

第22回 日本化学療法学会総会

期 日 昭和49年6月27, 28, 29日

会 場 国立教育会館(東京都)

会 長 大越正秋(慶大教授)

〔教育講演〕

感染症と補体

西岡久寿称

国立がんセンター研究所

東京大学医科学研究所

広汎な免疫現象の発現の基礎には、補体系たんぱくが関与している。補体系たんぱくは補体成分(C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9)と、数種の阻止因子から成り立っている。これらの諸因子を1つ1つ分離精製し、その反応機構を明らかにすることは、免疫現象の機序を解明するのに絶対必要である。

感染症の基本となつている免疫現象、抗体産生、免疫食菌現象、免疫粘着反応、リゾゾーム游出、白血球游走、アナフィラトキシン生成、bystand cell lysis、細胞溶解現象(体細胞および細菌細胞)、ウイルス中和反応などにそれぞれ補体成分の関与がなされていることが、上述の補体成分の機能と構造を明らかにする研究の成果として示されて来た。

これらはいずれも、補体結合性抗体とされていたIgG, IgM抗体が抗原と反応して誘導される補体系との相互作用として追及され明らかにされて来たが、最近になつて、補体系たんぱくが、従来まで“非補体結合性”抗体と考えられていたIgA, IgE抗体とも特殊な経路(C3-shunt pathway または alternate pathway)によつて、C1, C4, C2を介さず直接C3以後の補体成分と反応して上述の各種の免疫現象を起こすことが明らかにされた。この系は抗体グロブリンを介さず、直接細菌多糖体や、各種の活性物質によつて発動されることも分り、抗体を介さない、感染初期、あるいは系統発生的により原始的な個体、あるいは抗体産生の欠如した個体の防衛、アレルギーなどの反応に重要な役割を果たすことが示された。

補体、抗体を中心とする体液性免疫、リンパ細胞、マクロファージなどを中心とする細胞性免疫は、対立して考えられている現状であるが、個体の integrity を保持して、感染源と反応しあつて行く生体内で、2つの免疫機構を分離して考えるのは自然の姿ではない。あるときは拮抗的であることも考えられるが、相補体に細胞系も補体系も関連しあつて、synergistic に生体の免疫反応

にあずかるのが生体内の実体と考えられる。補体系が赤血球、血小板、マクロファージ、多型核白血球、リンパ球とそれぞれ反応する過程が、これらの細胞膜上に存在する補体レセプターとの反応によつて明らかにされて来た。

上述の基礎的な免疫現象を基盤において、感染症個体の病因解析、診断、予後の判定に血流中の補体成分の測定、あるいは病変組織局所における補体成分の動態が追究されている。アレルギー反応、炎症反応、あるいは線溶系との反応、血液凝固系などに関連してC3, C4, C9, C1, C6などの臨床的な意義が示されて来た。

抗原抗体反応を補体系によつて増幅してとらえることにより、病原微生物抗原とその抗体の微量測定が可能になつて来たことは、補体研究の感染症への貢献のもう1つの分野である。在来の補体結合反応に比べ、より感度の高い免疫粘着反応が補体成分の構造と機能の解析の上に立つて開発され、各種のウイルス性腫瘍あるいはウイルス肝炎B型の問題に適用されて、本態の究明、診断、各種疾患との関連、感染予防対策の樹立に役立って来て

いる。以上、補体系を中心とした免疫機構と、感染症の現段階における問題点として補体系の classical pathway, C3 shunt および細胞性免疫との関連、診断および臨床経過の解析の課題があげられる。C3, C5, C8, C9の発見後、補体成分の構造と機構の解析から得られたわれわれの成績を中心に、その現状を概説した。

〔特別講演 1〕

実験的腎盂腎炎の化学療法にかんする研究

—発症と進展に関連して—

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

〔I〕 緒 言

合理的な化学療法を行なうための検討手段の1つに「感染モデルによる研究」がある。本講演では感染症として腎盂腎炎を選び、実験的腎盂腎炎を感染モデルとして、その発症、進展を検索し、さらにこれらの研究成績をもとにして、その化学療法、とくに薬剤の体内動態の問題を中心に検討した成績を以下にのべる。

〔II〕 腎盂腎炎の発症、進展に関する実験的研究

腎盂腎炎は「腎実質の細菌感染症」と定義されるので、腎盂腎炎の発症には腎実質に細菌の定着が最初に必要となる。

腎盂腎炎の大部分は上行性感の経路をとり尿路を上行した細菌は腎盂に侵入し、定着、そして増殖、発症という経過をとる。

本研究ではラットに尿路の上行性感を起させ、これによる腎盂腎炎の発症、進展の諸相を検討した。

実験的上行性腎盂腎炎は非尿流障害、尿流障害の2種類をつつて検討した。これらの作製は非尿流障害ラットは $10^6/ml$ の菌液を0.5ml膀胱に穿刺注入、外尿道をクランプした後、膀胱マッサージを施行して作製した。いつぼり、尿流障害ラットは上記の感染操作をした後に両側の尿管を軽く結紮して作製した。実験動物は正常血圧ラット(NR)、自然発症高血圧ラット(SHR)を使用、使用菌種は*E. coli*(O 14)、*Proteus mirabilis*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas*(T₈)の4種を選んだ。

(1) 菌種による発症の差異

菌種によつて発症、進展にかなりの差異のあることはすでに指摘されている。

正常血圧ラットを用いて腎内生菌の推移をみると、定着の最もよいのが変形菌、ついで緑膿菌、やや劣つて肺炎桿菌であつて、大腸菌は定着が最も悪く、3週間後には腎組織内からほとんど消失した。

腎組織の障害状態を前記の変形菌、大腸菌を用いて観察すると、感染72時間後では、変形菌は腎盂穹隆部に強い炎症がみられ、一部は皮質被膜下にまで炎症の到達している所見もあつた。これに対して大腸菌では炎症の度合も弱く、皮質にまで波及するものは全くみられなかつた。

このように一定条件下でのラットの実験では菌種によつて腎盂腎炎の発症、進展にかなりの差異のある成績がえられたが、これらの成績は人の場合にも該当することが考えられる。

(2) 宿主因子による差異

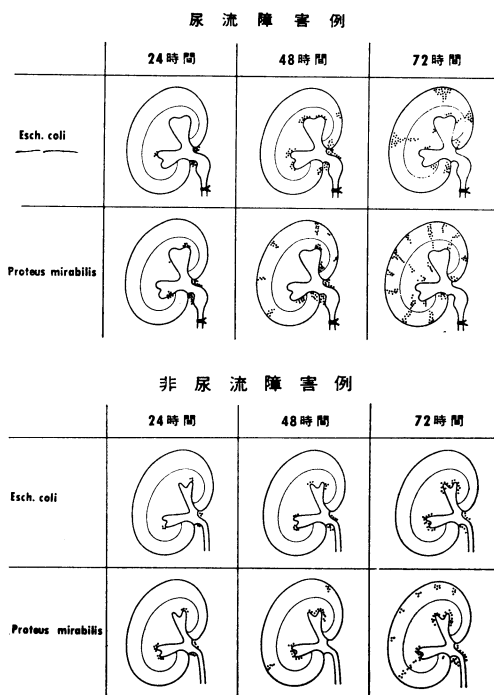
① 高血圧の存在

SHRを用いて、高血圧存在という条件下での発症、進展を検討した。

腎内生菌の推移で細菌の定着の状況を見ると、前述のように定着しにくい大腸菌においても正常血圧ラットよりもSHRのほうがはるかに腎内細菌の定着はよく、菌数の減少が遅く、また腎組織の障害の状況をもSHRは正常血圧ラットよりも障害度は強く、その進展も速いという成績を得た。

従来から腎盂腎炎と高血圧との密接な関係が人におい

図 1



て注目されているが、本実験成績はその一端を示唆するものであり、また高血圧状態においては強い腎障害の起ることが明らかとなつた。これらの理由の1つに血管障害の関与が考えられよう。

② 尿流障害の存在

人の腎盂腎炎では尿流障害の存在が重視されている。尿流障害の存在が実験的腎盂腎炎の発症、進展にかなる影響を与えるかを大腸菌および変形菌を用いた健常ラットで検討した。

成績は図1のとおりで、尿流障害例では腎盂の拡大、腎盂、乳頭部の強い炎症、さらに被膜下から皮質への病巣分布などが認められたが、非尿流障害例ではこのような所見はほとんど認められない。

非尿流障害例では感染の進展は腎盂→髓質→皮質という経路をとるのに対して、尿流障害例ではこれらの経路のほかに腎盂内圧の上昇の故もあつてか、上記のように腎盂→腎盂粘膜下から→被膜下を通つて→皮質に至る経路の存在も認められた。

これらの成績は尿流障害の存在は細菌の進展経路が非尿流障害例とは必ずしも同一でないことが立証されたわけで、尿流障害の存在は腎盂腎炎の経過、予後、化学療法などにも大きく影響することが示唆される。

〔III〕 腎盂腎炎の化学療法に関連して

(1) 生物学的測定法による検討

薬剤の腎内移行の実態を知ることは腎盂腎炎の化学療法
法の成果を挙げる拠点を得る上で極めて重要である。

Carbencillin (CBPC) 20 mg/kg を用いてその腎内濃
度を測定すると、注射後数分の時点では皮質濃度は髄質
濃度より高いが (皮質優位)、注射 15 分後からは髄質内
濃度が高く、髄質優位となる。

薬剤を大量に使用した際の腎内濃度は CBPC 50 mg/
kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg では dose response が認
められ、CBPC を増量するほど腎内移行は高くなるとい
う成績がえられた。これに対して、Cephalothin (CET)
では大量に使用しても腎内移行はそれほど増加せず、頭
うちの傾向を示していた。

これらの成績を血中濃度との比でみたのが図 2 である
が、抗生剤の腎内移行は薬剤の種類によつても差異のある
ことが明らかなので、薬剤をいたずらに増量しても腎
内移行が増すものでないことを立証した。

薬剤の腎内濃度と化学療法成果の関連を知る目的で、
Proteus vulgaris 腎盂腎炎ラットを用いてその感染菌の
MIC を指標に、CBPC, Ampicillin (ABPC) の効果を細
菌尿の消長で検討したところ、図 3 のとおり、MIC を
はるかに越す腎内濃度に達した CBPC 群においてすぐ
れた治療成果が得られた。同様に Cephazolin (CEZ) を

図 2 Carbencillin, Cephalothin の腎内・血中濃
度比 (Rat) Bioassay

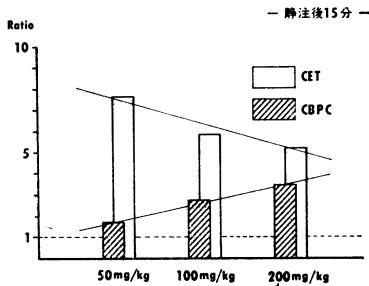


図 3 Carbencillin, Ampicillin の腎内
濃度と MIC との関係 (Rat)

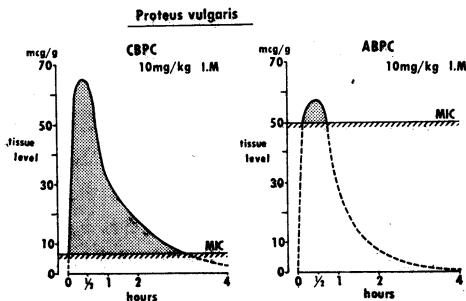
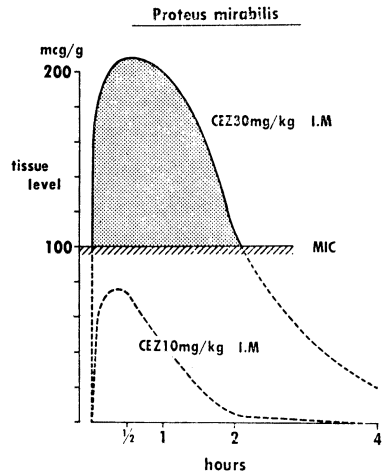


図 4 Cefazolin の腎内濃度と MIC
との関係 (Rat)



用いた実験でも図 4 のとおり、MIC を越えることがよ
い成果を挙げる条件として重要であることが解明でき
た。

これらの成績は病巣内濃度が MIC を越えることが腎
盂腎炎の化学療法においても有利なことを示している。

利尿剤 (Furosemide) と CBPC を併用した際の CB-
PC の腎内濃度は CBPC 単独使用時の濃度よりはるかに
高値で、かつ高値のままかなりの時間推移することを知
った。この所見は Sulbencillin (SBPC) においても同
様であつたが、この理由については、さらに検討を要す
るものがある。

腎髄質血流増量剤 (Aminophyllin)、腎血流増量剤
(Hydralazine) と抗生剤 (SBPC, Tobramycin) を併用
した際のこれら抗生剤の腎排泄動態をみると、Amino-
phyllin 注射後 C_{SBPC} は速やかに高値をとり、やがて
低下する。いつぼう Hydralazine では C_{SBPC} は速やか
に高値をとり、この高値はかなりの間持続する。これに
対して C_{TOB} では緩徐に上昇し、長い時間高値をとると
いう傾向がみられた。

これらの諸成績はさらに詳細な検討を要するが、抗生
剤の腎排泄態度の違い、血流増量剤の作用機序の違いな
どが差異の原因ではないかと考える。

(2) 放射性同位元素標識薬剤を用いての検討

生物学的方法による抗生剤の臓器内濃度の測定には多
くの制約がある。本報告では放射性同位元素標識抗生剤
を用いての autoradiography 法による腎内濃度の諸相
を検討した。使用標識抗生剤は ³H-labeled Tetracycline
(³H-TC), ¹⁴C-labeled Cefazoline (¹⁴C-CEZ), ¹⁴C-labeled
Sulbencillin (¹⁴C-SBPC) および ¹⁴C-labeled Piperamic

acid の 4 剤である。使用動物は日令約 50 日前後の dd 系マウスを用い経時的に検討した。

健常腎においては ^{14}C -CEZ および ^{14}C -SBPC とも静注後 1 分までは皮質優位に分布し、以後 4 時間までは髓質優位となつた(写真 1)。排泄終了は両剤ともほぼ 6 時間であつた。 ^{14}C -Piperamic acid では経口使用後 1~2 時間で皮髓境界部に特異的な分布が観察された。また、 ^3H -TC は終始皮質優位の分布を示した。このような薬剤の腎内分布の差異は、これら薬剤の腎内動態および排泄の特性を反映しているものと考えられる。

E. coli (O 14) で作製したマウスの実験的腎盂腎炎について、感染惹起後 24 時間、72 時間および 3 週後の各薬剤の感染腎内動態を経時的に観察した。感染腎内での動態は、各薬剤とも、急性炎症細胞の浸潤部へは速やかに高濃度に移行し、しかも長時間残存した。また壊死巣にはほとんど移行せず、間質増生の著明な慢性炎症巣へも余り移行していなかつた。急性炎症細胞の浸潤部での各薬剤の残存時間は ^{14}C -CEZ が 8 時間、 ^{14}C -SBPC 6 時間、Piperamic acid では 4 時間であつた。これらの成績は実験的腎盂腎炎の感染部位における抗生剤の実態の一端を示すもので、臓器感染症の病巣における抗生剤の作用実態の基本に触れるものと考えられる。

(3) 腎内病巣における抗生剤濃度の定量的測定の試み

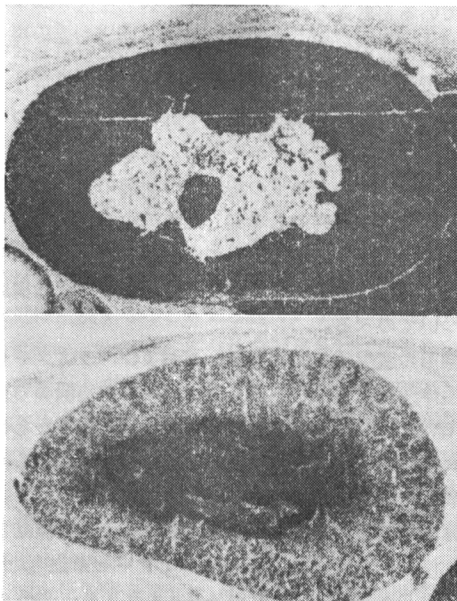


写真 1 ^{14}C -labeled Cefazolin の腎内分布

上：静注後 30 秒

皮質優位の分布像が観察される。

下：静注後 30 分

髓質優位の分布像がみられる。

Autoradiography 法は各薬剤の体内動態を具体的に詳細に知る上に優れた方法の 1 つであるが、定量的に測定するという点ではさらに多くの工夫が必要である。今回演者らは LINC-8 computer を組込んだ on line auto-scanning microscope photometer (CARL ZEISS) を応用した方法を考案し、これによつて ^{14}C -SBPC の autoradiogram の黒化像を 40 m μ の step 間隔でその吸光度を測定し、定量化をおこなつた。なお本装置の光源は Xe ランプで、測定波長は 540 m μ である。解析事項は mean frequency, median frequency, mean difference それに histogram などであつた。

^{14}C -SBPC 静注後 2 時間の健常腎内濃度を吸光度値で示すと、腎盂内が 176 で peak を示し、皮質部で 30~45 で明らかに髓質優位の分布像を示した。さらに尿細

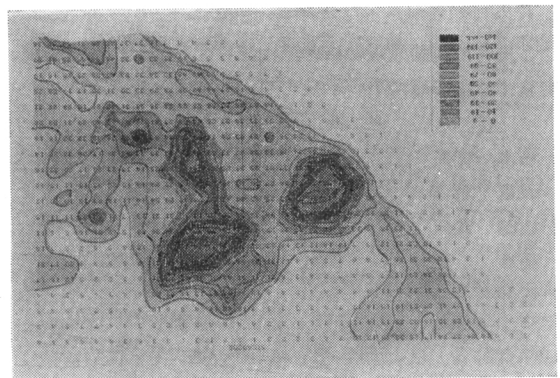


写真 2 ^{14}C -labeled Sulbenicillin の感染腎内分布
—吸光度値測定による contour map—(静注後 2 時間)

壊死原周囲の急性炎症細胞浸潤領域への本剤の好集中性が観察される。

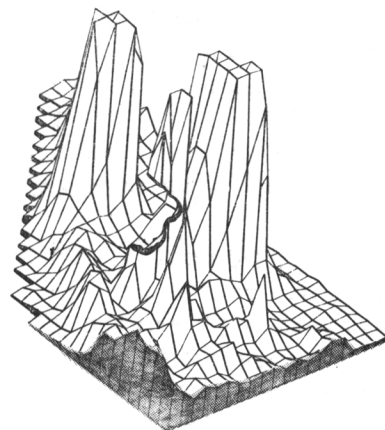


写真 3 写真 2 を Block diagram 法により 3 次元展開した図

管腔 60~70, 錐体部 13~19, 腎静脈内 7~9 と詳細な局在性も観察できた。

また ^{14}C -SBPC 静注後 2 時間の感染腎内の濃度分布を吸光度値で示すと, 急性炎症細胞滲潤部で 176, 壊死部で 2~7 であり, 感染巣の状態で本薬剤の移行分布に明瞭な差のあることが確認された (写真 2)。

腎臓の各部位で測定された吸光度値の同じ値を線で結んだいわゆる contour map (等高線図), あるいは各吸光度値をプロットして作製した block diagram による 3 次元展開図 (写真 3) で観察すると, 本薬剤の腎内分布の経時的かつ多彩な諸相がいつそう明瞭に解析された。

[IV] む す び

実験的腎盂腎炎を感染モデルにして, その発症・進展, さらに化学療法という一連の問題を同一の条件下で検討した。

これらの実験成績は細菌感染症の合理的な化学療法を実施する上で幾つかの示唆を与えるものと考えられる。

共 同 研 究 者

松本 文夫	斉藤 篤	嶋田甚五郎
大森 雅久	小林千鶴子	柴 孝也
山路 武久	三枝 幹文	酒井 紀
斉藤 司	田所 博之	山 麓 賢二
桜井 馨		

[特 別 講 演 2]

緑 膿 菌 の 病 原 性

本 間 遜

東大医科研細菌研究部

緑膿菌は常在細菌であり宿主に定着していると考えられる。従がつて発症して初めて病原性の問題が生ずる。これは広い視野に立てば腸内細菌叢の宿主に対する影響といった問題に包含されるもので, なかでも正常個体の抵抗力が如何なる機序によつて形成されるかという医学生物学上の重要な問題と密接な関係にある。この抵抗力は個体と常在細菌のかかわり合いの全経過を表わすものといえよう。

このような宿主と緑膿菌のバランスは菌側或いは宿主側の種々の要因によつて破られるのであつて, ここに conditioned pathogen としての本菌の病原性が発現する。遺伝的欠陥および医原性病因はどちらかといえば極端なものとして位置付けられる。この考え方からすれば本菌の病原性の発現は多様であり, その臨床症状は多彩であることがうなづける。

今回は与えられた時間を寄生体側, つまり細菌学的立

場から本問題の解析を行なつてみたい。

ジフテリア, 破傷風の場合には菌の外毒素が病因であることは明らかであるが, 緑膿菌感染症の場合には単一の物質が病原性の因子であることはない。本菌の菌体外産生物質または菌体構成成分またはその両方がその病原性の一部を担っていることは明らかであるが, 感染局所の臓器組織により, または個体差, 週令, 動物種によりその現わす症状も異なつて来る。

まず菌体外産生物質としてはアルカリ性プロテアーゼ, エラスターゼ, コラゲナーゼ, レンチナーゼ, ヘモリジン, ロイコチジン, ブドウ球菌溶解酵素が知られている。Exotoxin, enterotoxin の報告もあるがまだ問題点を残している。以上の物質はそれぞれ病原性の因子となりうるものである。

つぎに菌体構成成分であるが, 一般にグラム陰性桿菌に共通のものとして内毒素があることはよく知られているが, これを動物に注射した時の毒性はさほど強いものではない (マウス 1 匹当り LD_{50} 0.3 mg くらい)。しかし BCG で感作した場合とか, ACTH または酢酸鉛の適当量を投与した場合とか, 副腎摘出を行なつた場合にはその毒性は千倍以上も強力になる。腫瘍を移植された動物, アレルギー状態にされた動物にこれを見ることのできる。終末感染時にみられる septic shock の時には, おそらく量としては極めて微量な内毒素が致命的な作用をしていると考えられる。

本菌感染症の病因はこれらの多様な物質の組合せの上に, 環境因子が加わり, さらに宿主側の条件が重なつて発現する。ヒトの感染症のなかで動物に類似のものをつくれるものは極めてわずかである。動物実験での病原性と考えられるものをヒトの感染症の病因の 1 つと考えるためには基礎的研究から考案した臨床検査法を開発し, これを用いて臨床的に究明してゆく他はない。

以下, 菌体外産生物質の主なもの, および菌体構成成分についてのべる。

緑膿菌の産生するプロテアーゼおよびエラスターゼが強い生体作成をもつということは 2, 3 の実験から推定されていた。しかし菌体外産生物質は種々様々なものが含まれているので, その個々の活性を明らかにするためには高度に精製された標品を必要とする。この点で森原和之博士の結晶化された両酵素は極めて適当な標品といえる。使用した酵素 1 mg のプロテアーゼ単位 (mPU) はアルカリ性プロテアーゼが 4.3, エラスターゼが 49.3 である。

1. アルカリ性プロテアーゼ (以下 protease とする) およびエラスターゼ (以下 elastase とする) の作用:
2.5% チオペンタールナトリウムで麻酔を施したマウス

の角膜に注射針で傷をつけ、各酵素の一定量を点眼し、24時間、72時間後に病変を観察した。両酵素とも肉眼的処見では0.8~2 mcgで創傷部周囲に角膜の白濁が認められた。4~10 mcgで角膜全体が白濁し、elastaseでは穿孔が認められた。20~50 mcgでは重症の角膜潰瘍をおこし、角膜の変形が認められた。これらの病変は抗血清で中和される。病理組織学的変化も酵素量に比例して著しく、2 mcgで角膜実質の浮腫、4 mcgで角膜上皮実質の変性、50 mcgでは角膜穿孔部から眼球内組織の脱出がみられた。

生菌感染を行なってみると protease, elastase 産生株 IID 1210 株では 10^6 以上で角膜の膿瘍潰瘍を認めた。これに対し protease, elastase 非産生株であり、マウスの腹腔内注射で強い菌力を示す小林博士の NC 5 株は 10^7 でもせいぜい角膜の白濁に止まり潰瘍の形成は認められなかつた。このことは実験的角膜潰瘍の形成に関して明瞭な差が両株の間にあつたことを示している。

ヒトの角膜潰瘍の場合に緑膿菌の検出率が最高であることは三国政吉、大石正夫博士等、田中直彦博士等の報告するところであるが、これには protease, elastase の関与が強く疑われる。

Protease, elastase の 50 mcg をウサギの皮内に注射すると米粒大の出血壊死がみられる。皮膚をはがし裏面からみると広範囲に及んだ出血がみられる。さらに大量を注射すると数時間で出血性皮膚溶解がみられる。その周辺部は刃物で切り取つたような病像を示す。

病理組織所見では elastase 2 mcg で血管周囲の浮腫、血管内皮の腫脹がみられる。10 mcg で表皮下の細胞浸潤、50 mcg で壊死がみられる。Protease ではむしろ強い変化がみられた。10 mcg で筋肉層、毛根の epithel に変性がみられた。

ヒトの新生児に発症する壊疽性膿瘡は吉岡一博士等、西村忠史博士等の詳しい報告があるが、また、がん患者末期に出現することも知られている。この病因としての protease, elastase が今後究明されねばならない。

静脈内、腹腔内に注射すると 100~300 mcg でマウスは死亡する。頭頂間骨部、肺臓、胃壁、十二指腸壁、小腸上部、腸管内に出血がみられる。腹腔内では横隔膜、腹壁の出血が著明である。胸腔内接種では 50~100 mcg で死亡させる。鼻腔内接種では 20 mcg 前後で肺の出血が認められる。

病理学的所見として elastase 注射後4時間のもので絨毛の粘膜下に出血が認められ、毛細管の壊死が認められる。

以上の所見から elastase は生きた動物の血管に直接作用し出血させるものと考えられる。

ヒトの緑膿菌による終末感染時にみられる下血、或いは皮膚、粘膜の出血、或いは肺炎の著しい出血傾向、或いはガス壊疽様化膿病瘡等と本酵素との関係は今後究明されねばならない。

森原博士によれば protease, elastase の *in vitro* で産生は培養液 1 L 当り 1 g にも達するという。これら両酵素の病原的意義は大きいといわねばならない。

Protease, elastase 以外に菌体外産生物質としてヘモリジン、レシチナーゼ、ロイコチジンがある。ロイコチジンは白血球を破壊する物質で最近 SCHARMANN 博士により分離されたがまだ精製は充分ではない。また産生条件も今後の問題である。

2. 菌体構成成分の作用：病原性に関係していることは 1800 年代の末期から研究されている内毒素である。化学的にはリポ多糖・蛋白質複合体である。そのリポ多糖が発熱性、致死毒性、血管系および補体に対する作用等、種々の著しい作用を宿主に示すが、これは既に多くの総説が出て周知のことであるので、ここでは述べない。前述したように疾病の場合に正常動物では予想できない微量で病原性の 1 因になることに留意したい。

私は内毒素の蛋白部分（私共は OEP と命名した）に注目したい。何故ならこの物質は内毒素の 10 指に余る活性のうち“宿主にとつて好都合”に思われる作用、たとえば抗癌作用、抗ウイルス作用および細菌に対する非特異的防御作用等を強くもつており、“宿主にとつての有害作用”，つまり発熱作用、致死作用、骨髄壊死作用等はリポ多糖に比較してひじょうに弱い。その上、緑膿菌のすべての血清型の感染を防御する共通抗原と考えられている。現在、私共は 18 種類の型別株をもつており、他国では 15 種類またはそれ以下のものである。米国では FISHER の Immunotypes 7 種類の株がワクチン株として知られている。現在までにこれらの 7 株と私共の 14 株、合計 21 血清型別株をしらべたが、すべて OEP の免疫によつてマウスを感染から防御できる。

この OEP は後述する血球凝集反応 (OEP-HA) によつてその抗体を検出できるが、この OEP-HA 反応と寒天ゲル内反応および蛍光抗体の 3 つの方法を用いて検査してゆくと OEP は FISHER の 7 株、本局の 14 株（実験当時は 14 型別であつた）のすべての共通抗原であることが証明された。

本菌感染症の場合に宿主体内で増殖した菌体は同時に破壊され、その細胞壁の最表面を構成するリポ多糖と OEP は宿主体内でそれぞれのもつ活性を示すわけであるが、共に免疫原として反応し、抗体を産生させる。リポ多糖に対する抗体は現在知られているものだけでも 18 種類もあることは前述したとおりで、その抗体を検

出するためには18種類の抗原を用意しなければならない。この点 OEP がすべての型に共通の抗原であることが OEP-HA 反応を実用化しているといえよう。

3. 動物での緑膿菌感染症：自然界で動物では牛、豚、蛇、ニワトリ、マウス等の感染症の報告がある。最近では牛の乳房炎がかなりの問題となっている。なかでもミンクの本菌による出血性肺炎は周知知られている。日本では北海道、東北地方、他国では北欧諸国、シベリア、カナダ等に発生する。たいていの飼育場では数万頭を飼っているが、1度発生すると数千頭の死亡例はめずらしくない。これは斃死ミンクから分離培養した本菌でワクチンをつくり、至急に接種して予防するため其間の死亡数となる。

このようにミンクは自然感染動物として格好の種物であるので、2、3年来清水等と協同で以下の実験を行なった。

確実に一定量を気道内に注入するためチューブを用いて鼻腔深く挿入した。1両日中に鼻口から出血して死亡するが剖検すると肺に著明な出血壊死がみられる。蛍光染色でも肺組織内外に本菌が見出される。肺房の破壊が著明で組織内の菌の集簇がみられる。

感染には2株の菌株を用いた。1株はミンク由来の No.5 株で、他は NC 5 株である。NC 5 株では 10^9 個の生菌を注入しても死亡せず、肺病変も認められなかった。No.5 株はミンク由来株であり、北里の中瀬博士から分与されたものであるが 10^6 個でミンクに出血性肺炎を起させ死亡させている。生残ミンクの各臓器を培養すると NC 5 株を感染させたものでは感染後4日で、すでに菌は培養されないが、No.5 株では28日後でもなお各臓器組織から菌を培養検出した。

この事実は前述の角膜感染の実験と共に緑膿菌の菌力には株の間で著しい相違があることを立証したものである。しかもこの培養の菌力、或いは病原性は動物種により、組織により、また接種ルートの相違により異なることがわかるのである。

ミンクの感染実験と共に OEP 免疫による感染防御実験を行なった。OEP を不完全アジュバントと共に2回接種し、2週後に No.5 または NC 5 で攻撃した。その結果 1MLD で攻撃した NC 5 群は感染を完全に防御した。100MLD で攻撃した No.5 群では最高免疫群で5匹中2匹死亡したが防御効果は充分認められた。

この実験を通じて感染死亡したミンクの同じ屋舎内の無処置ミンクが本菌による肺炎をおこし、次々と12頭死亡した。自然感染の場合は単なる飲み水から感染し死亡するとされているが、このような環境条件は注目されねばならない。

4. 臨床検査法：OEP ワクチンは本菌の局所での増殖とそれに伴う菌血症または敗血症の防御に役立つが、もし病巣局所での本菌の増殖可能な場合には protease なり elastase なりの代謝産物が産生され宿主主体に吸収され障害作用を及ぼすことが考えられる。これに対し OEP ワクチンまたは抗血清は全く無効である。これらの障害作用はそれぞれの抗体によつて中和されるから、もしこれらの物質が病原性の点で大きな役割を演じているなら、それに対する対策を必要としよう。緑膿菌感染症の実態の把握が遅れていたのは臨床検査法がほとんど無かつたことに由るといえる。

OEP-HA 反応は杉山茂彦博士等により赤痢様症状を呈する“緑膿菌性腸炎”患者で HA 価の有意の上昇があることが証明され、本症状が本菌による有力な証拠となつた。この症例を例にとつてもそれでは主な病因となつている物質は何かの問題がある。現状では protease, elastase は純度の高い標品であり、血清学的にも OEP とはそれぞれ交叉反応を示さない。従がつてそれらの HA 反応も開発されつつある。一般に緑膿菌のような常在細菌の検査法は単なる colonization では陽性に出ず、病原性を発揮して初めて陽性に出るものでなければならぬ。

私共が現在用いることのできる検査法は以上の他に血清型別法がある。また抗 OEP 血清または型別血清を用いる蛍光抗体間接法がある。これは緑膿菌に限らないが一般にリポ多糖（内毒素）の微量を検出する Limulus test がある。

これらの方法によつて疫学的調査、本菌感染症の病態、病理学的検索、protease, elastase の病原的意義、本菌菌体成分 OEP またはリポ多糖の動き等が明らかにされよう。その結果、複雑な本菌感染症が少しずつでも解析され、ある種の症例によつてはその対策にまで発展できることを望むものである。

謝 辞

本講演の機会を与えられた会長 大越教授、座長を務められた梅沢教授に謝意を表する。

Protease, elastase の分与は森原和之博士により、実験は河原条勝巳氏が担当した。病理は青山友三教授、角膜の病変は田中直彦教授によつた。ミンクの実験は清水健、岡田和男、野田弘博士と協同で行なつた。研究室員 阿部千代治、棚元憲一、平尾豊氏の協力をえた。上記の方々に謝意を表する。

また、緑膿菌研究会々員の御協力に深謝する。

参 考 資 料

1. 第7回緑膿菌研究会抄録集。緑膿菌研究会事務局発行（東大医科研内）、1973年2月。

2. 本間 遜: 緑膿菌感染の基礎的研究の動向。日細誌 27(5): 629~640, 1972

[シンポジウム 1]

免疫不全状態における化学療法と
グロブリン

司会 真下啓明(東大医科研)

1. 実験的マウス緑膿菌感染症における
抗生剤とガンカペニンとの併用効果に
ついて

原中勝征

東京大学医科学研究所内科

生体の免疫機構が、未だ解明されない現在、免疫不全状態を定義づけることは、難かしい。先天性免疫不全については WHO で 11 のグループに症候群別に集約されたが、後天的なあるいは、2次的に生ずる、換言すれば、膠原病、臓器移植、癌の治療に用いられる副腎皮質ホルモン、種々の免疫抑制剤、抗癌剤や放射線による免疫力低下現象については、その原疾患が生体の免疫機構へ与える複雑な要素も考えると、ひじように多くの未知の問題があると思われる。

われわれは、このような状態に生ずる、opportunity とか terminal infection と呼ばれている状況での、緑膿菌やその他のグラム陰性桿菌、サイトメガロウイルスやニューモシステスカリニなどの弱毒菌の感染について、生体側の因子の研究と、治療法の確立に興味を持ってきた。今回のマウス緑膿菌感染症では、免疫抑制剤によつて受ける生体側の因子として、脾臓および胸腺の有核細胞数の変化と、脾臓リンパ球の T, B-Cell の変化を指標とした。

本実験の目的は、(1) 緑膿菌感染の治療に、GM と γ G の併用に相乗効果があるかどうか、(2) その γ G には特異抗体が必要であるかどうか、(3) ペプシン処理をした γ G は、菌接種と同時に注入で速効性が認められるかどうか、について注目しながら実施した。マウスは DD 系 4~5 週の雄を用いた。抗生剤には Gentamicin, 免疫抑制剤には Cortisone acetate, cyclophosphamide (Endoxan), Azathioprin (Imulan) およびコバルト 60 の全射照射を行なった。接種菌には *Pseudomonas aeruginosa* NC 5 株で 2.5% Mucin 0.5 ml とサスペンドして腹腔内接種したときの上記マウスの LD₅₀ は 2.86 $\times 10^8$ 個, GM に対する MIC は 1.6 であつた。

緑膿菌の特異抗原としては、医科研の本間教授の精製された、Original Endotoxin Protein(以下 OEP) を用いて、マウスに注射抗体を作つた。 γ G としては、正常マウス 300 匹からプールした plasma, この plasma から作り出した、F(ab')₂ および OEP 抗体のもつ γ G から作り出した F(ab')₂ を用いた。GM を上記マウスへ注射したときの血中濃度曲線では 1 mg/kg の筋注での 15 分値が、ほぼ MIC 値を示している。

OEP によるマウス免疫は、FREUND の incomplete adjuvant を用い 1 γ を初回および 2 週後に foot pad に注射した。4 週目および 6 週目 10 γ ずつ腹腔内注入をして 1 g G 部分の抗体を高めた。

この抗体を、静注できるように F(ab')₂ 精製した。F(ab')₂ はかなり少量であつたが、マウス血清中の 1 g G の含有量が少ないので仕方がないが、HA 価はそうとう強いものであつた。これを溶血反応で補体結合性のないことを確めた。

脾臓中のリンパ球の T-cell, B-cell の変化は Anti O Serum を用い、T-cell の Cytotoxicity Index をもつて表現した。上記マウスにおける正常値は脾臓有核細胞数 $1.23 \pm 0.18 \times 10^8$, 胸腺細胞有核細胞数 $1.23 \pm 0.56 \times 10^8$, 脾臓有核細胞中のリンパ球のパーセント 87 ± 2.5 , Cytotoxicity Index 23.3 ± 3.6 である。

無処置のマウスでの感染実験を行なつた。接種菌は 5.8×10^6 個を 2.5% mucin 0.5 ml に suspend し腹腔内へ注入した。Plasma は菌接種前 6 時間に筋注投与、F(ab')₂ は菌接種と同時に尾静脈から注入、GM は同時筋注、および 6 時間後、翌日からは朝夕筋注した。

その結果、GM per mouse を 1 回量で示すと、20 γ がほぼ MIC 値に達する量である。Anti-OEP の H 価はマウス 1 匹当りの接種価を示し、PG とは Pepsin treated 1 g G, すなわち F(ab')₂ を意味する。OPE(-)PG は蛋白量で HA 100 u の 100 倍注入。Plasma は 0.2 ml 注射した。その下の 1 から 4 までの数字は菌接種後の日数、T は 4 日目の判定で生存したマウスの数を 5 匹分の何匹で表わしている。

抗血清 100 および 20 単位投与群は GM の量に拘らず、ほぼ全部生存、4 単位のグループでは、GM 20 γ で 3 匹が生存しているが、抗体の含まない F(ab')₂ と PBS 群では 3 匹以上の生存は見られなかつた。ところで正常マウスの plasma 投与群は、ほぼ HA 5 単位群と生存数および延命日数に同様な効果がみられた。

酢酸コーチゾンを 100 mg/kg 腹腔内へ注入した時の細胞の変化をみると、第 1 日が最も著明な変化を示し、3 週目でほぼ回復する。

第 1 日目で脾細胞数と胸腺細胞数が減少し、とくに胸

腺細胞の激滅がみられた。Cytotoxicity Index は 50% に及び T-cell の damage の大きい状態を示している。菌の接種はこの第 1 日目に行なつた。接種菌量は正常マウス LD₅₀ 量の約 20 倍の 4.8×10^4 個であつた。その他の処置は前と同じである。

その結果、5 分の 3 以上の生存は HA 価 20 単位では GM 4r, 4 単位では 100r と併用したグループでみられた。無処置例でみられた plasma 注入群でみられた非特異的効果はみられなかつた。

Cyclophosphamide (Endoxan) 処置例をみる。100 mg 筋注すると、翌日にやはり最も著明な変化があつた。酢酸コーチゾンと反対に cytotoxicity は低値を示し、主に減少した細胞は B-cell である。接種菌量は 5.2×10^4 個であつた。

その結果、5 分の 3 以上の生存は抗 OEP 価 20 単位、4 単位ともに GM 100r のところであり、OEP 抗体投与群では生存日数でも著明な効果が認められた。

コバルト 60 全身照射の時の変化をみると、脾細胞、胸腺細胞ともに 7 日目に激滅がみられた。Cytotoxicity Index は著明な変化はなかつた。すなわち、⁶⁰Co 照射では T, B-cell ともに同様の割合で障害を受けているものと思われるが、この 7 日目に菌接種を行なつた。接種菌量は 5.5×10^3 個であつた。その結果、OEP 抗体投与群は全部生存し、抗体のないグループでは GM 100r 投与群だけ約半数の生存が認められた。

Azathiopryn (Imuran) の例をみる。100 mg/kg 筋注の翌日菌接種を行なつた。菌量は 4.9×10^4 個であつた。5 分の 3 以上の生存は OEP 抗体 20 単位、5 単位のところまで階段状の変化が出ており、いちおう相乗効果が出ている。

病理組織像は、免疫抑制剤の違いによる病変の差はあまり著明ではなかつた。

OEP 抗体、GM ともに投与しない群での肺は、ほぼ全肺出血像と肺胞の破壊がみられ、緑膿菌感染特有の菌産生酵素の影響を受けているものと思われる。カルボールチオン菌染色では、出血巢中に多数の菌が認められた。脾臓は抑制剤の影響と思われる Foricul の萎縮と周辺部のリンパ球の消失が著明で、感染による Foricul 周囲の出血が認められた。

GM 100r 投与だけで、OEP 抗体は投与しないグループの肺の変化は、限局的に中等度の出血巢が数個認められ、菌も少数ながら存在していた。しかし、肺胞の破壊像はあまり認められなかつた。

OEP 抗体投与群では、肺野の変化はほとんど認められなかつたが、細胞浸潤が小部分に認められたことと、治癒所見を思わせる部分ごく小部分に認められた。菌

は証明できなかつた。また、脾臓では Foricul の再生を思わせる所見が認められ、菌接種による組織変化はなかつた。その他、OEP 抗体を投与しないグループには腎糸球体の出血像、肝内に菌の集落の認められる症例もかなりあつた。

結論として、(1) コバルト 60 全身照射例を除き、脾臓および胸腺細胞の著明な変化のあつた場合でも、OEP 抗体と GM との相乗効果が認められた。(2) 無処置例での plasma 投与群で OEP 抗体 4 単位投与群と、ほぼ同等の生存数と延命効果が認められた。免疫抑制剤の投与、コバルト 60 の照射を行なうと、その効果を全く失なうことから、特異抗体の働きとは違つたメカニズムであろうと推察できる。(3) 1gG を Pepsin 処理した、F(ab')₂ の静脈内投与は菌接種と同時投与で十分な効果がみられた。しかし、予備実験で経時的にその効果をみると、時間を経る毎に、効果がなくなる。このことは、接種菌の増殖によるものであろうと考えられる。(4) 病理組織像では、OEP 抗体投与群は、病変および菌の発見はひじょうに少なく、その効果は強力なものであつた。

共同研究者 (東大医科研内科主任・真下啓明教授)

菅根一男, 中村昭司, 木村幹男, 深谷一太

国井乙彦

研究協力者

本間 遜教授 (東大医科研細菌学研究室)

橋本 直教授 (東大医科研アレルギー研究室)

成内秀雄博士 (東大医科研アレルギー研究室)

青山友三教授 (東大医科研病理学研究室)

2. 免疫不全状態におけるガンマグロブリン療法の適応と限界

松本 脩三

北海道大学医学部小児科学教室

原発性の広義の免疫不全症候群には、さまざまなタイプがあり一律に論じられないが、これらに対する γ -gI 療法の厳密な適応は、抗体欠乏が存在する状態であつて、しかも細胞外化膿菌による感染の防止を目的とする場合である。従がつて生体側の防御因子の状態 (抗体欠乏) と感染侵襲因子の種類の間者によつてその適応は規定されることになる。このことは実際的には原発性免疫不全症候群の各基本型における γ -gI 療法の効果の有無から明らかにされてきたことである。

(1) 免疫不全症各型の欠陥状態と γ -gI および化学療法の是非について

原発性免疫不全症候群の臨床表現は、いつに感染感受

性の増大であり、次ぎの4つの性格で特徴づけることができる。すなわち、1. 感染頻度の増加、2. その難治性(重症化と感染期間の延長)、3. 不測の合併症もしくは異常な表現型の発生、4. 病原性の低い菌種による感染侵襲である。

これらの状況は、臨床家の安易な経験的判断からすると、そのすべてが γ -gl 投与の適応と考えられる可能性をもつ性格のものばかりである。しかし現実的には、各不全型によつてそれらの感染頻度を抑圧する効果には大きな違いがある。すなわち、感染侵襲に対する γ -gl の治療効果が経験的にも最も明らかなのは、個体の側からは抗体欠乏だけが免疫機構の異常である場合であり、感染因子の側からは細胞外化膿菌による感染の場合である。

B-cell 欠陥の欄の上3者はともに上記の2つの状態がその病像の主体をなすものであり、従がつてこれらにおける γ -gl 使用の効果は化学療法の効果と相まつて最も期待しうるものであることは論をまたない。これらのうち最も代表的な慢性無 γ -gl 血症においては、私どもの経験した4例では、肺炎、中耳炎、膿皮症等を主体とする30回をこえる反復感染歴は、 γ -gl の予防的定期使用によつてこの数年間はほとんど完全に消失している。そればかりでなく、10歳男子の1例でみられた無 γ -gl 児に特有なりウマチ様の関節炎も、 γ -gl の投与だけで改善している。

この場合は補足療法 (replacement therapy) の義にかない、その効果を疑う余地はないが、この種の抗体欠乏とは異なり、抗体産生は概して正常であるが胸腺の無形成あるいは低形成により、Tリンパ球の減数をきたすDIGORGE 症候群では免疫グロブリンも抗体もおおむね正常(異種溶血素だけは認められないが多くの細菌抗体価はむしろ健康児よりも増加)であり、この種の免疫不全に対しては如何に感染の反復化、または重症化、長期化があつても γ -gl は経験的に無効である。同様に慢性肉芽腫症 (CGD) のような好中球機能異常症においても、Ig は反復感染の2次的結果として増加しており、私どもの経験例のすべてに、*Staphylo.*、*Strepto.*、*Candida* その他に対する抗体価の上昇がみられ、この状態における化膿性リンパ腺炎に対しては γ -gl の無効なことは明らかである。また neutrophil dysfunction syndrome の別種のタイプである好中球の chemotactic activity の欠如を主病像とする疾患においても、私どもの経験した例にも明らかなように、各Ig分画の濃度においても、また抗体レベルにおいても、著るしく増加している。たしかにこの例の数10回に及ぶこれまでの感染歴(皮膚粘膜の化膿性重症感染)においても、化学療法の効果は

部分的に認められるが、 γ -gl の投与は全く無効であつた。

このことはリンパ球機能の一部の異常によると解釈されている慢性皮膚粘膜カンジダ症の場合も同様であり、抗体産生能は正常であるために、*Candida* その他の異常反復感染の結果、免疫グロブリン総量もまた各種抗体の濃度もともに増加しており、この場合やはり γ -gl の治療の効果および予防的效果は、いずれも認められない。

以上のように原発性の免疫不全の中では、生体反応系の障害パターンにより γ -gl 適応の異なることは理論的にはもとよりであるが、経験的にも明らかなことであり、感染に対する治療面にも予防面にも γ -gl の使用が明らかな効果を示すのは、B-cell の単独欠陥の場合だけであり、T-cell もしくは好中球の機能欠陥においては多くの場合、感染歴に対する予防・治療効果は認められない。

(2) 免疫不全症候群における感染因子と γ -gl

既述の問題とは別に、個体の防御機構の欠陥状態は同じであつても感染因子の違いにより効・無効の別が生ずる。すなわち、細胞外化膿菌に関しては γ -gl の効果が最も端的にあらわれるが、弱毒常在菌に関しては必ずしも明確ではなく、ウイルスに関しては一部のものに予防的效果が認められるだけで、多くの場合、治療効果は認められない。

無効なものの中で看過しえないのは pneumocystis carinii による alveolar pneumonia である。この感染は一般に T-cell 系の異常に際して発現頻度が高いが、無 γ -gl 血症等の B-cell だけの欠陥でもときに認められることがある。乳児にみられた一過性の hypo- γ -globulinemia における抗体レベルをみると、この例に生じた pneumocystis carinii 肺炎は、極端な抗体欠乏状態にあるにも拘わらず、 γ -gl の大量投与に全く奏効せず、発症2カ月後に死亡している。この型の肺炎では pentamidine isethionate による化学療法が最も効果的であることはよく知られている。

いつぼう、また WISCOTT ALDRICH 症候群は、末梢リンパ組織でみられる、いわゆる胸腺依存域のリンパ球減少が主像ではあるが、抗体産生能に関しても一部の機能(細菌その他の多糖体抗原に対する抗体産生)に欠陥のあることが確かである。この疾患では経験的にも γ -gl 投与が有効なことがしばしば経験されるわけであるが、この疾患では実際には細菌類よりも、むしろ DNA ウイルスの感染が現象面では目立ち、筆者らの経験した3例中2例は水痘と herpes simplex の感染が激症長期化しており、また1例は cytomegalovirus の敗血症感染で死亡している。これらの感染像に対しては、 γ -gl の治

療的使用がなんらの効果も有しないことは経験的にも明らかであった。

同様のことはスイス型無 γ -gl 血症 (severe combined immunodeficiency) に関してもいえることで、抗体欠乏は極端なまでに低く、その意味では γ -gl の補足療法が意味を有することになるが、感染因子の側からすると大半がウイルス、真菌、および pneumocystis であり、その意味からは γ -gl の少なくとも治療的意義は認められず、実際的にも然りである。

(3) γ -gl の静脈内投与

上述のように広義の原発性免疫不全症の各型の中では、無 γ -gl 血症その他の選択的 B-cell 不全が画然とした γ -gl 使用の適応性を有するわけであるが、その際にも感染予防の目的で使用する場合は、標準製品の筋注投与が適しているが、激症感染時に治療目的で使用する場合には、大量を速やかに投与することが望ましいのは当然で、この場合いずれの意味からも静脈ルートでの使用が必要となる。

この目的に対しては、disaggregate された3種の γ -gl 製剤が用いられることになるが、実際には低酸度 pepsin 処理の γ -gl フラグメントと plasmin 処理のもの2者が使用されていることは周知のことである。これらそれぞれの、使用上の優劣は著者のみ限りにとまどめることができるが、pepsin 処理 γ -gl のもつ最大の欠点は生体内半減期の短かいことで、私どもが γ -venine で検討した結果では、正常人に関しても、また無 γ -gl 血症に関しても全く同様で、抗体活性からみた T 1/2 はほぼ 24 時間であった。しかし本製剤は、その抗抗体活性除去の安定性がよいことと、拡散速度が早くかつその分散容積が大である利点を有することから、ひろく使用されているが、その半減期から考え、使用に際しては少量をだらだらと長く用いることは無意味であり、感染極期にその大量を集中的に使用する (1日1回 2~3日連続) のが合理的である。

Plasmin (fibrinolysin) 処理 γ -gl 製剤は Merck Sharp and Dohme の製品では、半減期がほぼ 16 日でありかなり長くなるが、このものは溶解後長時間放置すると経時的に酵素処理が進行し、T 1/2 は短くなる可能性がある。

ともかく γ -gl の酵素消化フラグメントには現在なお理想的なものはなく、今後他の手段による安全有効な静注用製剤の開発が希求されるゆえんである。

(4) 免疫不全状態におけるその他の治療、とくに transfer factor について

一般に原発性免疫不全症の治療法は、不全状態のタイプにより、こんにちとされているものは多岐に亘つて

いる。これらのうち、いわゆる移植療法以外の一般的治疗法としては、 γ -gl の補足療法ほかに凍結血漿と transfer factor の投与がある。

凍結血漿は IgG 以外の免疫グロブリン分画 (および補体) の補給を主目的としているが、transfer factor は Tリンパ系の異常のうち重症複合型あるいは DiGeorge のようなラジカルな異常でなしに ALDRICH 症候群などの T-cell の質的欠陥の補正に主としてその領域を求めて用いられ始めている。このリンパ球因子は、古くは 20 年前に LAWRENCE がリンパ球ないし白血球抽出液で、ツベルクリン皮膚反応性を陽性者から陰性者に transfer したことに始まるが、私ども (崎山、富樫、松本) も抗結核剤療法に反応しない進行性の 1 次結核症で、細胞性免疫能の欠陥が *in vivo* でもまた *in vitro* でも証明された 2 例の患者と、ALDRICH 症候群の 2 症例にこれを用い、前者では 2 例ともに、また後者ではその 1 例に良効をえている。

前者の中の 1 例は麻疹罹患 6 週後に発症し、強力な化学療法にも拘わらず発熱が弛張した粟粒結核症で、この場合 γ -gl は免疫系の障害点からしても、また感染因子の点からも無効であることは明らかであり、従がつてツ反応強陽性の成人 donor から transfer factor (T.F.) を作成し、麻疹罹患 2 カ月半後に 2 回に分けてこれを投与した。その結果、その 10 日後から一般状態およびレ線像の著明な改善がえられ、20 日後に解熱し、また治療前陰性化していたツ反および PPD に対する L-MIT も陽性化した。

WISCOTT-ALDRICH 症候群の 2 例は兄弟例であるが、そのうち有効であった 1 例では、治療前、反応の全く陰性であった PHA および DNCB に対する皮内反応が、治療後いずれも陽性化し、臨床的にも反復感染のエピソードが消失し、湿疹も改善した。この疾患に関しては LEVINE も 24 例中 12 例に有効であったとしており、かつ有効例では遅延型皮膚反応と MIF が陽性化している。本症の真の病態生理は現在なお不明であり、また T.F. の免疫学的効果の本質的性格もまた未知であるため、上記の現象の解釈は全く不可能であるが、一部の例で予想外の効果が認められることは確かなものと考えられる。

3. 幼若小児における感染症の化学療法とガンマグロブリン

西村 忠史

大阪医科大学小児科

今日種々の難治性細菌感染症が臨床治療上重視される

所以は、それらが生体のもつ諸条件を背景として発症しているところにある。すなわち、生理的病理学的原性条件の介在によつて臨床的には感染病像もその特徴を失ない、また修飾されてくると同時に治療面では生体の感染防御能の欠損ないし低下によつて化学療法の本来的使命である病原細菌の抑制は果してても、炎症の終熄、治療への連りは極めて困難である。

さて小児において生体感染防御機構の欠損ないし低下は先天性免疫不全症をもつて代表されるが、いつぼう生理的免疫不全状態といわれる乳児期前半の年齢期間は、免疫発達段階でもあり、実際にこの時期においては、病原細菌の侵襲もうけ易かつ容易に重症し易い。

したがつて、このような時期における難治感染症の治療においては、抗生物質療法だけをもつて十分な効果を期待できぬことが多く、免疫療法併用の必要性が推奨されている。

とくに γ -globulin 療法に関しては、従来ある種のウイルス性疾患に効果のあることが認められているが細菌性感染症についてはその成績も不定であつた。しかし γ -globulin 投与によるウイルス抗体付与の治療レベルはかなり明らかにされているが、細菌抗体とくに特異抗体を γ -globulin 投与に期待することは、抗体価と感染防御、抑制程度も充分解明されず、ときには大量の必要性が問題となり実際に筋注用 γ -globulin をもつては困難のことが多かつた。しかし近年開発された Pepsin 処理、plasmin 処理 γ -globulin は静注可能で、大量の投与が可能となつた。

幼若小児とくに生理的免疫不全状態といわれる年齢層を中心に先ず Immunoglobulin の産生状態をみると、Ig G は生後 2~7 日では平均 105.42 \pm 188.5 mg/dl で成人値の 94% を示し、生後 61~90 日で平均 406.5 \pm 73.5 mg/dl、成人値の 36.3% となり最低値を示す。そして 6~8 歳で成人値の 95.3% に達する。いつぼう Ig A は生後 2~7 日では測定不能であるが、生後 15~21 日には 7.2 \pm 7.0 mg/dl 成人値の 2.9% で、なだらかな増加曲線を示し 9~11 歳で成人値に達する。Ig M は経胎盤性が極めて少ないため生後 2~7 日 17.3 \pm 6.4 mg/dl 成人値の 18.2%、その後急速に増加して 10~12 カ月で成人値の 76.3% に達する。とくに ASLO、抗コアグララーゼ抗体、大腸菌凝集素抗体の推移についても、7S 抗体をもつ ASLO、抗コアグララーゼ抗体は経胎盤性がみられるが 19S 所属の大腸菌凝集素抗体は胎盤通過性がなく、したがつて、生後間ない乳児にはほとんどみられず、ASLO 抗コアグララーゼ抗体推移も Ig G 推移によく平行している。これらの見地に立つてまず γ -globulin におけるこの 3 種の抗体価をみると、大腸菌凝集

素抗体は極めて低値である。次に γ -globulin 投与による体内推移を ASLO を指標にみると、Pep-GG では血中からの消失は極めて早く、半減期は約 24 時間、標準 GG 筋注用では 7~8 日となる。また平行して行なつた IgG、AM の推移についても IgG が同様の傾向を示し、静注後 30 分~1 時間でピークを示し、急速に減少してくる。Ig A は静注直後の上昇がみられるが Ig M にはほとんど変動はみられない。

次に抗生物質と Pep-GG、Plas-GG 併用の菌増殖に及ぼす影響を検討した。すなわち、*Staph. aureus* 80/81 について CER を添加して、菌増殖阻止作用をみると比濁法で Pep-GG を血清 (32 倍稀釈) に加えることによりその増強がみられる。また *P. aeruginosa* T-8 に対する GM、Pep-GG 併用による影響は *Staph. aureus* ほど明瞭には現われない。しかし大腸菌 O 55: K 59 を用いた CER、Pep-GG 併用は、その効果がとくに顕著に現われる。Pep-GG を 50 mg/ml より 6.25 mg/ml まで稀釈して、その抗菌程度を cell count でみると *Staph. aureus*、*E. coli* では濃度に比例して菌増殖抑制作用がみられ、とくに *E. coli* に Pep-GG 50 mg/ml 作用したばあい最もよく現われている。しかし *P. aeruginosa* では濃度差による菌増殖への影響はみられない。そして Pep-GG 50 mg/ml を血清稀釈で調製すると前者の Buffer 稀釈と異なり、*Staph. aureus*、*P. aeruginosa* でも菌増殖曲線はなだらかとなつてくる。Pep-GG の血清添加による菌増殖抑制効果を年齢的にみると *Staph. aureus* では、Pep-GG 25 mg/ml 添加で 2 カ月乳児でも成人に等しい抑制効果がみられるが 6.25 mg/ml 添加では 10 カ月乳児は成人に劣つてくる。しかし、*P. aeruginosa* では 3 カ月乳児でも *Staph. aureus* の場合のような傾向はみられず、Pep-GG 濃度に関係なく菌増殖がみられ、5 カ月乳児、成人例では却つて Pep-GG 添加により菌増殖抑制が弱い結果をえた。

そこで *Staph. aureus* について CER (1/4 MIC) を Pep-GG 加血清に添加、菌増殖に及ぼす影響を生後 3 日新生児、4 カ月乳児、7 歳児について検討した。

Pep-GG 12.5 mg/ml、6.25 mg/ml 加血清では、血清だけとの間に菌増殖阻止に対する差はほとんどない。

これには血清濃度による CER への影響が大きく前述した 32 倍血清稀釈による菌増殖抑制成績からみても 40% の血清量が 1/4 MIC の CER への影響は無視できない。また GM (1/4 MIC) を同様に Pep-GG 加血清に添加して検討したが *Staph. aureus* の場合と同じで Pep-GG 濃度による差はみられず、ただ生後 2 日新生児では却つて 4 時間以降、菌増殖の傾向が伺われた。

以上の成績から、*Staph. aureus* に対しては血清添加 Pep-GG を増量することによつて、2~3 カ月乳児でも年長児、成人に等しい菌増殖抑制を示すことができた。しかし *P. aeruginosa* に関してはこのような傾向は Pep-GG 12.5 mg/ml, 6.25 mg/ml 添加範囲ではみられなかつた。また *Staph. aureus* に対する CER (1/4 MIC), *P. aeruginosa* に対する GM (1/4 MIC) 添加による Pep-GG との菌増殖抑制効果には血清への添加群との間に著明な差はなく、血清濃度による CER, GM への影響も考えられ、次に白血球食菌能に対する Pep-GG の影響を検討した。*Staph. aureus*, *P. aeruginosa* 10⁶/ml 菌量で、Pep-GG 50 mg/ml, Pep-GG+新鮮血清 (1:1), 低 γ -globulin 血症新鮮血清, 成人新鮮血清と比較したが、両菌とも明らかな菌とり込みの促進は成人血清だけで *Staph. aureus* で Pep-GG 50 mg/ml, Pep-GG+新鮮血清で白血球外菌数のやや減少が 120 分培養でみられたが *P. aeruginosa* では全くなかつた。また 1 カ月, 3 カ月乳児, 急性白血病患者で前 2 者には Pep-GG それぞれ 500mg, 1,000 mg 静注, 静注前, 後 15~20 分の血清を用い, また白血病例では Pep-GG 12.5 mg/ml 添加して *Staph. aureus*, *P. aeruginosa* 食菌能をしらべたが菌とり込み, 白血球内生菌残存数にも Pep-GG による影響はほとんどみられなかつた。

γ -globulin を幼小小児感染症 12 例, 基礎疾患に合併した症例 8 例に投与し, その効果を検討した。幼小小児例は肺炎 5 例, 敗血症 4 例, 蜂窩織炎 2 例, 化膿性髄膜炎 1 例で GG だけ 4 例, GG と Plas-GG また Pep-GG 併用 4 例, Plas-GG, Pep-GG だけ 4 例である。使用量, 回数は GG 1 日 70~200 mg/kg 1~7 回, Pep-GG, Plas-GG 70~400 mg/kg 2~4 回行なわれた。起炎菌は *Staph. aureus* 3 例, *Staph. aureus*, *Klebsiella* 1 例, *Klebsiella* 3 例, *P. aeruginosa* 3 例であつたが, 症状改善について判定不能は GG 投与群に多く, Pep-GG, Plas-GG 投与群では敗血症で Pep-GG 70 mg/kg, Plas-GG 120 mg, 200 mg/kg 3 日連続投与の判定不能例を除けば症状の改善がみられ, 100~200 mg/kg 2~3 回連続投与症例により成績がみられているが病原細菌陰性化には直接の関連はほとんどない。

いつぼう再生不良性貧血 2 例, 急性淋毒性白血病, 急性骨髄性白血病それぞれ 1 例, 慢性骨髄性白血病 1 例, IETTERER SIWE 氏病, 血小板減少性紫斑病それぞれ 1 例, 計 8 例における敗血症, 肺膿瘍, 肺炎ならびに感染症状出現時に γ -globulin 投与を試みた。GG は血小板減少性紫斑病の蜂窩織炎, 肺炎発症例に投与されたが残りはずべて Pep-GG, Plas-GG である。使用量, 回数は 1 日 40~220 mg/kg, 毎日また隔日間隔で 2~3 回投

与された。症状改善に効果あつたものは 1 例だけ 2~3 日連続投与でいつたん改善がみられたが再び悪化したもの 5 例, 全く改善のないもの 2 例であつた。病原細菌不明例が多いが大量連日投与例に症状改善の徴がみられている。これら症例群では原疾患それ自体に加えて抗腫瘍剤, 抗白血病剤が使用されており投与量の増量, 投与回数が増加が望まれる。

以上, 幼小小児感染症に対するガンマグロブリン療法と化学療法の成績を述べ, 併せて血清菌増殖抑制作用および白血球食菌能に対するガンマグロブリンの影響を検討した。物理, 化学的にも不安定な免疫物質を *in vitro* で生体内作用の再現を求めたこと, また抗生物質の種類, 添加血清濃度等検討すべき問題は多い。ただ幼小小児血清への Pep-GG また Plas-GG 添加による菌増殖抑制作用の増強をみとめたが, 抗生物質添加による差異はみられず, 感染症治療における化学療法, ガンマグロブリン療法の本来の役割の相違が示唆された。なお臨床検討においては投与量, 回数, 増加の必要性を強調した。

4. 外科領域における重症感染症に対するガンマグロブリン投与の意義

由良二郎・藤井修照
名古屋市立大学第一外科

外科領域における重症感染症, とくに穿孔性腹膜炎, 肝胆道系感染, 遺残膿瘍, 敗血症術後肺炎, 髄膜炎, 熱傷感染等は, いずれも重篤な基礎疾患や手術侵襲, 出血, ショック等の上に発症する GNB 感染症であり, 外科的処置や抗生剤だけに依存できない症例も多く, 1 種の急性免疫不全状態と解することができよう。また, 手術の対照となる老人, 小児, poor risk の症例等における全身抵抗力の低下は抗癌剤, レ線照射, steroid hormone の投与等の各種の immunosuppressive な療法と相俟つて重篤な感染性合併症を併発し, 予後を著しく不良とさせるもので, ここにこれら症例に対する化学療法の再検討が必要であることはもちろんのこと, とくに本日主題となつた免疫強化療法の意義もここに存在するものと思う。

γ -Globulin の臨床使用成績と投与量: これらの外科的重症感染症に対する抗生剤と静注用 γ -Globulin の併用効果を教室の 34 例についてみると, その 70.6% に有効例が得られている。いずれも抗生剤単独では効果が期待できず, γ -Globulin の併用によつて臨床症状の改善, 菌陰性化の促進, ショックの改善等が認められたものである。根治手術不能な胆道系腫瘍による閉塞性黄疸

例で化膿性胆管炎を併発した症例においても、一時的にせよ septic shock から免れ得た症例がある。もちろん腹膜炎や敗血症例等とともに重篤な基礎疾患に対する surgical repair の成功、不成功、各種のショック対策等も予後に大きく関与することは言うまでもない。

γ -Globulin と抗生剤の併用効果を起炎菌別に見てみると、総使用症例 47 例中、有効例の多いのは緑膿菌、大腸菌等の GNB 単独感染例であり、混合感染例では無効症例が多い。

γ -Globulin の投与量、投与回数と効果の関係をみるとそれらの間には顕著な差異は得られなかつたが、初期の症例は 7~10 日に 1 回の使用であり、最近の 2~3 日毎に使用した症例では有効例が多い印象を得ている。

γ -Globulin の局所投与について：新生児の水頭症に対する脳室心耳吻合術後の緑膿菌性髄膜炎症例に、 γ -Globulin と GM の局所投与を行なつて著効を得たことから、家兎の実験的緑膿菌性髄膜炎にその併用療法を試みた。臨床分離 PS 107 株 10^7 オーダー注入時の 5 日目の死亡率は 94% であるが、GM、CB-PC と γ -Globulin の髄腔内併用投与を行なうと、その効果が良くなる。とくに GM 併用が最も有効である。この効果は髄液中の糖の変動からみても明らかであり、GM と γ -Globulin 併用群ではその低下が軽微で、また回復も早い。しかし、薬剤の髄腔内投与に関しては痙攣その他の副作用の面から、投与量、濃度については十分な注意が必要である。

また臨床例においてその局所併用投与は創の治癒、菌陰性化の促進が認められる。すなわち、緑膿菌感染を伴う難治性下腿潰瘍、術後の膿瘍腔に対して認むべき効果が得られた。 γ -Globulin の効果は病巣局所における細胞性の防御機構を高める意味もあるが、直接的に菌の増殖を抑制することも事実であり、*in vitro* においてこれを実証した。すなわち緑膿菌 IAM 1095 株の培養 medium に γ -Globulin 10 mg/ml を添加すると、無添加 control に較べ著しく抑制される。さらにこれに CB-PC 併用するとなお著明となり、CB-PC 単独添加時より明らかに顕著な開きが認められる。またこの γ -Globulin の試験管内増殖抑制効果は少量の人血清の添加、すなわち補体などの液性因子の存在によつて、さらに増強する。なお、こういう γ -Globulin の発育抑制効果は大腸菌についても、また他の GNB についても認められ、さらに抗生剤との併用効果は GM についても証明している。

γ -Globulin の大量投与について：

外科的重症感染症においては Endotoxin shock を伴うことが多く、しかもしばしば急激な臨床経過をたど

るもので、1種の急性免疫不全状態と言うこともできよう。こういう状態における γ -Globulin の大量投与は、その局所投与の有効性から考えても意味があるものと思われる。小児外科領域における先天性胆道閉鎖症は術後の逆行性胆管炎のために、今日なおその治療に多くの問題を残している。今ここに 6 ヶ月乳児の術後逆行性感染例で、 γ -Globulin 0.5 g (約 70 mg/kg) を投与した症例についてみると、体温の下降、血中緑膿菌の消失や呼吸困難の消退等の臨床症状の改善が見られるいつぼう、感染のたびに白色となつた糞便が、治療によつて黄色となつている点は注目に価する。

γ -Globulin 大量投与の効果を実験的緑膿菌感染マウスについて検討してみた。あらかじめ γ -Globulin をそれぞれ per kg 30, 100, 300, 1,000 mg 投与したマウスに、緑膿菌 NC-5 の 4 倍量 LD_{50} を腹腔内に接種し、72 時間の死亡率を検討した。 γ -Globulin 単独投与でも 300 mg/kg では 50% の死亡率の低下がみられるが、GM 併用投与群では γ -Globulin 100 mg/kg で、すでに 10% の死亡率に低下している。この γ -Globulin 大量投与効果は CB-PC との併用実験においても同様な結果として認められた。

各種免疫抑制的処置後の感染症について：

先天性胆道閉鎖症の根治手術後の steroid 療法は進行する肝の fibrosis や種々の肝病変の修復、抑制あるいは腸管吻合部の狭窄の予防等に有意義と思われるが、その長期大量投与群は 100% に逆行性胆道感染を発症し、死亡率も高い。免疫能がまだ未熟な乳児初期で、しかも肝機能の障害、胆汁排泄の低下、非生理的な肝腸吻合等の悪条件の上に steroid による immunosuppression が感染をさらに増悪せしめるものと思われ、今日では原則として投与は行なっていない。これら症例に対する γ -Globulin の効果はある程度認められるが、本疾患の性質上それが根本的な治療とはならず、やがては胆汁性肝硬変に移行する例が多いことは言うまでもない。

副腎皮質 steroid による免疫抑制マウスの緑膿菌感染症に対して、 γ -Globulin と抗生剤の治療効果を検討した。すなわち、酢酸コルチゾン 2.5 mg/kg を 7 日間投与後、NC-5 を接種し 72 時間の死亡率を見ると、 γ -Globulin と GM の併用投与時においては 40% 以下に低下している。しかし、先に述べた免疫非抑制時の 10% に比べると治療効果はややおとつている。

全身にレ線 250 r を 4 日間照射した免疫抑制マウスについても同様の実験を行なつた。GM 単独治療では 50% が死亡し、非抑制マウスにおける 30% と比べると感染防御能の低下がうかがわれる。これに対する γ -Globulin の大量投与と GM の併用は感染早期の死亡率

の上では明らかに有効である。

γ -Globulin の網内系機能に及ぼす影響：

緑膿菌 *Ps* 47 株を腹腔内に 10^8 オーダー接種した家兎では 6~12 時間で網内系機能が低下する。これに有効抗生剤を投与するとその機能は徐々に回復するが、GM に γ -Globulin を併用するとさらに回復が早く、かつ正常値以上の level に上昇する点は興味深い。

重症感染症時における各種細胞性ならびに液性免疫能の低下、麻痺状態に対し、 γ -Globulin 投与は意義があると考え、網内系機能の面からもこれを実証した。

家兎緑膿菌感染に対する抗血清および γ -Globulin 療法：

抗緑膿菌血清は *Ps* 47 株ワクチンを家兎に 2 回注射して得た血清で、1280 倍の凝集価を有するものである。

Ps 47 株を腹腔内に接種し、同時に家兎の抗緑膿菌血清、 γ -Globulin、GM 等の併用投与を行なった。対照の非治療群はいずれも 16 時間以内に死亡するが、抗血清 0.5 ml 単独投与群および γ -Globulin と GM 併用投与群はいずれも死亡率の低下と平均生存時間の延長が見られる。

すなわち γ -Globulin は抗血清と同程度の効果が得られる。

抗 CPS 血清療法および抗生剤との併用について：

CPS およびその抗血清に関しては教室の村松が再三報告して来たが、緑膿菌と肺炎桿菌の混合感染例の死亡率が著しく高い点に着目して、肺炎桿菌荚膜多糖体 (CPS) を抽出し、この CPS で免疫した家兎血清を用い検討してきた。この抗 CPS 血清は緑膿菌、大腸菌をはじめとする各種 GNB 感染に対し認むべき治療効果が得られる。この抗 CPS 血清の効果は非特異的ではあるが、とくに緑膿菌に対し有効であるので、以下、緑膿菌感染マウスについて実験した。

NC-5 6×10^7 を接種したマウスの死亡率は 36 時間で 100% であるが、抗 CPS 血清投与では、40% となり、これに SB-PC を併用すると改善され、200 mg/kg の併用では死亡率は 0 となる。すなわち抗 CPS 血清と抗生剤の併用は著しい効果が認められる。先に述べた緑膿菌 *Ps* 47 株による抗血清での治療効果に較べると、抗 CPS 血清がより優つていると思われる。

同様の実験を γ -Globulin についても行なつてみた。 γ -G1, 100 mg/kg 単独では 60% の死亡率を示すが、SB-PC を併用すると、その併用量に応じて改善され、常に SB-PC 単独群よりもすぐれた死亡率の低下が認められる。しかし、これらの成績は抗 CPS 血清投与時より劣つている。

総括：

以上、外科的重症感染症に対する γ -Globulin と抗生剤の併用療法についてのべたが、いちおう 70% の効果を認めており、また γ -Globulin の局所的使用の有効性についても臨床例ならびに *in vitro* において実証した。

外科的重症感染症の多くは重篤な基礎疾患の上に手術侵襲、出血、ショックその他各種の悪条件が重なつて、細胞性、液性防御機構の破綻が起り発症するところの GNB 感染症であり、程度の差こそあれ、Endotoxin shock を呈する重篤な例がほとんどであることから、細菌やその Endotoxin の中和、死滅を計るため、なるべく早期に γ -gl. を抗生剤とともに大量、頻回に投与することが望ましい。実験的緑膿菌感染症の治療成績からみると γ -Gl. 100 mg/kg 以上の併用が望ましい。

ステロイドホルモンやレ線等による免疫不全状態時や新生時、乳児初期の感染症に対しても併用効果が期待できる。

重症感染時における網内系機能の低下は、白血球、抗体、補体の減少、機能低下等とともに重要な問題であるが、ここに γ -Globulin と抗生剤の併用投与は重症緑膿菌感染時における網内系機能の低下を軽減し、また、その回復を早めることを実証しており、この面においても γ -Gl. は意味があると思う。

一般には病原性を示さない弱毒菌による重症感染症は、iatrogenic な菌交代症としての色彩が強いとはいへものの、確かに免疫不全状態も大きく関与していると思う。この意味から抗血清療法もまた重要な地位を占めるものである。家兎の *Ps* 47 株による抗緑膿菌血清による治療実験では、 γ -Globulin と GM の併用療法と同等の治療効果を認めたが、肺炎桿菌荚膜多糖体による感作血清—抗 CPS 血清は大腸菌、緑膿菌をはじめとする GNB 感染症に有効であり、とくにマウスにおける緑膿菌感染症に対しては、抗生剤との併用投与により死亡率を 0% にまで下げることができた。

以上、外科的重症感染症に対する抗生剤と γ -Globulin の大量併用投与の有効性および免疫療法の意義について論じた。

5. 造血管腫瘍患者における感染症とその特異性について

木村禧代二・下山正徳
国立がんセンター病院内科

I はじめに

造血管腫瘍患者では、生体防衛をつかさどる骨髄およびリンパ節、網内系組織そのものが腫瘍化するとともに、治療剤としての抗癌剤による免疫抑制効果も加わつ

て、個体の抵抗力は極度に低下すると考えられる。このような疾患における感染症の特異性について検討した成績を記述する。

II 対象症例

1962年から1973年までの12年間に、国立がんセンター病院で治療した急性白血病(AML)148例、慢性骨髄性白血病(CML)50例、悪性リンパ腫267例〔細網肉腫(RCSA)160例、リンパ肉腫(LSA)64例、ホジキン病(HD)43例〕を対象とした。対象例のうち剖検できた症例は290例〔AML97例、CML20例(うち16例は急性転化例)、RCSA105例、LSA45例、HD23例〕であり、臨床所見と剖検所見を対比させながら検討した。

III 成績

1. 造血器悪性腫瘍患者の死因の変遷

過去12年間を前半と後半の6年間ずつに分け、死因の変遷について検討した。成績は、白血病、悪性リンパ腫とも死因としての感染症が増加する傾向を示している。肺うつ血水腫、間質性肺炎は各疾患とも、1968年以後の6年間に急増している。

出血死は明らかに減少している。

2. 感染症の種類と頻度

死致的感染症のうち、細菌感染症は、AMLで最も多く、48.9%にみられる。各種疾患とも肺炎が多く、全死因の約13%より24.7%をしめる。敗血症は全死因のうち、AMLで18.5%、CMLで10.0%をしめる。腫瘍による穿孔性腹膜炎は悪性リンパ腫例の死因の約6%をしめているのが注目される。

これらの細菌感染症のうち、起炎菌が明らかな敗血症25例の分析では、その約66%はグラム陰性桿菌であり、その半数は緑膿菌であった。

致死的真菌感染症は、HDに最も多く21.7%にみられ、AML、CMLでは15%にみられた。真菌感染症のうち、52.7%はCandidiasis、25%はAspergillosis、12.9%はCryptococcosis、9.2%はMacormyiasisである。

真菌感染症の部位は、消化管感染症が53例と最も多く、その90.5%はCandidiasisである。肺感染症37例の59.4%はAspergillosis、16.2%はMucormycosisである。中枢神経系に感染のみられた3例では3例ともCryptococcosisであった。全身感染症としての真菌症は15例にみられ、そのうちCryptococcosisが33.3%、Mucormycosis、Candidiasisは26.6%、Aspergillosisは13.3%にみられた。

ウイルス感染症は巨細胞性封入体症を示すものに限定して検討したが、死因につながると考えられた症例は

1.6%と少い。しかし、癌患者に比し、造血器悪性腫瘍患者により高頻度に認められた。また、巨細胞性封入体症の36.8%の症例は臨床的にVaricellaと診断された症例である。巨細胞性封入体症は肺42.8%、副腎21.4%、胃腸の潰瘍部28.5%、皮膚14.2%に局在してみられた。

3. 感染症発症要因

好中球減少症と感染症との関係を見ると、白血病では好中球数500/cmm以下の症例では54.5%が発症している。しかしLSAでは28.0%、RCSAでは9.6%、HDでは2.4%の症例が、発症しているにすぎない。悪性リンパ腫では、好中球数2,000/cmm以上で発症する症例が、RCSAで69.2%、LSAで33.3%、HDで73.1%にもみられる。従がつて、好中球減少症(<500/cmm)は白血病では、確かに、感染症発症要因の1つとして考えられるが、悪性リンパ腫では必ずしもそうとは考えられない。

白血病と悪性リンパ腫の感染症発症要因で最も異なる点は、悪性リンパ腫における感染症の発症が腫瘍の局在によつて左右されることである。すなわち、剖検時、肺炎を合併した57例の分析で、悪性リンパ腫では、そのうち66.6%の症例に肺内リンパ節の腫大、肺への腫瘍浸潤が認められ、それと関連して肺炎が発症しているのに比し、白血病ではそのような症例は12.4%にしかみられない。また、腹膜炎を併発した症例はすべて、腫瘍による穿孔性腹膜炎であり、悪性リンパ腫では18例(全感染症例の18%)、白血病では5例(全感染症例の5%)にみられた。従がつて、悪性リンパ腫での感染症の約50%は腫瘍の局所への浸潤が感染症の発症要因として重要性を示している。

また、Steroid Hormoneの影響は従来から注目されているところであるが、1,800mg以上の投与例で感染症発症頻度が増加し、70%以上の症例が何らかの感染症を併発していることが明らかとなった。

免疫グロブリン値について観察した結果では、末期になるまで減少しない。しかし末期においても、1gG500mg/dl以上の低1gG血症は白血病で23%に、悪性リンパ腫で18%以下の症例にみられるにすぎない。1gA90mg以下の症例は白血病では18.1%、悪性リンパ腫では20.8%以下に、1gM60mg/dl以下の症例は白血病では約29.5%、悪性リンパ腫では63.6%に認められる。しかし、死亡前4週間以内および2週間以内の各免疫グロブリン値と感染症との頻度およびその予後との間には、全く相関は認められなかつた。

補体値は正常値内にあることが多い。末期になると、かえつて高値(CH₅₀740)を示すものが約30%の症例

にみられる。補体値 (CH_{50}) が 15 以下の低補体血症を示す症例は約 3% にみられるにすぎない。補体値と感染症の発症頻度およびその予後との間には相関関係は認められない。

4. 感染症の予後

感染症発症時の宿主の態状により、その予後はかなりの影響を受ける。すなわち、感染症が原疾患の治療前に起つた場合、および治療により腫瘍が消失し、寛解に入る経過中に起つた場合、その治癒率は白血病、悪性リンパ腫とも 66.7% から 87.5% の高い治癒率を示した。しかし、原疾患の病状が悪化している場合、または、骨髓の正常成分が無形成となつている場合には、感染症の治癒率は低下し、とくに白血病例では 20% の症例しか治癒させ得ない。このことは骨髓機能と感染症の予後とが、密接な関係を有することを示している。

末梢血中好中球数が 500/cmm 以下、およびリンパ球数が 250/cmm 以下の減少が続いた期間と致死性感染症発症率との関係について検討した。その結果、致死性細菌感染症の場合、好中球減少を示す期間が長いほど、その発症頻度は 20% から 60% 近くまで増加する。しかし、リンパ球減少を示す期間の長さとは相関しない。

いつぼう、致死性真菌感染症では、逆に、リンパ球減少を示す期間が長いほど、その発症率が増加する。とくに白血病例では明らかな相関が認められる。好中球減少を示す期間と致死性真菌感染症発症率との間には、明らかな相関は認められない。

5. 間質性肺炎と肺うつ血水腫

両疾病とも、感染症と直接関係づける証拠はないが、臨床的には肺炎との鑑別は必ずしも容易ではない。両疾病とも、1968 年以降に急増していることは、とくに注目されねばならない。

固形がんにおける間質性肺炎と Bleomycin および Mitomycin C との関係はすでに報告されている。造血器悪性腫瘍患者における間質性肺炎を分析した結果、Bleomycin 以外の抗癌剤使用例においても、かなりの症例がみられている。とくに白血病では 117 例中 9 例 (7.6%) に間質性肺炎の合併があり、その内 88.8% の症例は Bleomycin 非使用例に発症している。すなわち、白血病例では、Vinca alkaloids および Daunorubicin の使用例に多く発症 (66.6%) している。

悪性リンパ腫 173 例中 20 例 (11.5%) に間質性肺炎が認められるが、その 75% 症例は Bleomycin 使用例である。25% は Bleomycin 非使用例にみられている。

間質性肺炎は抗癌剤だけでなく、ウイルス感染でも惹起されることがあり、白血病の 1 例は抗癌剤の投与を全くうけていない症例に発症し、それが死因となつた。間

質性肺炎 30 例のうち 4 例 (14%) に巨細胞性封入体症の合併がみられるが、巨細胞性封入体症 14 例中、4 例 (28.5%) に間質性肺炎が合併していることにより、ウイルス感染による間質性肺炎が一部含まれていることは否定できない。

肺うつ血水腫 94 例の分析で、肺炎を同時に合併する症例は、白血病で 47.5%、悪性リンパ腫 38.8% にみられる。従がつて、好中球減少症を示す症例での肺炎は、炎症の典型的な組織像を伴わず、肺うつ血水腫の像を呈するのではないかとも考えられる。

6. 治療

造血器悪性腫瘍患者に合併する感染症は宿主の抵抗力が低下していることも相まつて重症となることが多く、治療は極めて困難である。細菌感染症の起炎菌はグラム陰性桿菌が約 70% をしめ、そのうち半数は緑膿菌の感染症であることから、SB-PC 10g×2/d または CB-PC 10g×2/d にゲンタマイシン 40mg×3/d を併用した治療を行ない、それまで難治性 (治癒率 0/6) であつた緑膿菌感染症 4 例中 2 例に治癒させることができた。また、感染症の予後が好中球減少およびリンパ球減少の期間と相関することから白血球輸血を試みている。また、無菌 Bed の活用による感染症の予防等は試みられるべき 1 つの方法である。

本講演の機会を与えられた大越正秋会長、司会の労をとられた真下啓明教授に感謝する。

追加発言:

抗生物質大量投与による免疫グロブリンの変化

佐藤 英一

(神戸大学第二内科)

血液透析患者に SB-PC 10g を 20% ブドウ糖 20 cc に溶解し one shot で投与しその血中濃度の推移と免疫グロブリン IgA, IgG, IgM の変化を調べた。10g 静注時の各種免疫グロブリン動態は、SB-PC 大量投与により IgG だけが 1 時間目で低下傾向をとり、血中濃度消退とともに 7 時間目で上昇傾向にあることがわかる。

抗生物質は免疫グロブリンとともに殺菌静菌に働くとも考えられる。すなわち低免疫機構で免疫グロブリンがひじょうに低下した場合はいくら抗生物質の血中濃度が高まっても、その効果は充分に発揮できないのではないかと、抗生物質の血中濃度が上昇すると、IgG は一過性に低下することは生体の免疫機構が一時でも低下し弱毒菌の繁殖に力を貸すことにはならないだろうか。このように、抗生物質の高血中濃度が生体の免疫防禦機構にどのような作用をおよぼすかを研究解明することが必要である。

討 論 :

真下 (座長) 本日の討論は、予じめ、演者に対してこまかい制約を加えていない。あまりこまかい論点を決めないで、自由な討議をお願いしたいと思う。まず、演者同士で討論して下さい。

原中 松本先生に。細胞性または液性免疫不全の時に、注入する γ -グロブリンの中に特異抗体を含んでいる時の治療効果はどうお考えか。例えば、ウイルスなどではどうであろうか。

松本 ウイルスに対して、その典型は麻疹の時だと思いが、発症してからの効果はない。ただ、予防効果はあるようである。従って、特異抗体を含んでもウイルス、ニューモチスティスカリーニや真菌の場合は、治療には期待できないと思う。

北原 原中先生に。放射線照射をした時に、リンパ球の変化を指標しておられたが、好中球の減っている場合、すなわち、処理する細胞がない場合に有効か否か。抗体を抗与した時、細胞表面に補体の反応があり、Chematactic factor などの反応が出てくる筈であるが、そのようなものがない場合でも、特異抗体が、有効かどうか。

原中 実は、私もその解析はたいへん難かしいものと思う。例えば、オプソニン効果を考えてみても、処理する細胞がない場合、果して生体の防禦が成立するかという問題になると思うが、私の実験では、正常マウスの plasma 投与群の非特異的効果のある例では、 α グロブリンなどにみられるオプソニン様効果を考えてみたわけである。その時は細胞に damage を与えると、効果は全く消失していた。しかし、その場でも特異抗体を含んだ F(ab')₂ 抗与群では、その効果が残っていた。このことは、特異抗体投与群では、細胞性免疫や処理細胞が、かなりの damage を受けていても有効であるということである。それでは、その場合、全く、処理細胞が無くても良いかということになると、リンパ球がかなり減り、T-cell, B-cell の変化があつたにしても減つたということで、無になつたわけではなく、実際 Co 照射例でもマクロファージはかなり残っていたし、肝の星細胞に喰われている菌も証明されている。どのくらい細胞がなくなつた時に効果がなくなるのか、あるいは液性免疫だけで処理されるかとの判定はできない。その意味で先天性にみられる、高度の各種の免疫不全ではどうだろうかということ、私も先ほど松本先生に質問した訳である。

藤井 西村先生に。私共の実験の γ -グロブリン、抗生剤の投与の時の菌の増殖曲線を描いたが、西村先生の場合はあえて、*in vitro* に移して実験したと申されたが、

実は、私共の実験でも viable counts の改善は認められていないという気がするが、OD でみた場合の増殖曲線の効果と viable counts の場合はどう解釈したらよろしいか。

西村 私もあえてと申したが、先ほども述べたように、免疫物質を操作している場合に、もちろん、蛋白質の安定物質を加えていても、物理化学的な反応は相当加わっているように思う。であるから、*in vitro* で観察することはかなり問題があるように思う。また、比濁法ではやはり限界があつて、比濁法でみた場合、あのような抑制傾向がみられても、viable cell count を行なうと、そこに誤差が生じる。比濁法がどれだけ精密度があるかどうか、まして、桿菌と球菌とをいじつた場合とでは違ってくるし、そこに γ -グロブリンを入れると、ブランクの問題も入るので viable count のほうがより正確であると思う。

木村 原中先生は、cortison 投与の場合 T-cell が減少し、サイクロフオスファミド投与の時は B-cell がやられるという現象を述べておられたが、同じような免疫不全を起す薬剤でも T-cell がやられた場合と B-cell がやられた場合では免疫不全現象に違いがあるのではあるうか。

原中 成人で、薬剤によつて生ずる、T, B-cell の変化がどの程度生ずれば、免疫不全と呼べる状態になるのか、また、このような細胞の一時的変化により液状免疫に与える影響はどうなつているのか。すなわち、変化の度合、期間の長さを考慮せねばならないと思うが、はつきりと免疫不全状態だと決定できる資料がないのでお答えできない。しかし、そのような状態を述べるならば、やはり先天性免疫不全時の無ガンマー血症時の B-cell 不全と、 γ 反応をはじめとした細胞性免疫不全時の T-cell 不全の違いを教えていただければ、成人もそれに近いような状態ではないかと思うが。

真下：確かに、T-cell deficiency と B-cell deficiency との間に感染の違いがあるといわれておるが、その辺の問題で先天性免疫不全ではどうであろうか。松本先生に。

松本 B-cell 不全が生じた場合、明らかに細胞系感染症が結びつくと思うし、T-cell 不全の場合、水痘やヘルプス、サイトメガロなどが高頻度に現われることも事実であると思う。抗腫瘍免疫剤使用の場合は、腎移植時の抗リンパ球血清使用の場合と一致する感染であるので T-cell 不全が主な現象になつているものと思われる。

原中 一般論であるが、B-cell 不全が起きている場合は細菌感染が、T-cell 不全の時には真菌とウイルス感染が起き易いといわれているようである。

真下 その点で、先ほどの木村先生のデータで細菌、ウイルスの感染では抗腫瘍剤の種類とはどうかということになるが、木村先生は T, B の変化にあまり関係がなく顆粒球の減少が主な原因ということになるということである。

さて、時間もあまりないが、一つ確めておきたいと思うが、補体結合性をとつた γ -グロブリンと γ -グロブリンそのもの、および特異抗体をもつた γ -グロブリンを投与した時の結果に原中先生と由良先生の発表に少し違いがあつたように思うが、由良先生の場合、特異抗体をもつたものよりも γ -グロブリン自体のほうが良いという意見であつたように思う。

由良 緑膿菌の免疫の実験と γ -グロブリンの効果を比較したということであるが、初期のデータで多少免疫の仕方、抗体の作り方に問題があつたかも知れないが、その後の CPS に関しては γ -グロブリンよりもその特異抗体の効果がやはり良くなつているようである。

原中 由良先生の使われた γ -グロブリンは人の γ -グロブリンか。

由良 動物に使つた γ -グロブリンはヒトの γ -グロブリンであつたので、その辺にいろいろ問題があるように思う。

原中 ウサギの plasma 中にはマウスに対して、非特異的な感染防御効果があるといわれているが、ヒトの場合はどうであろうか。私の実験の場合、HA 価 100 単位というとき、蛋白量で 0.2 mcg ぐらいであり特異抗体の含まない F(ab')₂ はその約 100 倍マウスに投与したが、効果はやはり特異抗体がない場合はだめであつたと思う。

真下 時間がなくて、この辺で、この話を聞いて、徳島大学の螺良教授に御意見をお伺いしたいと思う。

要するに、 γ -グロブリン自体あるいはペプシン処理をした γ -グロブリンが、2 次的な免疫不全の時の感染に使えるかどうかということについての御意見を願いたい。

螺良 まず、真下教授から御指摘のあつた問題についてお答えすれば、私の考えであるので間違いがあるかも知れないが、 γ -グロブリンが減つているから感染が起る、そして、それを補えば防げるといふ考え方にはたいへん疑問を持つている次第である。只今の発表で、木村先生のデータには全く同感であり、私も免疫不全における感染症について行なつて来た考え方をもつて、それをよくかみしめあつて考えるとよくわかるのである。

そうすると、なぜ γ -グロブリンの投与が一部有効であるかということであるが、私の考え方と、多少のデータから考えると、おそらく、入れた γ -グロブリンの中

のリユーコキニンであろうか、フラグメントであろうか、最近ではタウトシンであるとか、多少問題があろうかと思うが、そういうものが cytophilic に働いて、あるいは granulocyte に働いて phagocyte の promotion を起すのではなかろうか、もしそうだとすると、pepsin 処理や papain 処理したものが有効であるという意味で効くのであつて、たんに足りないものを補なうのではなく、抗体活性のあるものであれば意味があると思うのである。

さて、T, B-cell と感染防御との関係であるが、抗原刺激の受けている場合は、相互関係があると思うが、薬剤による 2 次的に起きる免疫不全の時に感染に直接関係のあるのは、Non-specific な immunodeficiency の原因であるといわれる granulocyte 或いは histiocyte 系、いわゆる macrocyte 系であつて、それは私は機能の低下であろうと考えたが、そうではなく数の低下であるというデータが出て、只今の木村先生の御発表と良く correspond するわけである。であるから感染症を防ぐという意味は好中球作用を助けるための γ -グロブリン投与であれば、ひじょうに良いということになり、たんに補なうという考え方は間違いかとも思う。たいへん勝手な意見を述べさせていだいた。

真下 有難うございました。時間が足りなくなり、もつと討論していただくことが沢山あるが、本日の話し合いでは、 γ -グロブリンが、他にあまり感染防御より良い手段がないために、安易に用いられる傾向がある点で反省しなければならぬと思う。そして、その理論づけや、もし、 γ -グロブリンが有効ならば、どのような症例で、どのような状態ならば有効か等を明らかにして使用すべきであらうし、また、そのような場合、化学療法との併用が有効かどうか、本日の討論ではさしあつて、抗生剤の使用はいかんといい意見はなかつたようであるが、文献的にはあるので、今後の 1 つの課題であらうと思う。本日は司会者の不手際でまとまりのないシンポジウムになつたが、このようなテーマを化学療法の限界を突破しようということで取りあげられた大越会長に対し、厚く御礼を申し上げます。演者の皆様どうも有難うございました。