していただいた。

a. 呼吸器感染症

東 朋 嗣
大阪市大第1内科

呼吸器感染症の最も重要な問題は起炎菌決定にあると考え、喀出喀痰からの起炎菌決定を喀痰洗滌法により検討した。扁平上皮細胞を上気道汚染の指標としてみた洗滌効果は、膿性痰 (P)、膿粘性痰 (PM)、粘液性痰 (M) で著明であり、粘液漿液性痰 (MS) は上気道分泌物だけの可能性もあり、洗滌効果も不十分である。検出菌種数、各種細菌検出率、培地上の菌量に対する洗滌効果を検討した結果、洗滌によりあまり減少しない細菌を推定原因菌とした。原因菌推定可能率は P, PM では 85%, 76% と高いが, M, MS では 29.3%, 8.3% と低い。化学療法後臨床症状改善とともに消失、剖検時病巣内に証明、あるいは症状の持続とともに常に検出した推定原因菌を真の原因菌と確認した。確認率は P: 82.4%, PM: 87.7%, M: 61.4% であつた。疾患別原因菌確認率は慢性気管支炎 87.2%, 気管支拡張症 91.9% に対し、肺炎、肺化膿症は 33.3%, 37.5% と低率であつた。確認原因菌は全て病原性菌であつた。以上から P, PM 洗滌後に検出される病原性菌は原因菌であるといえる。疾患別では慢性気管支炎、気管支拡張症では P, PM が多く原因菌決定は比較的容易であるが、肺炎・肺化膿症では発病初期においては M, MS だけ溶出することが多く原因菌決定は困難なことが多い。気管支喘息の PM には感染の結果でない場合もある。以上から臨床医は喀痰性状を確認した上で、その培養成績を判断すべきである。

実験的家兎肺化膿症で PCG 吸入時の肺内濃度は 15.3 mcg/ml と筋注時の 4~6 倍に達するが、膿瘍内への移

行はほとんど認められない。

化学療法時の菌交代現象を喀痰洗滌法の成績から検討し、呼吸器感染症の菌交代はまず咽頭細菌叢に起こり、漸次深部気道に及ぶのではないかと推測した。また適切な時期に化学療法を中止することにより、多くの場合は菌交代症への発展を避けられるのではないかと考える。

b. 尿器感染症

三田俊彦・片岡頌雄

神戸大学泌尿器科

尿路感染症の問題点として①病原体側因子、②宿主側因子、③薬剤側因子について検討した。

1) 病原体側因子

最近当教室で増加している *Serratia* について検討した。その臨床的背景は 1967 年から 1972 年の 6 年間に本学中検で尿中から分離した菌の変遷を検討した結果、同定技術の向上もあり、1970 年頃から *Serratia* による尿路感染症の増加を認めた。また *Serratia* による尿路感染症には上部、下部尿路の差を認めず、GM, CL 等に感受性を認める程度で多剤耐性であった。

次に本菌の病原性についてマウスを用い、①腹腔内注入、②静脈内注入、③膀胱内注入による上行性感染の 3 つの基礎的実験を行なった。腹腔内注入にて、ムチンを使用した場合も、使用しない場合も死亡率は *Proteus maganii* Kono, *Klebsiella pneumoniae* No. 13, *E. coli* var. *communis* 等と同程度ないしやや強く感じられた。また静脈内注入でも同じ結果を得た。上行性感染では腎盂上皮細胞に大量のコロニーを認め、粘膜下に細胞浸潤著明にて腎盂炎の成立を認め病原性を推測し得た。

2) 宿主側因子

最近 6 年間の本学泌尿器科入院患者に対する 60 才以上の老年患者の占める割合は 30~40% と高い。その大部分において尿路感染症が認められた。原因は尿流の停滞を来す前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱腫瘍等の下部尿路疾患で、それらの化学療法はひじょうに困難で、化学療法により一時的に急性症状を寛解し得ても早晩残存菌による感染の再発は免れ得ないようである。従がつて強力な化学療法も必要であるが、基礎疾患の原因除去が先決と考える。

3) 薬剤側因子

種々薬剤投与の結果、残存菌あるいは菌交代現象として残った *Serratia* および *Pseudomonas* 検出前の投与薬剤を検討した結果、セファロスポリン、アンピシリン等の使用量の増加とこれら弱毒菌の増加との間に関連があるように思われた。

c. 胆道感染症

志村秀彦

福岡大学第 1 外科

胆道感染で問題となるのは、その解剖学的、生理学的関係から、腸内細菌による上行感染である。すなわち、胆汁鬱滞や胆道内圧の低下が起こると胆道系への腸内細菌の侵入は容易となる。胆管炎の発症は細菌ばかりでなく、種々の起炎因子の関与が不可欠である。起炎因子としては結石による機械的刺激、胆汁酸、膵酵素等による化学的作用、アレルギー性反応などがある。

とくに結石が存在する場合は機械的作用ばかりでなく、胆汁鬱滞や胆管末端部における膵管との共通管形成による膵酵素の胆道内逆流が胆管炎発生の原因となる。胆管炎が起こると炎症は容易に肝内胆管系にも及び、胆管性肝炎に発展し、胆汁性肝硬変や肝内結石症にまで進展することもある。胆汁内細菌は胆道炎患者の全例に検出されるわけではなく、無石胆嚢炎では 50% 以下であるが、有石例では 70% 以上の有菌率を示す。これに対し胆管炎ではかなり高率であり、とくに遺残結石例や肝内結石例では 100% の有菌率である。胆汁内細菌としては大腸菌と肺炎桿菌が圧倒的に多く 50% 以上の頻度を示し、腸球菌、変形菌、緑膿菌、ウエルシ菌などがこれに次いでいる。

細菌の種類もビルリピン系石とコレステリン系石または採取部位、例えば胆嚢胆汁、胆管胆汁および瘻孔胆汁では著しい差異があり、とくに瘻孔胆汁では混合感染が多多く、緑膿菌や変形菌などの耐性菌が高いのが特有である。また細菌は胆汁中ばかりでなく、結石や胆道壁あるいは肝小葉内にも高率に検出されており、化学療法剤の選択上注意を要する。すなわち、胆道感染症に対する治療は病巣および起炎菌への対策ばかりでなく、感染の原因をも考慮すべきであり、場合によつては胆道減圧術や結石除去術や胆嚢摘出術などの外科的処置が必要となることもある。

胆道感染症に対する化学療法で問題となるのは起炎菌に対する感受性の他に肝親和性の高いものを選ぶべきである。我々は、この両者の関連からセファロスポリン系抗生剤、アミノペンシルペニシリン、クロラムフェニコールなどを第 1 選択として使用しているが、高熱を伴なうものや肝内胆管炎などでは血中に遊離した細菌や細菌毒素を速やかに消滅させる目的で、起炎菌に対し高い感受性を示す、アミノ配糖体(ゲンタミシン、カネンドマイシンなど)を併用して有効なことを経験している。また緑膿菌感染例やエンドトキシン・ショックを起こした例、肝腎症を伴うような重症例には、カルペニシリン

やスルベニシリンなどの大量点滴療法を行なつて著効を得ている。

d. 皮膚感染症

荒田次郎
岡山大学皮膚科

① 皮膚感染症の原因菌の問題：Acneを除く，感染病巣133から好気培養（ハートインフュージョン）の結果を見ると，主なものは，*Staph. aureus* 93, *Staph. epidermidis* 24, GNB 15であつた。GNBの分離された病巣は，多く開放病巣で，かつ，臀，外陰部，臍，下腿，趾間，腋窩，臍窩などの部位にあつた。疾患別に見ると，癩および類症では66/67が*Staph. aureus*, Impetigo 7/7 *Staph. aureus*であり，これらでは，臨床像から菌の推定が容易である。感染粉瘤21例中，*Staph. aureus* 0, *Staph. epidermidis* 13, *Diphtheroids* 4例，菌（-）3例（ただし嫌気培養を行なわず），GNB 3例であり，この疾患における菌の関与は，Acneに類似して間接的ではないかと考えられた。

② 局所療法の問題：抗生物質の外用は，炎症皮膚では，浅在性膿皮症を治療するに充分な深さ，濃度に達するが，それにもかかわらず，抗生物質の単独外用の適用は意外とせまいことを，膿痂疹，緑膿菌性趾間感染，火傷を例にあげて述べた。

③ Acneの最近の考え方を紹介し，同時に，Acne conglobataの1時期におけるSteroidの効果およびPityrosporum folliculitisの症例を示した。

④ 皮膚は自然の修復機転の盛んな組織であるから，皮膚感染症にMIC以上の濃度の抗生物質がなくても，低濃度の抗生物質が治癒機転を促進する可能性のあることをMouse皮下にブドウ球菌接種（ 10^6 ）後，CER投与（200 mcg/mouse）を行なつて検討した。24時間以内にCERを投与した場合は，MIC 25 mcg/mlのブドウ球菌接種にも若干の効果が見られた（CERの皮膚濃度のピークは3 mcg/ml前後）。48時間目からだと，2 mg/mouseのCERを投与しても効果がなかつた。

e. 消化器感染症

赤尾満
大阪市立桃山病院感染症センター

腸管感染症では，急性下痢症の約65%が起炎菌不明であり，これらの起炎菌決定が今後の課題である。サルモネラ症では，現在*S. typhimurium*が流行の主流をなし，ついで，*S. infantis*, *S. enteritidis*, *S. thompson*感

染であり，その臨床症状は，赤痢，ビブリオ性腸炎に比較して激症例が多く，粘血便が70%に認められる。また幼児と青年層に発生ピークをみるのも特徴的である。

腸管感染症治療上の問題点は，細菌性赤痢において感性菌でありながら10%前後に無効例が存在し，サルモネラ症では化学療法により除菌効果を期待できないことが大きな問題点である。腸チフスでは永続排菌者が問題となるがほとんど胆石を有しており，胆嚢摘出術，Lyon法および大量療法でおおむね治癒する。赤痢の無効例は年少者および激症例であることが特徴的である。サルモネラ症の除菌不能の原因として，杉山氏はサルの実験で保菌状態においても直腸と回腸の固有層，腸管リンパ腺において菌の定着が認められ，菌の周辺の炎症像が弱く，IgM産生をほとんどみないことを挙げている。

腸管感染症に対する化学療法において，経口投与と非経口投与の優劣を薬剤の腸管壁病巣への移行性から推定する目的で，家兎にKMとABPCをそれぞれ筋注ならびに経口投与し，腸壁および糞便内濃度を測定した結果，KM筋注では血中高濃度時も腸壁および糞便内濃度はきわめて低く，ABPC筋注では血中濃度の上昇に伴ない腸壁内濃度は高値を示すが，上行結腸と直腸内の糞便内濃度は低く，いつぼう経口投与では，例外を除いて，KM, ABPCとも腸壁内濃度がきわめて低い成績を得た。以上いずれの投与方法でも腸壁および糞便内濃度を共に高めることは不可能であり，これが細菌性赤痢の無効例あるいはサルモネラ症での除菌効果の悪さの原因とも考えられ，これら疾患の化学療法においては，経口剤とともに腸壁粘膜内抗生剤濃度を高めるために筋注などを併用することを試みる必要があると考えられる。

f. 眼感染症

三島恵一郎
長崎大眼科

眼科領域において，内眼部分化膿症や化膿性角膜潰瘍の治療はいまだに難治の疾患であり，古くから多くの研究がなされているが，その大部分は薬剤の効果，起炎菌の問題であり，宿主側の検討は比較的少ない。そこで，眼球組織の特殊性を考慮した検査のあり方，治療などについて検討してみた。

1. 臨床例の検討

過去5年間に化膿性眼内炎は18眼（0.1%）で原因は穿孔性外傷8眼，緑内障術後濾過瘢痕からの感染2眼，角膜潰瘍の感染によるもの8眼で，角膜潰瘍例の多くは

もともと角膜の抵抗力が低下していたと思われた症例であつた。検出菌は *Pseudomonas* 3, *Proteus vulgaris* 1, α -*Streptococcus* 1, *B. subtilis* 1 であつた。

2. 細菌検出法の検討

角膜潰瘍、結膜囊からの細菌検出には綿棒にて採取し、採取量が少ない時は血液加ブイオンに接種する方法がよいと思われた。

3. 実験的角膜潰瘍において、角膜擦過し菌を接種したもので、菌は2~3日で陰性となるが、10% trypsinを追加すると、角膜は穿孔し、菌は永く認められた。

4. 実験的眼内炎について

a. 前房内に注入された黄色ブ菌は24時間で消したが、緑膿菌は5日間認められ、硝子体内にも細菌を認められるようになった。

b. 化膿性炎症が前房内に局限している時は、微量の細菌感染であれば、抗生物質は有効であつたが、多量の場合は無効であつた。

c. 化膿性炎症が硝子体内にある時は前房内の細菌は陰性で、微量の感染では抗生物質の結膜下注射が有効であつたが、多量の場合は硝子体内注射が有効であつた。

討 論

三木文雄 (大阪市大第1内科, 司会者)

呼吸器, 視器以外の領域での起炎菌決定にかんしての問題点について。

赤尾満 (大阪市立桃山病院感染症センター)

検査前の抗生剤投与が起炎菌決定を困難にしていることが多い。

三田俊彦 (神戸大泌尿器科)

いちおう尿中細菌数 10^6 /ml 以上が目安となるが、 10^6 /ml 以下でも自覚症状、尿中白血球から原因菌とみなす必要のあることもある。

志村秀彦 (福岡大第1外科)

術前十二指腸ゾンデで得た胆汁中細菌と術中直接採取した胆汁培養成績とは必ずしも一致しない。また混合感染も考えられるので Spectrum の広い薬剤を第1選択にして使つたほうがよい。

斉藤厚 (長崎大第2内科)

十二指腸液を尿と同様に定量培養しては如何。私達は 10^5 /ml 以上を起炎菌とし、*E. coli*, *Klebsiella*, *Ent. aerogenes* が多く、1種類の菌の関与が多い。

志村秀彦

定量培養の必要性は認めるが、直接病巣穿刺により得た場合は問題はない。しかし瘻孔胆汁の場合は得た細菌は必ずしも起炎菌といえないかも知れない。

大久保 滉 (関西医大第1内科)

胆道感染症の場合、十二指腸液から菌検出を行なう

が、われわれの経験では多種の菌が出て困るということではなく、1種またはせいぜい2種である。ただそれが起炎菌かどうかについては問題がある。教室の藤本が胆嚢壁組織と胆嚢内胆汁とから培養した菌を比較したところでは一致することが多く、時には不一致がある。このことからわれわれは、十二指腸液から証明された菌をいちおう起炎菌として適合化学療法を行ない、それが効果不十分なきにはあるいは真の起炎菌を捉えていなかったのではないかと考え直すことにしているが、この方針で今まで大過はないようである。

荒田次郎 (岡山大皮膚科)

Primary の皮膚感染では問題はない。基盤に皮膚疾患があり、それに感染した場合、混合感染が多く、個々の菌の感染への関与の程度の判定は困難であり、また感染性粉瘤に対する細菌の病原性についても今後の検討を要する。

三木文雄

化学療法実施中の菌検索に際しての治療中断の必要性は如何。

東朋嗣 (大阪市大第1内科)

症状が許せば3日間治療を中断する。

三田俊彦

症状が許せば3~7日間中止、時によればステロイドで誘発する。

荒田次郎

難治の場合は投与抗生剤に耐性の菌を目標として検討する。

三木文雄

入院尿路感染で高度耐性の *Serratia* の分離例が多いが、抗生剤投与と関係がみられるか。

三田俊彦

Serratia 検出直前の化療はセファロスポリン系, AB-PC 系が多い。

那須勝 (長崎大第2内科)

長崎大においても1970年から *Serratia* の分離が急増した、尿、次いで喀痰に多い。月別変動もあり、院内感染が示唆される。同室の患者に多発する傾向はないか。

三田俊彦

主治医別, 部長別, 時期別に検討したが同室とは限らない。

金尾昌明 (京府大産婦人科)

尿路感染症の起炎菌は 10^9 /ml 以上といわれたが、 10^5 /ml 以上とするのが一般的ではないか。文献によつては 10^4 /ml 以上とするものもあるが。

三木文雄

抗生物質の投与に際して、局所投与が無意味であり、

あるいは感染臓器の薬剤濃度の上昇が無意味である場合があるか。

大久保 滉

胆道感染症の場合、場合によっては、ことに急性の激しい炎症のときには、Aminogluco-side のような胆汁内排泄の悪い抗生物質でも著効を奏することがある。これは理論的にも当然と考えられる。すなわち、炎症はとうぜん管腔内でなく管壁組織内に起つているからである。

三木文雄

最近抗生物質の大量投与が問題になっているが、血中濃度のピークをひじょうに高めることの必要な疾患があれば示してほしい。

東 朋 嗣

普通の慢性気管支炎ではむやみに上げる必要はないが、汎細気管支炎では血中濃度を高める必要がある。

三田俊彦

尿流停滞があれば、いくら peak を上げてても再感染する。敗血症や逆行性腎盂造影後の bacterial shock などの重篤例では大量投与が必要である。

志村秀彦

敗血症につながるような急性炎症には必要である。

荒田次郎

広範囲の火傷や防禦機構に欠陥のある時の潰瘍などの緑膿菌感染には必要。

赤尾 満

腸チフス保菌者で胆石術後排菌継続の場合は必要。

三島恵郎

眼内抗生剤濃度を上げるためには局所投与のほうがよい。

シンポジウム 4 (公募)

抗菌剤による菌交代症

司 会 螺 良 英 郎

徳島大第3内科

青 河 寛 次

社保神戸中央病院産婦人科

司会者のことば

抗菌剤使用に伴う菌交代症例は化学療法の発達普及の副現象として化学療法の初期から注目されていたが、その原因の究明、実際的な対策については未だ具体的な進歩がみられていない。今回公募シンポジウムの形でこの問題を取り挙げ、菌交代現象から菌交代症への細菌検査の面から、また臨床各科での症例を中心に報告していただき、菌交代症の現状について討議すると共に、今後このような副現象を治療、防止するにはどうすればよい

かを話し合つた。

1) 菌交代現象、菌交代症の概要について

螺 良 英 郎

徳島大学第3内科

感染と発症との間には厳密な一線を画しえないことが多い。とくに生体の皮膚粘膜にはごく一部の病原微生物を含めて多種類に及ぶ非病原性の微生物が正常時に共生、拮抗しつつ微生物叢を形成している。このような微生物叢は、宿主条件と、微生物叢に加えられる薬剤、栄養等の因子によつて変動を生じてくる。このような normal flora の変動にいちばん影響を与えるのが抗菌剤であろう。抗菌剤の使用によつて感受性をもつ微生物が抑制をうけ一部の微生物が異常に増殖するが、宿主への侵襲をきたすまでにいたらない状況を菌交代現象とよんでいる。

このような菌交代現象をもととして、さらに宿主の条件や、微生物側の因子が加われば、宿主に反応を生じさせるにいたる。これが菌交代症であるが、菌交代症の進展によつて肺炎や菌(敗)血症に陥り死亡につながる点で、菌交代症の臨床的意義が大である。

このさい抗菌剤が直接関与するものを KANTOR らは superinfection, 抗菌剤の関係のないものを suprainfection と区別しているが、そういう区別とともに交代菌の面から、1次の感染菌が残存して新たな感染菌による場合を suprainfection, 1次感染の原因菌が消失して新たな感染菌による場合を superinfection という場合もあろう。

いずれにしても、こういう現象には、宿主ならびに微生物の多数の諸因子が関与して、その解析は困難である。

2) 細菌検査からみた菌交代現象

神 木 照 雄

国立大阪病院研究検査部

化学療法の広義の副現象の1つと考えられている菌交代現象は、決して単なる正常細菌叢の変動だけに由来するものではなく、宿主、微生物、使用薬剤などの複雑な要因がそこに働いているものと思われる。しかしすでに多くの報告にみられるように最も大きな要因の1つに抗生物質の投与があげられてよい。これらの実例は、われわれの検査室における材料別細菌検出順位とその薬剤感受性パターンにも明らかである。

例えば膿からの菌検出順位は外来患者の場合、第1位が *Staph. aureus*, 第2位以下 *Proteus*, *Pseudomonas*,

Staph. epidermidis, β -*Strept.*, *E. coli*……の順となつているが、これに反し入院患者の場合は第1位に *Klebsiella*, 2位以下 *E. coli*, *Pseudomonas*, *Strept. faecalis*, *Staph. aureus*, *Proteus*……となつて、この両者を比較すれば、外来患者の場合の第1位の *Staph. aureus* に対し、入院患者の場合は *Staph. aureus* は実に第5位に下がっている。

また入院患者で *Klebsiella* が検出順位で第1位を占めていることは、喀痰やその他の材料からの入院患者の場合とほぼ同様の結果を示していることとあわせて注目しに値する。

さて同種の検出菌の間でも外来患者由来のものと同入院患者のそれとでは明らかに薬剤耐性に差があり、後者に多いものでは3~5倍の耐性菌出現率が認められる。いつぼう、抗生物質長期投与例では、腸内細菌叢にかなりの変動がみられ、白血病の例や終末感染の例では糞便中の *Candida* 属検出率は高くなる場合があり、さらに *Pseudomonas aeruginosa* や *Proteus*, *Klebsiella* などの検出率も高くなっている。従来は検便が主として *Shigella* や *Salmonella* をその対象として実施されてきたのに対し、菌交代現象が交代菌症を発生させる危険性をあらかじめ予知するためには、とくに *Pseudomonas* や *Candida* の定量的培養を目的とした検査法を日常業務化することを考慮せねばならぬようになった。癌に前癌状態があるように菌交代症としての真菌症にも前真菌症状態があるのではないかと考えられる。

3) 菌交代症、とくに *Klebsiella* とペニシリン系抗生物質

原 耕平・斉藤 厚・那須 勝

長崎大学第2内科

続発性肺化膿症の治療中 *St. aureus* から *Bacteroides* へ、慢性気道感染症において緑膿菌から変形菌へ、また緑膿菌から *Klebsiella* への菌交代症例について述べ、とくにそのなかで緑膿菌気道感染症に Carbenicillin (CBPC) 大量を使用して *Klebsiella* 肺炎を引き起こした症例とこれに関連した2, 3の事項について報告した。

1) 症例, 57才, ♀, 気管支拡張症。50才頃から咳, 痰を訴えていたが昭和44年以來5カ年間緑膿菌感染が持続している(昭和44年当時は非ムコイド型緑膿菌, CBPCのMIC 1.56 mcg/ml, 昭和47年頃からムコイド型緑膿菌, CBPCのMIC 50 mcg/ml)。昭和47年当初からCBPC 1日5g, 10g点滴静注(喀痰内濃度 1.8~2.0 mcg/ml), GMの吸入や筋注を併用しても除菌されず, CBPC 30g/Tに増量(喀痰中

濃度 40~50 mcg/ml), 一時喀痰中緑膿菌は消失した。しかし使用5日目から喀痰中に *Klebsiella* を検出するようになり, 8日目高熱, 呼吸困難, 右上肺野に新たな浸潤影出現し, 膿性痰増加(*Klebsiella* 純培養), さらに shock 状態となる。気管切開とともに CP 2.0g/T, CET 3.0g/Tに変更し救命し得た。経過とともに *Klebsiella* は消失したが再び緑膿菌を検出するようになった(緑膿菌 OEP 抗体 40~160倍)。

2) ABPC または CBPC 使用による *Klebsiella* 出現状況

イ) 入院患者: 1日 1,500 mg, 7日以上使用した群では喀痰中 *Klebsiella* 出現率は30例中21例(68%)であり, 非使用群27例中7例(26%)に比し明らかに高頻度であつた。なお, 院内健康成人の本菌喀痰内保有は87人中1人であつた。

ロ) 剖検肺からの検索: 重症疾患に続発した末期肺感染症が疑われた症例からの菌検索では死亡前ペニシリン系抗生剤使用群15例中7例(47%)に剖検肺から *Klebsiella* を検出し, 非使用群13例からは2例(15%)に本菌を検出した。これらの死亡1週間以内の喀痰からは前者15例中11例(73%), 後者13例中4例(31%)であり, これはイ)の成績をその頻度とともに支持する結果であつた。

4) 小児科領域での菌交代症例

小 谷 泰・西村 忠史

大阪医大小児科

化学療法の普及によつて生じた菌交代という現象は, 病理学的, 医原的な生体の条件を背景として交代症に発症しやすいことは否定できない。

とくに小児は感染防御能を含め生理的機能ならびに諸器官の解剖学的発達段階にあるだけに, これらの生理的条件も本症を考える場合に重要となる。

演者は菌交代の現状把握のために, 入院時, ならびに抗生物質療法開始後3日ないし7日間隔で, 咽頭・喀痰および糞便の細菌検査を試み, 抗生物質使用期間14日までと14日以上にわたる2群に分けて, 菌交代現象を検討した。

咽頭・喀痰では, 抗生物質療法が長期になるにしたがつて菌交代率は上昇し, グラム陽性菌ではブ菌が, 陰性菌では緑膿菌が検出された。そしてこの傾向はいずれも新生児, 乳児らの年少児例で多い。

糞便についても, 咽頭・喀痰におけると同様治療期間の長いほど, また年少児ほど菌交代が多くみられた。次に我々が経験した菌交代症例について報告した。

症例 1 4才11ヵ月, 男児。細菌性赤痢で入院。Sonne

菌を検出したが、第6病日から発熱(40°C)と黒緑色の粘液泥状便となり、糞便培養にて *Staph. aureus* を検出し、ブ菌性腸炎と診断した。

症例2 3カ月、男児。ブ菌性膿胸で入院加療中、44病日から再び高熱(40°C)、咳嗽、喘鳴著明となり、咽頭喀痰から緑膿菌を検出し、ラ音聴取、胸部レ線像で斑状陰影がみられ、緑膿菌肺炎と診断した。

症例3 4カ月、男児。ブ菌肺炎で約1カ月間入院加療を行なつたが、37病日から高熱(40°C)、腹部膨満、ラ音を聴取し、喀痰培養で緑膿菌を検出し、緑膿菌肺炎と診断した。

症例4 10カ月男児。ブ菌による眼部蜂窩織炎、敗血症を治療中に、各部位から緑膿菌を検出し、緑膿菌による上顎洞炎をおこした症例である。

5) 耳鼻咽喉科領域における菌交代症としての嫌気性菌感染症

馬場 駿吉
名市大耳鼻咽喉科

嫌気性菌は一般にアミノ配糖体系抗生物質あるいはポリペプチッド系抗生物質に耐性を示すものが多いことは周知のとおりであり、この点化学療法上、一考を要するわけである。従がつて、一般の感染症の治療にこのような薬剤が用いられる場合、菌交代症としての嫌気性菌感染症が成立する可能性のあることも念頭におかねばならないであろう。このような観点から当教室における嫌気性菌感染症症例を検討したところ、菌交代症と考えてよい4症例を見出したので報告し、その誘因と治療対策につき考察を加えた。すなわち、症例1は10カ月女児で、当科受診前急性咽頭炎の診断の下に某医にて5日間KMの投与を受け、いつたん軽快したが、その後喘鳴を来たすようになつて来院した咽後膿瘍症例であり、貯溜膿汁から *Peptostreptococcus* だけを検出した。症例2は13才女子で、左先天性軽度小耳症および外耳道狭窄症に合併した *E. coli* による急性外耳道炎からさらに耳介周囲膿瘍へと発展したもので、BB-K8投与中、*Bacteroides* へと菌交代が生じたもの。症例3は65才女子、*Staphylococcus aureus* による急性上顎洞炎に対し、KM洞内注入治療中、*Peptococcus* に菌交代82症を生じたもの。症例4は *Staphylococcus aureus* および *Klebsiella pneumoniae* による慢性化膿性中耳炎急性増悪症で Neomycin+Prednisolone の耳治療を行なつたところ、まず *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代が生じ、GMによる耳浴を行なつたところ、今度はさらに *Bacteroides* に変つた症例である。これら4症例は、いずれもアミノ配糖体系抗生物質を全身的あるいは局所的に使用してい

た共通点をもち、臨床経過から菌交代症と判断したが、ことに嫌気性菌による菌交代症発症の誘因としては、このような薬剤の投与のほか、病巣局所の解剖学的要因や、宿主の生理的(幼若あるいは老齢)、抗菌剤投与以外の医原的要因(ステロイド剤の併用など)も重視せねばならないことを強調した。

5) 追加発言

慢性中耳炎における抗菌剤による菌交代症例について

吉沢 一太
関東中央病院臨床検査科
斉藤 重二
斉藤耳鼻咽喉科医院

われわれは、慢性中耳炎患者の化学療法中に菌交代現象のみられた7例について報告した。

症例1 42才、♀、

初診 46. 10. 15 CL+NM(コリスチン+ネオマイシン)20万単位の鼓室注入による治療を行なつて来たが、47. 1. 7菌検査の結果 *Staphylococcus* を分離、使用薬剤をCP(クロラムフェニコール)25mg局所治療に切りかえたところ、1. 18再度菌検査の結果 *Moraxella* を分離した。

なお、本例と同様な症例が他に2例あつた。

症例2 23才、♂、

初診 47. 8. 15 CL+NM20万単位使用中、11. 21菌検査の結果 *Staphylococcus* を分離、薬剤をCP25mgに切りかえたところ、3. 12 *Neisseria* を分離した。

症例3 43才、♀、

初診 47. 10. 20 菌検査の結果 *Staphylococcus* を分離、CP25mgにより局所治療中 10. 27 *A. anitratus* を分離した。

症例4 26才、♀、

初診 41. 8. 24 プレドニン+NM(プレドニソロン1mg+NM3.5mg)により局所治療中 12. 2菌検査の結果 *Corynebacterium* を分離、使用薬剤をCP25mgに切りかえ 12.9菌検査を行なつたところ *Moraxella* を分離した。

症例5 35才、♂、

初診 43. 9. 11 菌検査の結果、*Staphylococcus* を分離、TC(テトラサイクリン)1,000mg+NYS(ナイスタチン)100万単位内服、CP25mg局所治療中 10. 15 *Moraxella* を分離した。

以上、われわれは *Staphylococcus* 分離例にCPを用いて、*Moraxella* に3、*Neisseria* に1、*A. anitratus*

に 1, CP, TC を用いて *Moraxella* に 1 例, *Corynebacterium* 分離例に CP を用いて *Moraxella* に 1 例の菌交代を認めた。なお, *Moraxella* は CP をはじめ多くの薬剤に耐性であった。

6) 子宮癌根治手術後の感染症における菌交代症例

金尾昌明

京都府医大産婦人科

子宮癌根治手術後の感染症のうち、尿路感染症は尿路、とくに膀胱に対する高度の侵襲が避け難いこの手術の性質上、依然として重要な問題である。術後尿閉が必ず起こり、自尿開始までの留置カテーテル挿入中や残尿が減少するまでの時間導尿を行なう間に細菌の混入により尿路感染症が発生する症例が少なくない。われわれの教室の昭和 36 年以後の症例を振り返ってみても、年度により多少の相異はあるが 70% 以上の症例に退院までの約 3 カ月間に尿路感染症の発生をみている。このような尿路機能の障害を伴う複雑尿路感染症の予防および治療のために、化学療法は長期大量投与に陥り易く、菌交代症をみる症例も少なくない。昭和 41 年以後の症例において真菌によるものは 1 例だけで、他はほとんど全て GNB によるものである。起炎菌として最も多いのは *E. coli* で全体の半分以上を占めているが、昭和 41~43 年頃の症例では CM や TC の使用により *Proteus* や *Pseudomonas* への交代例が多い。*E. coli* から *Pseudomonas* へ交代した 1 例は、術後糖尿病が発病したこともあつて腎盂腎炎に移行し、その間水腎症も進行し、不幸な転帰をとつてい。昭和 44 年には *Proteus* への交代例が目立つが、この頃から合成 PC や合成 Cephalosporin C の使用が一般化し、ほとんど全例に使用されるようになった。このためか、昭和 46 年以降 *Klebsiella* への交代例が目立つて増加し、現在に至っている。もちろん、これらの薬剤は選択毒性の面からすぐれた薬剤ではあるが、最近乱用気味である点も否定できない。子宮癌根治手術後の尿路感染症の予防は、子宮癌の予後を左右するほど重要で、尿路機能の温存またはその早期回復が何よりも大切である。いつばう化学療法の立場からは GNB を目標にした対策が立てられなければならない。感受性薬剤を選択するという点からは毒性を考慮しながら、適宜アミノ配糖体抗生物質等、他の薬剤も使用されねばならないと思われる。

7) 菌交代症の対策と今後の問題点

青河寛次

社保神戸中央病院産婦人科

菌交代症の治療と予防、ならびに本症をめぐる今後の問題点につき、若干の私見を述べる。

a) 治療

重篤症状を伴なうさい、菌交代症の治療としては、とらぜ、ん 1) 使用抗生物質の中止または変更、2) 生体防御能の減弱を来たす副腎ステロイド・免疫抑制剤・抗腫瘍物質・放射線療法などの中止ないし最小限維持、3) 交代菌に有効な抗生物質の選択、が必要である。

b) 予防

化学療法の実施により生体への副現象としての菌交代現象の発生は不可避であり、我々はいたずらに菌交代現象を怖れることなく適切な化学療法を勇敢に行なうべきである。

しかし、その半面、菌交代症への進展を阻止することも重要であり、本症予防には、

1) 抗生物質の長期連用を避ける。連用の必要なさいには、目的菌に対する感性剤選択への意識、ないし、狭域抗生物質、抗真菌物質併用などに留意する。

2) 抗生物質使用中は、非感性菌種の増殖を速やかに知ること——微生物学的検索を一定期間毎に行なう。

3) 老幼者・手術・分娩・重症患者では、副腎ステロイド・抗腫瘍物質・放射線治療時などに、とくに注意。

4) 免疫学的措置の可能なさいには、生体の防衛力増強を考慮しておく。

ことも重要である。

c) 今後の問題点

菌交代症をめぐる今後の問題点としては、

1) 確実な症例の蒐集とその解析により、発症の機構の現実を明らかにするための努力が先ず要請される。

2) 本症発生には、感染防御能の減弱が条件で、逆にそれを増強させるにはどうすればよいか、といったテーマがある。これらを明らかにするには、感染症とその化学療法をめぐる日常臨床の過程を通じて今後解決せねばならぬ問題である。

菌交代症は、見方を変えれば院内感染の問題として受けとることができ、そのためには、主要菌の耐性分布情報を常に把握し、必要ならば Antibiotic control を実施するのもその対策の 1 つと思われる。

討 論

青河寛次 (社保神戸中央病院産婦人科)

臨床検査室と Bed side の連絡を緊密にするのが、菌交代症の診断に必要と思われるが、この点、神木先生の

御意見をうかがいたい。

神木照雄(国立大阪病院研究検査部)

同感である。菌検出の場合、抗生剤が材料中に入っているのがもつともつらい。耐性菌だつたらそれでも出るという考えもあるが、そうではない。したがって菌交代症の場合も症状が許せば、ある程度抗生剤を打切つて材料を採取してほしい。また症状と材料採取時期をにらみ合わせる必要がある。例えば、血液培養で、1日のうちに時間をずらせて3回培養して検出できた場合もあつた。検査室と臨床家との Communication が大切だと思う。

原耕平(長崎大第2内科)

検査室で重要な菌が出ていても、臨床家の方は気がつかない時がある。そういう時は検査室の方から出かけて行って、患者から適当な検体をとるということでない困ることがあると感じている。臨床家の方が気がつかないこともあるので、検査室の方からどんどん指摘して頂きたい。

螺良英郎(徳島大第3内科)

菌交代症の感染菌として *Serratia*, *Klebsiella* がこれからの問題と思うので、どのような由来か、何故これが残るのか、意見はないか。

原耕平

この2~3年私のところでは *Klebsiella* の同定を厳密にしている。PC系を使つたためふえたというのは確実だが、その他に今まで同定不能のグラム陰性桿菌とされていたものが *Klebsiella* と同定されることによつて少しふえたという面もあると思う。その点、神木先生に、スライドに出された2年前と今度の症例で、検査法が違っているということはないかかいたい。

木照雄

Klebsiella は腸内細菌で Genus までの同定はそうむずかしくないから、そこまでではあまり関係はないと思う。しかし、こういう菌に対する関心がひじょうに高まってきたために、一般に菌培養は目的によつて検査材料も培地も変つてくるから、その点で検出率がよくなつたということは考えられる。

青河寛次

たとえば緑膿菌による菌交代発症時における免疫不全について、西村先生、何か御見解はありませんか。

西村忠史(大阪医大小児科)

先天性免疫不全はもちろん、2次の免疫不全状態にある患者では、1次的感染症発症自体が、その重症化と致命に連なる危険性をもっている。御指摘のあつた緑膿菌についても、その全身性感染症が、新生児、未熟児また年長児では白血病ら腫瘍性疾患に多い事実もこれを物語

るものである。感染防禦能に1大欠陥をもつ免疫不全症では、容易な予防的化学療法はもちろん、感染症発症時における化学療法においても、きめ細かい観察が必要で、菌交代症にみられる菌種を考へても、その発症を先ず防止する努力が優先であろう。

青河寛次

最後に河盛先生に御発言を頂きたい。

河盛勇造(国立泉北病院)

化学療法実施後の検出菌の意義判断がたいへん困難であること、交代菌が内因性か外因性かの判断、この両者は、この問題について常に考える必要があると思う。

司会者のまとめ

菌交代症について演者らの間でアンケートによつて一般的な意見を聴取した。必ずしも一定の傾向にはないが、おおよその結論は以下のとおりである。

1. 菌交代症の定義について:

抗菌剤の使用ないし時には生体条件によつて、感染症の経過中に、新たな起炎菌による感染が生じた場合。

2. 菌交代症をおこす原因となる:

a. 抗生剤の種類: 限定されたものでなくあらゆる抗生物質が原因となりうるが、とくに広域スペクトラムの抗生剤の長期使用が原因となり易い傾向にある。

b. 宿主側の条件として: ①生理的条件: 年齢, ②医原性(免疫抑制剤, 抗生剤等), ③疾患にもとづく要因, ④病巣の残存, ⑤要するに宿主の感染に対する防衛力の低下, が問題となる。

3. 菌交代症で原因となる微生物は:

細菌: GNB, プ菌, 嫌気性菌

真菌: *Candida*, *Aspergillus*

ウイルス: CMV

原虫: *Pneumocystis carinii*

4. 菌交代症としての症状の特異的なものは: 特異的なものはない。原疾患および新たな感染症にもとづく。

5. 菌交代症発症時の対策:

a. 中止すべき薬剤: 当該抗生剤の中止, 免疫抑制剤などの中止ないし最少限に減量

b. 中止すべき処置: 菌交代症を招いた処置をはじめ, 不急の診断検査処置はすべて中止

c. 投与すべき薬剤と処置:

① 基礎疾患の治療に当る

② 交代菌の確定をまつて, はじめてその適合抗生剤を投与

6. 予防

a. 診断法: 症状の分析と, 着実な菌検索による

b. 注意

- ① 化療中、菌交代現象は必発するので、菌検索を反復し、早期に診断
- ② 不要な抗生剤中止
- ③ 宿主の感染防御能亢進
- ④ 基礎疾患の治療を優先

パネルディスカッション

感染防止における化学療法の役割

司会 石神 襄次

神戸大泌尿器科

司会のことば

疾患の経過中、なんらかの感染の併発が予想されるばあい、予じめ、化学療法剤を投与して、それを未然に防止する試みは、化学療法の発達とともにひろく一般に應用されつつある。その大部分は複雑な手術後の2次感染に対する処置であるが、その他、内科的疾患、人工透析など宿主側に感染を助長する因子の存在が考えられるばあいにも應用されよう。このような化学療法の應用が、術後感染を防止し、重篤な副作用を軽減させていることは明らかな事実である。

しかし、このばあい、もちろん起炎菌の同定は、不可能であり、薬剤の選択、投与量、投与方法については、あくまで従来経験から推定して決められているのが現状である。これには、それぞれの臓器、手術侵襲の程度、方法、基礎疾患の性格など広い配慮が必要となる。極論すれば、理論的にみて完全に無菌下の手術において何故に Chemoprophylaxis が要求されるかといった問題の提起も可能である。

今回は、これらの点について、まず心臓外科、産婦人科、泌尿器科の立場から、1. 感染防御の目的で化学療法を施行しているか否か、2. その実際の方法および適応、などについての発言を求め、以下のそれぞれの抄録にしるされたような報告をうけ、さらに、これらの適応、方法に対し、基礎的立場からその理論づけをかみ合せて小林博士の発言を得た。さらに、以下のべる2, 3の問題点について討論を行なった。

なお、従来 Chemoprophylaxis という言葉は、癌の再発防止に制癌剤を使用することから用いられ始めたものであるが、今回は主題をしぼり、細菌感染に限って討論を行なった。

1) 心臓手術後の感染予防

中村 和夫

鳥取大第2外科

約10年前、ごく単純な心室中隔欠損症に対して根治術を施行したところ、術後2週間を経過しても発熱が持続するので、細菌性心内膜炎を疑がつて、当時使用されていたほとんどすべての抗生物質を使用したが無効なく、病状は次第に悪化し、結局3カ月後に心不全で死亡した。経過中、動脈血培養は陰性であったが、剖検により心室中隔の欠損孔閉鎖部に無数の細菌集落を認め、かつ、閉鎖部が再開して大動脈バルサルパ洞へ穿破したことが判明した。また菌は *Corynebacterium* であった。本例の経験から、開心術後の細菌感染が如何に悲惨な経過をとるかを感じ、これを予防するため種々の角度から検討した結果、現在では細菌性心内膜炎の発生頻度を1%以内に押さえることができた。われわれが行なっている抗生物質の予防的使用法を紹介し、2, 3の問題点にふれてみたい。

術中の抗生物質は人工心肺回路内に Cephalothin 2g を加える。術後は PCG を基盤とし、これを40万単位/kg に、グラム陰性桿菌を目標として、以前は SM 40 mg/kg を、最近では ABPC または Cephalothin を、また耐性菌に対する薬剤として MCIPC を、それぞれ 100 mg/kg を1日量として、術後2週間(ただし SM だけは5日間)投与するものである。

昭和41年以降7年間の神戸大学第2外科における開心術症例790例中、術後細菌性心内膜炎を併発したものが7例、縦隔心嚢炎3例で、細菌性心内膜炎の7例中5例、縦隔心嚢炎の3例中2例が死亡した。起炎菌を同定し得た7例についてみると、*Candida* 1, *Aspergillus* 1, *Pseudomonas* 2, *Flavobacterium* 1, *Corynebacterium* 1, グラム陰性球菌1で、かつて問題とされた耐性菌を含めたグラム陽性菌による感染は現在ほぼ完全に制御できたと考えられるが、グラム陰性桿菌、とくに *Pseudomonas* および真菌感染が今後に残された重要な問題であることが判明した。

術後抗生物質の予防的使用法、発熱が持続する場合の対策等について具体的に提示した。

2) 産婦人科の立場から

青河 寛次

社保神戸中央病院産婦人科

産婦人科の立場から、感染防止における化学療法の役割を、以下の4点につき考察したので報告する。

a) 化学療法の必要性

非感染病巣の手術侵襲に対する Chemoprophylaxia の必要性は、手術野および手術侵襲を受けた個体の感染準備状況如何により決められるべきである。すなわち、1) 局所性ないし全身性に菌侵入の可能性。ことに院内感染、2) 手術侵襲の幅の程度、3) 感染防御能の減弱の有無、などによることが多い。

例えば、経膈分娩時の創傷に対する Chemoprophylaxia は、ある条件下では化療実施の有無にかかわらず、創部感染に有意差をみとめなかつた。

いつぼう猿における子宮癌根治手術直後の尿中細菌出現では、化療の有無にかかわらず菌出現を防止できず、この点、化療の意味が一見無いもののように見受けられる。しかし、化療により菌出現日は明らかに遅延し、これは膀胱機能の回復に極めて有用であり、Chemoprophylaxia への期待を抱かせる成績である。

b) 適応

産婦人科領域で感染防止の適応となるのは、主に、癌根治手術、子宮・付属器腫瘍を主とする開腹術、骨盤内膿瘍、帝切分娩、羊水感染を伴う産科手術であり、感染防止を必ずしも必要とせぬ(?)対象は、膈陰裂傷、頸管裂傷、子宮内容除去術、卵管不妊術である。

次に、薬剤の選択には、1) 病巣に関連した菌検索の可能性、2) 手術野の汚染状況、3) 手術予後の重篤度、4) 耐性獲得の難易、5) 薬剤投与の種類・量・経路・期間、6) 個体の受容性、がその選択因子となる。

とくに、(i) 感染を惹起する菌が明らかに予測される場合、と(ii) 菌が予測されぬ場合、とを区別して、前者のさいにはできるだけ感性的狭域抗生剤を用いるべきである。

c) Chemoprophylaxia の功罪

Chemoprophylaxia により、1. 手術適応の拡大(例、帝切分娩)、2. 良好な手術予後を期待(例、子宮癌の半面)、3. 感染・病相の変貌(例、起炎菌の変遷、無熱化膿)、4. 薬剤の濫用・毒性、5. 耐性獲得、菌交代症、などを招く有力な原因ともなっている。

d) 今後のあり方

Chemoprophylaxia の今後のあり方は、1) 手術方法の検討、2) 感染を惹起する菌の今日的意味を把握、3) 効果判定の方法論、4) 生体防衛力の増強、5) 耐性非誘導型抗生剤の開発、などの問題点を解決する必要がある、それにより、必要にして十分な感染防止と、薬剤濫用へのいましめが可能とならう。

3) 泌尿器科の立場から

熊沢 浄一

九大泌尿器科

感染防止のために化学療法を施行することについては多くの問題があり泌尿器科領域でも充分検討する必要がある。

膀胱鏡検査を代表とする泌尿器科的器具を用いる検査や処置後の感染防止のために化学療法を行なうことが一般化しているが、化学療法未施行でも余り感染症を惹起しないとの報告もある。しかし化学療法を施行すれば直後の発熱は防止できるとの報告もあり、いちがいに無意味とは断定できない。使用薬剤は一般に Penicillin 系(Ampicillin, 合成 Cephalosporin) がよく用いられているが、Sulfonamide で目的は充分達しようとする。もちろん器具の消毒、手術の習熟、患者の状態(尿道、膀胱疾患の有無)が関係することは言うまでもない。

泌尿器科の手術時に、尿が無菌であり、かつ、なんらかの化学療法剤を含んでいると術後感染はある程度防げると思われる。術後経過があまり差のない経尿道的手術症例(TUR)を術前化学療法施行群と未施行群に2別し、術後感染症発症率を検索した。術前尿路感染を有しなかつたものでは差は認められなかつたが、術前尿路感染を有していたものでは明らかに化学療法施行群のほうが術後感染発症率は未施行群より低かつた。使用化学療法剤は先述の Penicillin 系が多いが、そのためによる菌交代現象を忘れてはならない。比較的短期間のうちに尿培養と分離菌の感受性検査を行ない適正薬剤に変更すべきである。さらに手術手技の改善を企てるとともに Closed drainage system による留置カテーテルの管理等にも留意すべきである。

尿路感染症再発、再燃防止にはサルファ剤、ニトロフラントイン、マンデラミン等の単独、少量併用がかなり有効であるが、ニトロフラントインによる polyneuritis には注意すべきである。

感染予防に化学療法は確かに有用ではあるが、それだけに頼りすぎてはいけないことを強調したい。

4) 基礎的立場から

小林 稔

大阪市立桃山病院感染症センター

感染防止に対する化学療法の必要性、適応、使用薬剤および投与方法などについて検討する目的で以下の点について 2, 3 の基礎的検討を行なつた。

(1) 化学療法を行なうにあたってその適正な投与

法、投与量を求めるための実験として EAGLE および SHAH の説をもとに抗生剤環境下での菌の増殖の態度を今回はブ菌、大腸菌など分離株について、それぞれ低、中、高感受性株に大別し、ABPC, SBPC, CER および SDM, パンフランSについて、それぞれ薬剤濃度を 1/2, 1, 2, 4, 8 および 16 MIC 量とし、菌量および薬剤濃度による生菌数の変動をみるとともに接種菌量と MIC の関係についても観察した。その結果、MIC の測定にはとくに菌量が重要な因子となること、1/2 MIC 量で3時間の攻撃で有意の殺菌効果のみられるものがあること、およびパンフランSがとくに特異な抗菌性を有することを確認した。いつぼう、無用の抗生剤の使用をさけるため、5名の Volunteer による膀胱の自然防衛作用のある事実および抗生剤の作用濃度によつて人白血球の食菌率に著しい影響のあることを観察した。感染防止上 Chemoprophylaxis として化学療法が必要であるとする場合 host の広い意味での vital force が必要で、この点を考慮する必要をみとめた。

(2) 局所投与か全身投与かに関してはラットを用いて経皮的および筋注による抗生剤の投与をおこない、その血液および 2, 3 の臓器の薬剤濃度を観察したところ、抗生剤の種類により若干の差異はあるが経皮的投与方法では著しく低値であることがわかった。CER の長期投与が緑膿菌の出現を著明に促がす事実からも局所投与法は限られた使用法であると言える。また投与方法に関連して抗生剤の併用による効果、蛋白分解酵素剤との併用による MIC の低値化および副腎皮質ホルモン剤との併用が血中、臓器内の抗生剤の濃度を上昇しながらも腎クリアランス値の低下を来し、かつ却つて膿瘍中への抗生剤の移行をよくせしめることなどウサギによる感染実験によつて観察した。すなわち、抗生剤の投与に当つては化学療法の役割には一定の限界のあることを知り、化学療法の効果をあげるための配慮が必要である。

討 論

石 神 襄 次 (神戸大泌尿器科, 司会者)

局所使用について3人にお尋ねしたい。

熊 沢 浄 一 (九大泌尿器科)

使わない。

中 村 和 夫 (鳥取大第2外科)

使わない。理由は、ローガンの報告によれば2重盲検法で5% ABPC 液を局所使用した結果、有意差ではないが、ABPC 使用群のほうがむしろやや悪かつたということになっているからである。創傷治癒の立場から考えると、局所の細胞に対する損傷を避けるべきであり、ローガンの方法では、分子量から考えて滲透圧がほぼ2倍になる溶液を使っているのだから、損傷をうけている細胞

をさらに障害することになるのではないかと考えている。

青 河 寛 次 (社保神戸中央病院産婦人科)

感染防止においては積極的な意味がないと考える。局所療法にはそれなりの意味はあるが、それと混同してはいけない。消毒剤と間違つてはいけないと考えている。

石 神 襄 次

局所に使われている報告もあるし、最近腹腔内にアミノ配糖体を使って重篤な副作用の起つた報告もある。一般的傾向としては、この問題の適応としては局所投与は望ましくないという結論だつたと思う。

小林博士の話の中に蛋白分解酵素、ステロイドを感染防止の意味合いから使うという、その結果の話が出たが、細菌が感染を起している時とそうでない時とで状態が少し違う。対数期の細菌とそうでない細菌に対する抗生剤のたたき方の差が投与方法にも差異として出てくるかと思うが、それに対する補助的な意味でこういうものの使用が問題になると思うが如何。

中 村 和 夫

ステロイドには下熱効果があるので、それをねらつて使うことはあるが、抗生剤の補助剤としては使っていない。小林博士の話で興味があつたのは、ステロイドを使うと膿瘍内の抗生剤濃度が低下するという点で、これはステロイドが滲出機転を抑制するためかと思つて聞いた。

青 河 寛 次

感染防止の系統的な理論が確立されていない現在、使用薬剤はできるだけ少ないほうがよい。それは抗生剤同士でも、抗生剤と他剤との併用についてもいえると思う。小林博士の話は興味深し、感染症が起つている場合の使用としては考慮の必要がある。

熊 沢 浄 一

ステロイドは本当に感染が起つて来た場合、例えば熱が出ないために見過されるといつた恐れがあるので、感染防止には使わないほうがよい。

小 林 稔 (大阪市立桃山病院感染症センター)

自分の実験の大部分は、感染防止からは少しはずれているので、座長のご指摘はもつともである。ただ感染防止に対する化学療法の使い方での1つの指標として考えたというような意味でお見せした。したがつて、明らかに感染があるという時に行なつた実験でないから、その点は自分として充分考慮したいと思つている。

石 神 襄 次

今までいい面について話して貰つたが、物事にはやはり功罪があろうと思はれる。罪のほうを論ずるのもパネルの目的の1つだから、それらの点について経験があれば罪のほうを。

中村和夫

使うべきであるといったが、これは抗生剤の使用で有害な面がないということを前提としており、したがって PC 系を中心とする配合を行なっている。ただどんなことがあつても 2 週間以上は使わない方針である。というのは、初期の 4~5 日でほとんどの例は下熱するが、下熱せずに 2 週間続いた場合でも、あるいはその時点で感染の、例えば白血球増多、CRP(卅)、赤沈の亢進といった所見があつても、必ず抗生剤をいつたん打ち切り、1 日おいてその後 3 日間血液を連続培養して起炎菌を調べる方針をとっている。ところがこれからお見せする症例はどう解釈してよいか分らないのだが、そういう方針でやっていると、2 週間たつてもなお発熱がある場合に、10 人中 9 人まで抗生剤を切つた途端に下熱するという経験をしてきた。感染所見がない場合は大量の抗生剤に対する反応熱かと思ったこともあつたが、このような症例では 2 週間の時点で感染はあつたと思う。したがって、この感染に対しては抗生剤を切つたほうが有利であつたと考えるしかないと思うが、ご意見があれば教えて頂きたい。ともかく事実としては、抗生剤を切つたら下熱する症例があることは経験している。

白羽弥右衛門 (大阪市大第 2 外科)

手術に関連して起る感染を化学療法によつてどれだけ予防できるかが念頭を離れない。中村博士は無菌手術を対象とし、青河、熊沢両博士はむしろ準無菌または無菌であろう。そこで感染を起した起炎菌の源をどう考えていられるか。

中村和夫

現在の方法をとつてから 8 例に心内膜炎を起した。4 例はグラム陰性桿菌、うち 2 例は緑膿菌、他に真菌 2 例、*Corynebacterium* 2 例であつた。最後の 2 例はすぐ治つたが、残り 6 例中 5 例は死亡した。

白羽弥右衛門

どこから入つたと考えられるか。

中村和夫

体外循環の回路も露出創面の 1 つと考えられるし、多くの医師、看護婦が手術に関係しているので、患者自身の中の Focus からというよりは外から入つたものと考えている。

白羽弥右衛門

準無菌といったのは、手術の対象部位に発見されるかも分らないということと思う。純無菌手術と準無菌手術では菌の種類が違う。また頻度では、前者はブ菌が 2%、後者は 10% 以上、感染巣の手術では 30% くらいである。したがって、化学療法剤によつて感染防止をする時、それぞれ頻度と菌種が違うので、その点をお尋ねし

たかつた。したがって、菌のいることが予想される場所では治療としての化学療法であろうし、いない場所となると、菌の侵入を防ぐことが第 1、もし可能性があるとすればブ菌が主であろう。そのもとになるのは、患者自身かまわりのものがもっているか、ともかく外から持ち込むものと考えている。いずれにしても、感染の予防は感染の初期の治療ということになる。私は相変らず化学療法が必要と考えている。それから純粋な治療となると、局所投与も必要となると考えている。

外科手術に関連して、感染予防のために使う化学療法剤の功罪を論じられたが、純無菌、準無菌、有菌手術で、感染を惹起する起因菌の種類、頻度、由来が全く異なる筈である。準無菌、有菌手術に対しては、感染の初期治療としての局所性ならびに全身性に化学療法剤を用いるのがよく、純無菌手術にさいしては endogeneous source の細菌を目標として全身性に化学療法剤を短期間内用いるのがよいのではないかと考えている。

石神襄次 (まとめ)

以上、各演者の発言からも明らかなおと、疾患の種類、手術術式などによつては感染防止に対し、化学療法を施行する必要性の存在することは言をまたない。しかし、現実には、それ以前に当然行なうべき対策 (手術室の無菌管理、手指の消毒の完全化など) を軽視して、それを化学療法によつて補なうような傾向のあることも遺憾ながら否定できない。投与薬剤、投与方法についてもなお今後に残された問題点が多々あるが、さらに今回の発言を基礎として、いつそうの探究が必要とされよう。

一般講演

A-1 3-Deacetoxy-7-(α -amino-1-cyclohexenyl acetamido) cephalosporanic acid (SCE-100) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について

山崎 俊幸・志岐志喜子

林 良吾・土屋 皖司

武田薬品中央研究所医薬研究所

3-Deacetoxy-7-(α -amino-1-cyclohexenyl acetamido) cephalosporanic acid (SCE-100) は 7 位に 1-cyclohexenyl 基をもつ Cephalexin (CEX) に類似の構造を示す新しい半合成セファロsporin である。SCE-100 はグラム陽性菌に対しては CEX と同程度の、またグラム陰性菌に対しては CEX にやや劣る抗菌力を示した。Penicillin G に 100 mcg/ml 以上の耐性を示す患者分