

第 24 回 日本化学療法学会西日本支部総会

期 日 昭和 51 年 12 月 9 日, 10 日

会 場 京都会館 (京都市)

会 長 前 川 暢 夫 (京大教授)

招 請 講 演

実験的化学療法研究へのアプローチ
としての Nude mouse の意義

大 沢 仲 昭

東大第三内科

ヌードマウスは、先天的に胸腺を欠損しているため、胸腺に関連する領域の研究に極めて応用面の広い実験動物である。別の面からいえば、T細胞機能は殆んど存在せず、ほぼ純粋なB細胞動物である。従ってヌードマウスは細胞性免疫不全のモデル動物としても有用である。

このような免疫学的特性の故にヌードマウスは感染症および悪性腫瘍の実験的化学療法の研究に極めて有用となっている。

ヌードマウスの感染症の治療の研究への応用としては2つの面がある。その1つは、ヌードマウスを通常の飼育条件にて維持した時に見られる自然感染の治療の研究である。これはヒトの先天性免疫不全症の感染のモデルである。ヌードマウスの感染症は典型的には Wasting Syndrome のような特異な型をとる。その原因はなお明らかでないが、MHV を含む virus 感染を中心とした複雑な感染症を思わせる。もう1つの面は実験的感染症を惹起させ、これを用いて実験的化学療法の研究を行なうことである。とくにT細胞と感染との関係、あるいは化学療法における細胞性免疫系の関与についての分析が可能である。

実験的感染症の研究におけるヌードマウスの有用性がとくに注目されるのは、T細胞に関係するウイルス感染、細菌感染、原虫寄生虫感染、らい菌感染などである。とくにらい菌がヌードマウスに感染巣を作り、増殖することが見出されたことは、これまでその研究が困難であったヒトのらい菌の研究に大きな貢献をするものである。

ヌードマウスはまた拒絶反応が起らないために各種の異種動物組織の移植が可能である。中でもヒト悪性腫瘍のヌードマウスへの移植は極めて優れた特徴を有している。すなわち移植されたヒト悪性腫瘍がもとの腫瘍の性質を維持し続ける。これは従来からヒト悪性腫瘍の研究に用いられてきた組織培養法ではもとの性質を失うこ

とが多いのに比べて極めて優れている。この面でヌードマウスへのヒト悪性腫瘍の移植は、優れた *in vivo* の組織培養法の1つとなりうると考えられている。このようなヒト悪性腫瘍/ヌードマウス系の出現は化学療法の研究に新しい面を開くことに大きな影響を及ぼしつつある。とくに移植された腫瘍がもとの腫瘍と同じ制がん剤に対する感受性を有すること、さらに転移や悪液質を起さず局所に固型腫瘍を形成する点は化学療法の研究に極めて有用である。この系を用いて制がん剤の効果検定、新しい制がん剤のスクリーニング、制がん剤の投与方法の研究、作用機構の解明などがヒト悪性腫瘍を用いて出来るようになった訳である。

以上のようにヌードマウスは感染症に対しても、悪性腫瘍に対してもその化学療法の研究に極めて有用な実験動物であるが、これを用いる場合にはその遺伝的背景と微生物学的背景 (飼育環境) を明確にすることが正確な成績を得る上での必須の条件である。

特 別 講 演

癌化学療法の限界と免疫療法

戸 部 隆 吉

京都大学第2外科

1. 癌手術の現況と遠隔成績
2. 癌補助療法、とくに癌化学療法の現況と問題点
3. 腫瘍免疫最近の知見
 - i. 癌の抗原性
 - ii. 細胞性免疫と *in vitro* での検索法
4. 癌化学療法と腫瘍免疫のコントラバースイ
5. 免疫療法の現況と展望
 - i. 非特異的自動免疫療法とその臨床
 - ii. 特異的受動免疫の試み

の諸点について、最近の知見を紹介し、私達の研究成果をまじえ、現時点における癌治療の現況と問題点および免疫療法の基礎と臨床について述べた。

我国における最近の主要臓器癌の手術の現況と遠隔成績、補助療法ことに化学療法の現況と問題点については諸学会、癌諸研究会の最近の知見を述べた。

癌に対する化学療法の現況としては、

- i) 切除不能症例に対する制癌剤の選択的局所大量

注入療法では著明な腫瘍縮小効果がみられるが、一時的で長期生存例はない。

ii) 制癌剤の選択では多剤併用が望ましい。

iii) 投与方法は、大量短期投与より中等量間歇投与のほうが効果的である。

iv) FT 207 等の経口投与制癌剤では長期連用投与が望ましい、等がほぼ一致した見解であるが、現在の課題として、

i) 正しい適応と制癌剤の選択

ii) 正しい投与方法

iii) 正しい adjuvant chemotherapy の確立

iv) 免疫抑制効果を含めた正しい治療効果判定基準の確立、等を解決しなければならない。

とくに制癌剤は、腫瘍細胞に対して破壊的に作用するが、腫瘍免疫能にも抑制的に作用することに留意しなければならない。

最近の腫瘍免疫の知見、とくに *in vivo*, *in vitro* での細胞性免疫能の検索法の理論と実際手技を紹介し、実験的に移植した MH 134 がんの C₃H/He マウスにおける各種制癌剤の腫瘍抑制効果と免疫能抑制効果について報告し、両者のコントラパルシを実証した。

また免疫療法の理論的根拠と、現在、日常の臨床に頻用されつつある、いわゆる非特異的免疫療法の臨床についても、私達の経験もまじえ報告した。

結論として、とくに次の点を強調したい。

癌治療の基本は、早期発見、早期手術である。進行癌に対する手術の限界と補助療法、とくに化学療法の限界は、癌に対する免疫療法に期待するものが大きい、現状では未だ確実な特異的免疫療法は開発されておらず今後の研究にまたれる。また臨床的に頻用されつつある非特異的免疫療法においても、適確に癌免疫能を指示するパラメーターがなく、今後早急な解決がまたれる。

会長講演

最近の結核化学療法について

前川 暢 夫
京大胸部研第一内科

最近のわが国における結核の状況は、昭和 48 年に厚生省が行なった第 5 回結核実態調査の成績に示されるとおり、要医療者数では 5 年前に比べて半数に近く減少していると推定されている。結核による死亡数も人口 10 万に対して 10 人前後となっていて、わが国の結核対策が欧米の先進国の水準にやや及ばないものの、すぐれた結果を見せていると言えよう。この最も大きな要因が化学療法の進歩にあることは言うまでもないが、現在私共

の置かれている状況での結核化学療法に関する 2, 3 の問題点をあげて諸家の教示を得たいと考える。

第 1 の点は当然ながら新しい抗結核剤の探求という点で、かなり抗結核剤の数が増して来て治療にあたる医師の選択による組合せの自由度が大きくなってはいるが、さらに努力が必要とされる。この点に関し Ethambutol (EB) や Rifampicin (RFP) 等の登場が果たした役割は極めて大きいと言わねばならない。とくに RFP は発育阻止力 (MIC) ばかりでなく殺菌力 (MBC) の点でも従来の抗結核剤に見られないすぐれた性能を発揮することが知られているが、その概略について私共の実験成績および臨床成績を主にして報告したい。

ごく最近に、国産のアミノ配糖体抗生物質である Enviomycin (EVM) が新しい抗結核剤として登場したが、SM, KM, CPM, VM 等のアミノ配糖体抗生物質間には 1 方向性の交叉耐性が存在することが知られている。私共も EVM の使い方に関連して検討したが、その成績によると低耐性の場合と高度耐性の場合ではやや趣を異にするようである。

これらの事柄は何れも薬剤の評価、従ってそれによる選択に関係するし、それらを組合せる術式にも関連して来る。

第 2 の点としては、強化された術式を背景とした結核化学療法期間の短縮ということがあげられる。開発途上国での成績を基盤として内外での研究が進められているが、私共は未だ自験成績を持たないし一般的に言って充分な確実性を有しているとは考え難い。治療開始時の病型、進展度と化療術式の性能、薬剤耐性の頻度および程度等が 5 年間の累積悪化率を指標として化学療法期間を考える上での大きな要因であるが、それにはその社会での生活環境や患者発見の方法等が充分検討されねばならない。

最近の 2 年間に私共の施設に入院した初回治療の肺結核症例を検討して、呼吸器症状による発見の頻度の高いことも認めたが、集検による発見も少なくないことや、年令階層もそれほど高くないことを認めた。今後は集検をより効率化するための努力が、例えば胸部レ線像の読影センターといった構想も含めて各地域で必要であろうと考えられる。

第 3 の点は薬剤の副作用である。個々の抗結核剤はそれぞれ特有な副作用を示すことが知られているが、併用術式ではそれらが重複するばかりでなく、増幅されて発見する可能性もあるようで充分な配慮が必要である。とくに不可逆的とされている副作用には充分に注意しなければならない。これらによって併用する薬剤の種類や量が限られてくる場合が多い。また、最近に薬剤によるア

レルギー症例が次第に増加しているような印象を得ている。

以上、最近の結核化学療法に関して問題になると思われる2, 3の点を、出来るだけ私共の成績を中心に述べたいと考える。

シンポジウム 1

非定型抗酸菌症の病態と治療

司会 山本正彦

名古屋市大第2内科

司会のことば

非定型抗酸菌症がわが国においても胸部疾患の重要な部門として認められるようになってからすでかなりの年月がたち、その病態も次第に明らかになっては来たが、なお発症の機序の解明や治療法の開発など解決すべき多くの問題が残っている。

最近の研究によればわが国の非定型抗酸菌症のうちわけは *M. intracellulare* 症が殆んどであり、ついで *M. kansasii* 症が数%となっており、かつてわが国に比較的好くみられた *M. scrofulaceum* 症はまれなものとなっている。

本シンポジウムでは *M. kansasii* 症および *M. intracellulare* 症にまともをしぼり、治療の基礎となる非定型抗酸菌の薬剤感受性を久世博士に、*M. kansasii* 症の病態と治療について下出博士に、*M. intracellulare* 症のうち近年注目されている軽症例を発症との関連において桜井博士に、さらに *M. intracellulare* 症の慢性難治例についてはその治療との関連を中心として喜多博士に御発表をいただき、これらの問題を中心に討論する予定である。

1) 非定型抗酸菌の薬剤感受性

久世文幸

京大胸部研内科1

非定型抗酸菌の試験管内薬剤感受性に関する本邦ならびに諸外国の文献を概観したところでは、*Mycobacterium kansasii* を含む少数の菌種以外のものでは、抗結核剤に対する感受性は *Mycobacterium tuberculosis* と比較すると一段と弱いという点で一致している。

非定型抗酸菌症、ことに本邦症例の大部分を占める *M. intracellulare* 症に対する化学療法に関する現在の考え方は、抗結核剤の中で多少とも感受性の認められる薬剤を組合せた多剤併用療法を試みるというのが主流をなしているようである。しかしながら実際臨床上1%小

川培地での耐性検査の結果をみて併用薬剤を選択するにはかなりの困難を伴う場合が多い。すなわち *M. tuberculosis* の耐性検査基準を参考にした場合に SM, PAS, INH, KM, EB, VM, RFP 等は、いずれも私共が臨床的には耐性であると判定せざるを得ない成績であり、ごく緩い耐性基準、すなわち添加濃度で SM 200 μ g, INH 5 μ g, KM 1000 μ g, EB 10 μ g, CS 40 μ g に時に感受性が認められるにすぎない。これらの成績をみると、実際にこれらの薬剤の多剤併用を使用してみても顕著な効果は期待出来ないように思われる。

しかしながら、他に有効な薬剤のない現時点では、上記の薬剤の中から比較的有利な組合せの有無を検討する必要がある。この目的には1%小川培地による耐性検査よりも液体培地を用いた阻止力の検討のほうがより綿密な比較が可能と思われるので Dubos Tween Albumin 液体培地を用いて倍数希釈法で、まず抗結核剤と一般抗生物質数種のものについて検討したが、抗結核剤では、SM, KM, EB, RFP に比較的低い MIC を示す菌株があり、CS は *M. tuberculosis* と比較的近い感受性を示した。一般抗生物質の中では、CER, AKM, DMCT に比較的高い感受性がみとめられた。

次いで *M. intracellulare* を主体として同様な液体培地を用い臨床上使用可能と思われる3者併用術式を8種類とり上げ (SM·PAS·INH, SM·INH·EB, KM·INH·EB, KM·TH·CS, RFP·EB·INH, RFP·INH·CS, KM·EB·RFP, VM·RFP·TH), 3者併用時の MIC を検討したが、併用の有利さを各剤単独使用時と3剤併用時との MIC の差と考えると、RFP を含まない術式では KM·INH·EB とか SM·INH·EB が含まれている単独薬剤の阻止力は弱いにもかかわらず有利なようであり、阻止力の強さだけを問題にすると、ごくわずかながら RFP を含む併用術式が優れているように思われた。

3剤以上の併用については未検討であるが、現在までの実験結果からは *in vitro* に関する限り RFP を含む併用術式、もしくは KM·INH·EB, SM·INH·EB 等の術式が試みる価値があるのではないかと思われる。また重症例では KM·INH·EB·RFP 等の4者併用も副作用のない限り或期間試みるのも1方法であろう。

なお、*M. kansasii*, rapid grower の感受性についても少数菌株ではあるが報告の予定である。

2) *M. kansasii* 症

下出久雄

国療東京病院内科

[*M. kansasii* 症の病態]

1) 発生頻度とその地域差:

本症はわが国では比較的稀とされていたが、昭 47 年までの全国症例 22 例を報告して以来、今日までに *M. Kansasii* が人体材料から分離された症例は全国で 63 例となった。このうち大多数 (51 例) は東京およびその隣接県 (埼玉, 千葉, 神奈川) で見出されており、他の地域では神戸 5, 宮城, 愛知が各々 2, 静岡, 広島, 沖縄で各 1 例がみつまっている。東京地区では非定型抗酸菌症の約 10% を本症が占めているが、他の地域では極めて稀である。このような地域差は一定の検出方法による国立療養所の共同研究でも同様な成績がえられているので、発生率に地域差のあることは確かと思われるが、その原因は明かでない。しかし、*M. Kansasii* は他の非定型抗酸菌に比し、コロニーの性状や他のいくつかの性状から人型菌に誤られやすいので、なお見落とされている可能性も否定しえない。昭和 35~46 年の 12 年間に 22 例が見出されたのに対し、その後現在までの 5 年間に 41 例が見出されたのは本症の発生の増加というより、検索方法の改善によるところが大きいと思われる。

2) 臨床的特徴:

i) 年齢では *M. intracellulare* 症が 50 才以上に多いのに対し、本症では若年から高年齢まで各層にみられ、40 才以下が多く、性別では男子が殆んどで女子は約 5% にすぎない。

ii) 全身ならびに呼吸器の合併症、既往症を有するものが *M. intracellulare* 症では 85% を占めているのに対し、本症では 43.9% で、1 次的感染と思われる例が多い。粉塵職歴のあるものが多い。

iii) X線所見でもっとも特徴的な点は *M. intracellulare* 症に多くみられる胸膜直下型の空洞が少く、肺野の薄壁空洞が多い (82.1%) ことである。年齢、性別や空洞の性状では *M. chelonae* 症に類似する面があるが、*M. chelonae* 症では小空洞しかみられないのに対し、本症では大空洞が少くない。

[*M. kansasii* 症の治療]

1) 薬剤感受性:

1% 小川培地直立拡散法による耐性検査 (被検菌 33~37 株) の成績では完全耐性は SM で 10 μ g 以上 73%, INH 0.5 μ g 以上 80.5%, PAS 1 μ g 以上 97.2%, KM 10 μ g 以上 58.3% であり、これらには臨床的に無効と思われる菌株が多く、一方 TH では 10 μ g 以上 11.4%, CS 20 μ g 以上 5.7%, RFP 10 μ g 以上 8.8% で、これらの薬剤に感受性のあるものももっとも多い。と CPM の 10 μ g 以上の耐性株はともに約 20%, EB では 1 μ g 以上 5 μ g 未満の耐性のものが 91.2% であった。

2) 化学療法の効果:

上記の成績から予想されるように RFP, TH, CS を併用したものでは全例菌陰性化しており、SM, INH, PAS 等の併用では約 50% 以上菌陰性化がみられるが、再排菌がみられ X線所見の改善度も劣る。

3) 外科療法:

現在までに知りえた肺切除例は 2 例で術後経過はよいが、ともに外科療法の絶対的適応とはいえない例で、適応例は極めて少いと思われる。

4) 死亡例:

3 例の死亡例中 1 例は胃癌によるもので、他の 2 例は本菌によって広汎な病変が形成され呼吸不全で死亡したもののだが、ともに RFP により菌陰性化しており、早期に適切な治療が行われておれば死亡をまぬがれたと思われる。

3) *M. intracellulare* 症 とくに軽症例について

桜井 宏
結核予防会大阪病院

大阪府下の 7 施設において、既往に肺疾患のない健康人で肺病変初発見後 3 カ月以内に入院、入院時に AM 第 3 群菌 50 コロニー以上排菌例で、6 カ月以上経過を観察しえた 64 例について、背景因子、臨床経過を検討した。

発見動機は 26 例が集検、健康診断で、他は咳、痰、血痰、発熱等の自覚症である。約半数に合併症がみられ、糖尿病、消化器疾患および気管支拡張、じん肺等が注目された。入院時の肺病変は大部分が A B 型、非硬化壁空洞を有し、肺野の孤立性空洞が 34 例にみられた。入院早期の AM 検出回数は 4 回以上 40 例、3 回 13 例、2 回以下 11 例で、全期間を通じての排菌状況は陽性持続 21 例、陰性化持続 32 例、再陽転 11 例であった。菌陰性化は入院早期にみられたものが多く、入院時の検査だけに AM を検出しその後陰性化した症例も少くなく、検回数によって不全型と考えられる症例も含まれているが、1 回だけ陽性の 7 例中 4 例、3 回陽性の 13 例中 4 例に再陽転が認められた。再陽転は観察期間の延長に伴って増加する傾向がみられ、長期間の菌陰性持続後に再び大量排菌をみた症例もあり、1 回だけの検出例でも排菌量が多く肺に病巣のある場合は長期にわたる観察が必要であろう。

X線所見では、全例の 1/3 に病変の改善がみられ、空洞の約 1/3 は消失した。とくに肺野の孤立性空洞ではその 2/3 が消失または菲薄化を示した。全例に種々の化学療法が行なわれているが、検出された AM がほとんどの

抗結核剤に耐性を示している点から、病巣の改善、菌陰性化が化学療法の効果によるものとは考えがたい。また空洞の消失、菲薄化をみた例では菌陰性化したものが多く、空洞残存例では菌陽性持続例が多かったが、全体としてみると空洞の有無と排菌との間には明確な関連性は認められなかった。

現在までわが国の *M. intracellulare* 症は肺における基礎疾患を基盤として発症した続発性のものが多く報告されているが、発病早期にAMを検出した症例の中には原発性のAM症もかなり含まれているものと考えられ、このような症例は続発性のAM症に比べて極めて良好である。発病早期に喀痰検査を慎重、充分に行なうことにより、AM症新鮮例の発見頻度はより高くなるものと思われ、またAM症の病像解明のためにもより多くの症例の検討が必要と考えられる。

4) *M. intracellulare* 症—とくに慢性難治例について

喜多 舒彦
 国療近畿中央病院

M. i. 症の慢性難治症例についてまず、その背景因子をみるために、*M. i.* 症と診定されるまでに他の肺疾患と診断され1年間以上治療を受けた100例について検討した。

性別では約4:1で男性が多い。年齢は50才以上が80%をしめ40才までは10%以下で高年齢者が多い。初発時病名は90%以上が肺結核とされている。また80%以上の症例は3カ年以上の化学療法を受けている。

M. i. 症と診定された時のX線病型分類では基本型はその大部分がC、F型であり、空洞は大部分硬化壁空洞であった。

合併症は糖尿病、梅毒、その他全身性疾患が多くみられた。

検出された *M. i.* は各種抗結核剤に対して耐性を有しており、十分な治療効果を期待できるような菌株はほとんどがみられなかった。

M. i. 排菌が陰性化したものは30%以下で、X線所見の改善もすくなく大部分は不変であるが、30%に増悪がみられ、15例が死亡している。

重症例、とくに増悪～死亡例についてその経過を検討し例示する。

M. i. 症の多くのものが慢性～難治であることの現状、またその対策について考察を加えてみたい。

シンポジウム 2 緑膿菌感染とその化学療法

司会 西村 忠史
 大阪医大小児科

司会にあたって

緑膿菌感染症に関しては、すでに基礎的、臨床的また治療面から多くの検討が加えられて来た。

確かに緑膿菌をめぐる基礎的、臨床的知見の集積によって、今日本症のもつ特徴は把握されるようになった。しかし本症の治療に関しては宿主のもつ基礎的条件の内容、程度によって極めて難治的であり、症例によるちがひも多く、たんに統計、総括らによる方針提示だけでは解決されない問題が多い。

したがって本シンポジウムでは、臨床、治療の総括的知見よりも、個々の症例において、重要な問題点をとり上げ、より実質的な化学療法の内容を実際に経験の中から提示されるようにした。

まず本症の治療に際し、抗緑膿菌剤の投与方法について、基礎的実験系からの問題点をとり上げ、臨床治療面への反映の材料を提供していただくことにした。

そして内科、小児科、外科、泌尿器科領域における緑膿菌感染症のそれぞれの病態を認識した上で化学療法の適正化が実際にどのように行なわれるべきか、また本症にみられる宿主の基礎的因子による治療への影響をどのように克服して行くべきか。

これらの点を中心に、自験例を通じて現実の方策と今後の対応について具体的な意見を求めた。

自らの経験によってえられた治療内容、またより積極的な治療の具体的な試み、その明示が今後の本症の治療に充分反映出来ることを願い、本シンポジウムを企画した。

1. 抗緑膿菌剤の投与方法への細菌学的アプローチ

岩日 朋幸
 京都薬大・微生物

感染症に対する化学療法において、使用薬剤の投与方法に関する問題は、治療効果を左右する重要な要因の1つである。しかしながら、今日汎用されている各種抗生物質を含む多くの抗菌剤は、いわゆる *in vitro* における抗菌作用機序についてはかなり詳細に研究されてきたにもかかわらず、その薬剤が実際に臨床の場において使用される際の投与方法を決定するに際しては必ずしもそれらの知見が充分に考慮されているとはいえない現状かと

思われる。そのため、使用薬剤の特性が最大限に生かされていない場合も少なからずあろうかと思われる。とくに緑膿菌感染症を対象に化学療法を行なう場合には、その難治性のゆえに、やむなく抗菌剤の長期大量使用を迫られている現状であり、使用薬剤の投与方法に関する問題は1つの重要な検討課題かと思われる。

このような実情に鑑み、私達は各種抗菌剤を使用する際、とくにその抗菌作用の面から眺めたとき、その薬剤の最も効果的な投与方法は如何にあるべきかという問題について実験的解析を試みつつある。今回その一環として、現在抗緑膿菌剤として汎用されている合成ペニシリン Sulbenicillin (SBPC) およびアミノ配糖体抗生物質 Gentamicin (GM) を使用する際の適切な投与方法について考察するために必要かと思われる 2, 3 の基礎的検討を行なったので、その成績を紹介する。

まず、*in vitro* における両剤の抗菌作用型式について比較検討したところ、両剤とも薬剤作用時の菌量が 10^7 cells/ml 以下の場合には $1/2 \sim 1$ MIC (SBPC: $25 \sim 50 \mu\text{g}/\text{ml}$, GM: $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$) 以上の濃度において殺菌的に作用したが、その作用の発現様式において好対照を示した。すなわち、SBPC の場合には、2時間目あたりから漸く殺菌的作用が認められはじめ、4時間後には接種菌の $99 \sim 99.9\%$ が殺菌された。さらに薬剤濃度を 20 MIC 相当 ($1,000 \mu\text{g}/\text{ml}$) まで上げて、殺菌作用の発現時間、殺菌率共ほとんど変らなかつた。一方、GM の場合には、 $1/2 \sim 1$ MIC を作用させると1時間後にも明らかに菌数の減少がみられ、漸次薬剤濃度を上げると、それに応じてより速やかな、かつより強い殺菌効果が認められた。また、SBPC 作用後生残している、いわゆる SBPC 障害菌は、Penicillinase により培地中の SBPC を不活化すると直ちに正常菌とほぼ変らない速度で再分裂増殖したのに対し、GM 障害菌は再分裂増殖するまでに1時間前後の回復時間を要した。これら *in vitro* の実験成績は、SBPC の緑膿菌に対する抗菌作用は有効濃度以上ならば作用濃度を上げるよりも作用時間を長くするほうが遙かに効果的であるのに対し、GM のそれは、作用濃度を上げるとそれに合うだけの効果が期待出来ることを示しているように思われる。

次いで、これら *in vitro* の成績が *in vivo* においてどう反映されるのかを知るための一助として、マウスの実験的緑膿菌感染症すなわち緑膿菌の2% ムチン添加腹腔内感染マウスに対する両剤の治療効果を投与回数、投与間隔を種々組合せて比較検討したところ、本実験系においても、好対照な成績が得られた。すなわち、SBPC の場合には、例えば1回投与時の ED_{50} 値が $32 \text{ mg}/\text{mouse}$ であるのに対して、1時間間隔で投与回数を2回、3回、

4回、6回とふやすと $8.0, 4.0, 2.0, 1.0 \text{ mg}/\text{mouse}$ と注射当りの ED_{50} 値はもちろんのこと、総投与量も $16.0, 12.0, 8.0, 6.0 \text{ mg}/\text{mouse}$ と著しく小さくなった。一方、GM の場合には、例えば1回投与時の ED_{50} 値が $0.70 \text{ mg}/\text{mouse}$ であるのに対して、1時間間隔で投与回数を3回、6回とふやすと、注射当りの ED_{50} 値は $0.22, 0.12 \text{ mg}/\text{mouse}$ と小さくなるものの、総投与量は $0.66, 0.72 \text{ mg}/\text{mouse}$ と1回投与時のそれとほとんど変らなかつた。また投与間隔に関しては、両剤とも間隔が長くなると若干 ED_{50} 値が大きくなる傾向がみられたが余り大きな変動はみられなかつた。

そこで、これらの成績を理解するために、上記感染治療実験における1回、3回および6回投与時のほぼ ED_{50} 量をそれぞれ投与したときのマウスの血漿および腹水中の薬剤濃度の推移を比較検討した。両剤とも、腹水中濃度のほうが血漿中濃度よりも若干時間的に遅れがみられたものの、推移のパターンそのものは両者極めて類似していた。ここでまず、SBPC 1回、3回および6回投与時の薬剤濃度の推移を比較すると、3者ともほぼ同一の治療効果を与えるにもかかわらず、薬剤濃度のピーク値あるいは吸収総量には著しい差異が認められた。しかし、今仮りに *in vitro* において抗菌作用が認められる最小濃度 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{ml}$ を同時に *in vivo* における最小有効濃度と考え、それ以上の濃度が維持されている総時間を比較すると3者相似した値を示した。一方、GM の場合には、薬剤濃度のピーク値および有効濃度の総維持時間において著しく差異が認められたが、薬剤の吸収総量において3者相似した値を示した。従って、これらの成績から、端的に表現するならば、SBPC の治療効果を左右する大きな要因は有効濃度の総維持時間であるのに対して、GM のそれは薬剤の吸収総量に依存しているといえようかと思われる。そして、これらの成績は *in vitro* における両剤の作用の特徴を忠実に反映したものであると解釈できるように思われる。

さらに、*in vivo* における両剤の作用をより詳細に理解するために、先の感染治療実験時のマウスの腹腔および血液内における感染菌の消長について検討を加えた。なお、いずれの場合にも、血液中の菌数はおおむね腹腔内菌数の $1/10 \sim 1/100$ であり、菌数の消長のパターンは両者極めて良く似ていた。まず、1回投与時の感染菌の消長を追跡したところ、両剤いずれの場合にも、*in vivo* においては薬剤がほとんど完全にマウス体内から消失してからも感染菌が再増殖をはじめるまでに数時間の lag が認められ、この lag の長さは投与量にほぼ比例していた。そこで、この薬剤消失後、感染菌が再増殖するまでにみられる lag の長さは、いったい薬剤濃度に依存する

かあるいは薬剤の作用時間に依存するかを理解するために、両剤をそれぞれ1回および頻回分割投与したときの感染菌の消長を比較検討してみた。その結果、SBPCの場合には7.5 mg/mouse 1回投与時よりも $7.5 \div 6 = 1.25$ mg/mouse を1時間間隔で6回連投したときのほうが遙かに長いlagが認められた。一方、GMの場合には1 mg/mouse を1回投与時のほうが $1 \div 4 = 0.25$ mg/mouse を1時間間隔で4回連投時よりもむしろ長いlagが認められた。これらの結果および薬剤の生体内推移を合せ考えると、SBPCの場合には感染菌が有効濃度以上にさらされた時間に、またGMの場合には薬剤総量に比例して長くなるように思われる。

以上述べてきたように、両剤は多くの点において極めて対照的な成績を示した。これは両剤の抗菌作用機序の違いに由来するものと理解されよう。従って、抗菌剤の至適投与法を決定するに際しては、その薬剤の作用機序についても充分留意すべきかと思われる。

2. 呼吸器感染症

宇塚良夫
長崎大学熱研内科

今日まで、私共の教室で研究の主対象としている慢性呼吸器感染症において、化学療法上最も難治で困難を伴なうものは、慢性気管支細気管支炎および気管支拡張症における緑膿菌感染である。本菌感染症の難治性の要因は、①耐性化し易く、有効な薬剤が少ないこと、②薬剤が病巣に移行し難いこと、に求められる。とくに後者は、血中濃度にほぼ等しい濃度が病巣に移行し得ると考えられる肺炎のような急性感染症と著しく異なる点である。

今回は、慢性呼吸器感染症に対象を限り、個々の症例における化学療法の検討を示し、これまで私共が報告してきた成績を整理し、さらに若干の知見を加えて報告する。

今回示す症例は、1971年から1974年までの東北大学第一内科における経験例と、現在の長崎大学熱研内科における症例で、喀痰定量培養により本菌が $\geq 10^7$ /ml検出されたものである。私共は、緑膿菌の起炎性を考える上で、①喀痰中菌数の増加、②膿性痰の増加、③炎症の強い場合は明確な発熱と血液生化学的に炎症反応を伴なうこと、を判断の基準としており、さらに、血中抗緑膿菌抗体(日本胸部疾患学会雑誌 13: 505~514, 1975)が存在すればより確かなものと考えている。

1. 個々の症例の検討：化学療法有効例、無効例についてそれぞれ検討を行なった。有効例においては、主病巣と考えられる細気道分泌物中抗生物質濃度測定によ

り、起炎緑膿菌のMICを越える濃度の移行が確認された。無効例は3種類に分けられる。①最初から使用抗生物質に耐性である場合、②化学療法により喀痰中の本菌菌数は一時的に減少するが、抗生物質投与中に使用薬剤に耐性化し、再び菌数増加し無効となる場合、③化学療法にも拘らず、喀痰中細菌数は変化せず、菌の耐性化も起こらない場合である。③の2例について、PC系薬剤点滴静注時の喀出痰中濃度を測定したが、ほとんどが検出限界以下であり、血中濃度ピーク値の0.1%以下と極めて薬剤移行が低率であった。本症例の気管支造影、SABおよび肺シンチグラム所見にて肺病巣部の肺動脈系血流がほとんど途絶していることが示された。気管支動脈系の関与については明らかでないが、本例のように肺血流分布異常の存在する症例では、薬剤が病巣部に移行せず菌と薬剤の有効な接触が起らず、起炎菌が抗生物質に感受性であっても化学療法が無効の場合があり、肺血流分布の検討も必要である。

2. 薬剤耐性に関する検討：肺内細菌分布が気道毎に異なるとともに抗生物質の気道分泌物中移行も不均一であることは、すでに報告したところであるが、十分な薬剤濃度に達しなかった気道分泌物が耐性誘導培地となって起炎菌の耐性化が起ることが推測された。これらの症例において起炎菌のMICを経時的に追求すると、薬剤使用中止によりMICの低下が起り、*in vitro*における耐性脱失現象が生体内でも認められる。PC系抗緑膿菌抗生物質にすでに耐性化しているために化学療法が無効となっている症例において、PC系薬剤の投与を中止して本菌が自然に耐性を失うのを待って一気に治療することが可能であり、その実例を示した。しかしながら、自然耐性脱失には長期間を要する場合もあり、今後、積極的な耐性脱失も検討していくつもりである。

3. 病巣中抗生物質移行を高める検討：慢性呼吸器感染症においては抗生物質点滴静注投与が気道病巣中薬剤移行を高め最も有効であり、PC系抗緑膿菌抗生物質の喀痰中濃度ピーク値は血中濃度ピーク値の0.2~5%で、投与薬剤の増量、点滴速度の変更により病巣中移行を高め得ることはこれまで報告したとおりである。さらにProbenecid併用により、血中濃度・喀痰中濃度を上昇させ得る実例を示したが、本症例では、なお起炎菌のMICに達しなかった。そこで局所投与により薬剤を病巣に移行させる目的で、CL, Aminoglycosideの気管内注入、aerosolによる吸入を検討したが、いずれも緑膿菌は消失せず、薬剤に耐性化もせず、薬剤と菌の有効な接触が起っていないことが示唆された。局所投与に関しては今後さらに検討が必要であろう。

4. 緑膿菌から見た慢性呼吸器感染症のecology：本

菌が喀痰から $\geq 10^7$ /ml 検出された慢性呼吸器感染症患者のうち、化学療法と臨床経過を十分に追求し得た 27 症例について検討した。初診時すでに本菌感染症であったものは 12 例、他菌から菌交代を起こしたものの 15 例である。

1974 年以前の 9 症例は、慢性気管支細気管支炎 6、気管支拡張症 2、慢性気管支炎 1 で、全例インフルエンザ菌感染症からの菌交代であり、この菌交代が多いことはインフルエンザ菌の ecology の検討から私共の主張してきたところである。緑膿菌への菌交代惹起後、1 例を除き直ちに抗緑膿菌化学療法が行なわれ、一時的に本菌を消失させ得た場合もあるが、遂には本菌感染症が定着し、うち 3 例は呼吸不全で死亡した。これらの症例を検討してみると、緑膿菌が $\geq 10^7$ /ml 出現しても自覚症状および臨床所見の増悪しない場合があり、1 例において SBPC を中止し CEX 投与により以前の起炎菌であるインフルエンザ菌を誘導したところ臨床症状の増悪を認め、インフルエンザ菌だけが起炎菌と認められた。しかしながら、本症例は ABPC 投与を続けたところ、約 2 カ月後には緑膿菌感染症に移行した。その後、慢性気管支炎の 1 例においてインフルエンザ菌から緑膿菌に菌交代が起った際、臨床症状悪化がないので化学療法を中止したところ、本例では緑膿菌は減少消失した。

1975 年以後、本菌への菌交代を惹起した者は、気管支拡張症 1、慢性気管支炎 4、慢性肺気腫 1 の 6 症例で、4 例はインフルエンザ菌感染症からの菌交代である。以前の成績から、緑膿菌が $\geq 10^7$ /ml 出現した後、化学療法を中止したところ、全例 1~2 週間で緑膿菌は消失した。化学療法→緑膿菌出現→化学療法中止→緑膿菌消失、を数次的にわたり繰返した症例もあるが、この 6 症例においては、現在まで、緑膿菌の永続的出現や感染症成立は認めていない。

初診時から、すでに緑膿菌感染症の成立している症例においては、その治療の困難性は現在もなお変わっていない。しかしながら、炎症所見の比較的軽い 2 症例において、化学療法を中止することによりインフルエンザ菌の出現と緑膿菌の減少あるいは消失が認められており、緑膿菌感染症例においても、化学療法の変更により、インフルエンザ菌感染症へと導入し得ることが示唆された。

これらの成績に見るとおり、インフルエンザ菌感染症に対し、長期間化学療法を行なうと緑膿菌への菌交代を惹起する可能性が高いことから、現在私共は、インフルエンザ菌感染症の化学療法においては、短期間で菌を消失させ、臨床症状の改善とともに早期に抗生物質投与を中止することとしている。1975 年以後も慢性気管支細気管支炎のインフルエンザ菌感染症症例の頻度は以前と

変わらないにも拘らず、緑膿菌へ菌交代を起した症例が皆無であることに、その効果が認められる。

以上、慢性呼吸器感染症における緑膿菌感染の特異性と化学療法を検討しその成績を述べたが、とくに、インフルエンザ菌感染症の治療にあたり、緑膿菌の colonization および感染症への進展を予防する化学療法プランが必要であり、化学療法中止のタイミングが重要である。

3. 血液疾患、悪性腫瘍時の緑膿菌感染症

岡本 緩子

関西医科大学第 1 内科

私の担当部門は血液疾患および悪性腫瘍における緑膿菌感染症であるが、これらは何れも原疾患自身で招来される宿主の好中球減少ならびに免疫不全に加え、その治療として用いられる抗腫瘍剤により、いっそうそれらが助長されて感染が起り易くなり、しかも難治性となる場合が往々にしてあり得る。以下、私共の教室の症例および協力機関から頂いた症例をもとに考察した成績について述べる。

私共の教室での過去 5 年間の血液疾患および悪性腫瘍患者のうち感染を伴わなかったものは 62 例、緑膿菌感染症 11 例 (7%)、緑膿菌混合感染者 33 例、他の細菌感染者は 37 例である。その他、少数の緑膿菌を一過性に検出したに止まる例が 13 例あった。

緑膿菌感染者 (自験 11 例とアンケート調査例 103 例) 114 例につき、疾患別、緑膿菌分離材料別にしらべてみると、血液疾患 73 例中、22 例 (31%) に血中から緑膿菌が証明されており、喀痰 41.1%、尿から分離された例は 15.5% である。それに対して腫瘍 41 例では血中から僅かに 3 例 (7.3%) で、尿および喀痰からの検出が多い。なお 2 カ所以上からの材料から緑膿菌を認めた例が 7 例ある。また腫瘍性疾患では Drainage や Catheter が感染誘因となったものが 5 例あった。

つぎに緑膿菌検出前の治療の影響について検討するために、緑膿菌に対しいちおう充分と考えられる治療、不充分と考えられるもの、無効と思われるもの、化学療法を行っていないものの 4 つに分け、また抗腫瘍剤が併用されているかどうかで分類してみた。この場合、十分な治療というものを、やや低目にとって GM 80 mg 以上を 7 日間以上、SB あるいは CBPC 10 g 以上を 7 日間以上としてみると、このような治療が行なわれているにもかかわらず緑膿菌症を発症しているものが 19.5% もあり、しかも抗腫瘍剤を併用しなかった例にも多かった。また緑膿菌検出前に用いられた抗生剤としては

Ceph. 系がもっとも多く使われており、総量では CEX 30 g まで、期間では 4 週間までの使用例が多くみられる。これら症例から分離された緑膿菌の GM に対する感受性を、その分離場所別にしらべると、喀痰からの検出株 105 株のうち、(卅)の感受性を示すものは 80%で、(+ないし(-)のものは 8.5% にすぎないが、尿から検出の緑膿菌では 52 株中、(卅)は 48%、(+ または (-) が 20.7% で、すなわち尿路から検出したものに GM 耐性のものが多い。菌交代の状態をみると *Klebsiella* および *E. coli* から緑膿菌に交代するもの、あるいは緑膿菌から *Klebsiella* や *E. coli* に交代するものも多くみられた。

症例で検討して見る。

1) 局所濃度が不十分であったかと思われる例：GM 治療により漸次、緑膿菌が GM に耐性化し臨床効果も得られていない例、緑膿菌治療で下熱状態にあるが胸腔緑膿菌の消失していない例。

2) GM 耐性緑膿菌感染例：膀胱癌に緑膿菌感染を来し、それがやがて GM 耐性となった例。CML の急性転化で白血病細胞浸潤による圧迫性脊髄障害のために尿滯溜をきたし、そこに GM 耐性の緑膿菌感染が起こった例。これらは何れも菌感受性の成績を重んじ、さらに強力な治療が必要であったと考えられる。

3) 抗白血病剤による血液障害ないし免疫能の低下が緑膿菌の全身感染をひきおこしたと考えられる例：急性白血病で抗白血病剤使用後緑膿菌性口内炎を生じた例、および緑膿菌性咽頭潰瘍発生例で、いずれも不十分な治療で敗血症に移行している。

4) *Klebsiella* 感染から緑膿菌感染に交代した症例：急性白血病で、抗白血病剤とあらゆる抗生剤使用のうち骨肉腫瘍から *Klebsiella* を多数検出、死亡直前に血中から緑膿菌を証明された例。再生不良性貧血に肺癌を併発し、さらに *Klebsiella* 肺炎を起し、Ceph. 系抗生剤を用いるうち緑膿菌肺炎に交代、これに対する十分な治療を行なういとまなく死亡した例。

5) 緑膿菌治療が不十分であったのではないかと思われる例：再生不良性貧血に緑膿菌肺炎を併発、CL, GM, AKM および CBPC など使用されたが何れも不十分で、やがて喀痰から真菌が 100% 検出されるようになり死亡した例。急性白血病で副腎皮質ステロイドを使用中、耳漏、血液、喀痰から緑膿菌が検出された例。

6) GM, CBPC (40 g) の併用が奏効した緑膿菌性敗血症例。

7) 化学療法の限界を示す例。

8) 再生不良性貧血に緑膿菌性腎盂腎炎を併発、発熱とともに白血球が増加し、DKB, SBPC が著効を奏した

例。

9) Endotoxin shock とと思われる状態に陥り、以後感染症が著明に改善された例。

以上、血液疾患および悪性腫瘍が基礎にあるところに緑膿菌感染が起った場合の治療の困難さを実際の症例で示したが、これらは何れも 1 例 1 例、後になって全経過を振り返って、こうすべきであったとか、こうしたほうが良かったのではないかと思われる貴重な例であり、また化学療法の限界を示すものもあった。

要は緑膿菌自体、普遍的にある菌であり、ただ検出だけと思っているうちに病原性を発揮し、全身感染化するなど、手おくれになる可能性もある。菌検索と感受性検査を反復し、できるだけ早期に、強力な、かつ特異的な治療を行なうのが原則であるが、血液疾患に併発した症例では、全身状態の回復または原疾患寛解のきざしのある場合、強力な治療なしに軽快することもある。

すなわち case by case で臨機応変の治療を行なうべきであるというのが結論である。

追加 (岡本綾子)

“緑膿菌感染”の治療の効果を抗腫瘍剤と併用したときと、緑膿菌症の治療単独の場合とで差があるかどうかを比較してみた。抗腫瘍剤併用例で、十分な治療が行なわれたと思われる 33 例中、有効 9 例、やや有効 4 例 (計 39%)、抗腫瘍剤を併用しない群 12 例中、有効 4 例、やや有効 3 例 (計 58%) である。両群の例数が違うのでははっきりしたことは言えないが、いちおう、緑膿菌治療単独のほうがややすぐれているように見える。

4. 小児重症緑膿菌感染症

小 谷 泰

大阪医科大学小児科学教室

緑膿菌感染症は、1 次的発症は一般に少く、種々の生体側の不利な条件ないし、因子の上に発症するが多いことは諸家により報告されているが、小児科領域においては、病理学的、医原的条件に加え、生理的要因を背景に発症し易い。

とりわけ背景因子の存在を考えると、その病像も多彩で、修飾されやすく、病態の把握の困難さはもちろん治療の時期も失し易い。

演者は、小児の特異性としての生理的要因を、背景に発達した重症緑膿菌感染症を中心に、その臨床治療の問題点について述べた。

緑膿菌感染症 37 例の年令分布は、27 例が 4 カ月未満で、敗血症では 10 例中 6 例は、生後 1 カ月未満症例であった。うち敗血症 10 例、気道感染症 13 例、その他の感染症 14 例の計 37 例で、基礎疾患および合併症を有し

ているものは、敗血症9例、気道感染症8例、その他の感染症12例であった。そしてこれらと、予後の関係は、敗血症では9例中1例、気道感染症8例中5例、その他の感染症12例中8例が生存している。

次に治療として用いた抗生物質と予後との関係は、敗血症では、適正な抗生物質の組合せを行なってもその生存は、10例中2例であった。

しかし気道感染症、その他の感染症では、適正な抗生物質の組合せで、その生存率は69.2%、71.4%と高くなっている。

また使用抗生物質のMICと、予後の相関関係をみたものでは、MICの低い薬剤を使用しても、基礎疾患の有無によりその予後が、左右されていることがわかる。すなわちダウン症候群、網膜腫瘍、再生不良性貧血を合併している症例は、死亡している。

次に重症緑膿菌感染症では、適正化学療法を行なってもその予後は楽観できない。そこで小児の特異性としての生理的要因を背景に、発生した生後10日目未満の敗血症例についてその治療の問題を提示した。すなわち5例中3例に何らかの産科的要因が関与しており、その初発症状も非特異的なために、診断の遅れが大きく原因している。

また剖検によって、基礎疾患の存在があるものの、早期診断の原則は、その予後に影響することは明らかである。

次に症例を提示して、その経過、治療の問題点について報告した。

生後27日目の女児で、食道閉鎖のため外来で2回の手術を行なったが、術後解熱傾向みられず、哺乳力も悪く、腹部膨満がみられ、小児科へ受診した。そこで小児科では、術前から喀痰培養にて緑膿菌の検出がみられていたことに注目し、敗血症と疑い、血液培養を行なうと同時に、GM 2.0 mg、1日2回の筋注を開始、転科2日目からGamma Venin 1回2.0 gの投与を行なった。この頃DICの症状がみられ、輸血を開始した。なお手術創の膿汁から緑膿菌の検出をみたため、4日目からGM 1日8.0 mgに増量し、FOM 170 mg 1日3回 one shot 静注を併用した。3日後には血液培養は陰性となったが、喀痰からなお緑膿菌を検出した。15日では、喀痰緑膿菌も陰性となったため、19日で注射を中止し、FOM 500 mgの内服に変更した。

なお本症例は手術前から検出されていた緑膿菌に注目し、その病態から敗血症を疑い、早期にGMを使用し、強力に化学療法を進めることにより生存させることができた。

本症例のように病態と発病前からの検出菌の消長に充

分注意をはらうことは診断の可能性をより高めることができる。

生後10カ月の男児で、眼窩蜂窩織炎で入院し、副鼻腔炎、上顎洞膿瘍を併発し、血液培養から *Staph. aureus* を検出し、ブドウ球菌性敗血症の診断のもとに CER, KM の投与を行なった。しかし、第12病日には膿汁増加し、咽頭、副鼻腔から *Staph. aureus* とともに緑膿菌を優勢に、検出するようになったため、緑膿菌上顎洞炎の診断のもとに、MCIPC 250 mg 1日2回、GM 10 mg 1日2回の投与と輸血を開始した。この頃再び上眼瞼腫脹は著明となり、一方、上腕骨に骨破壊像をみとめるようになった。第37病日になっても依然として、咽頭、副鼻腔から緑膿菌の検出がみられるため、FOM 500 mg 1日2回の one shot 静注を行ない、第46病日に緑膿菌の消失がみられた。

本症例は、ブ菌敗血症の治療中に緑膿菌性上顎洞膿瘍を発症したものである。このように、ひじょうに重篤な症状を呈したにもかかわらず、幸い年令的にも、10カ月を経過しており、また基礎疾患の存在もなく、強力な化学療法などが生存につながったものと、考えられる。

生後7カ月の男児で高熱が続き、扁桃炎からジフテリアと診断され、抗毒素血清注射を受け、伝染病棟に入院した。しかし、呼吸困難が強度となり、両扁桃義膜も灰褐色で、一部壊死状を呈するようになった。しかし入院後右下肢、次いで右上腕、前額部、頬部に紫紅色皮疹が出現し、一部水痘形成を示した。なお発症の変化推移から緑膿菌敗血症と疑い、直ちに GM 10 mg 1日4回 CB-PC 1.5 g 1日2回の one shot 静注および Venoglobulin 500 mg 1日3回の投与を開始、直ちに血液培養を実施した。その後1日数回の下血が出現し、血小板数も $13,400 \text{ mm}^3$ と減少し、血沈も1時間値 1.0 mm となり、D.I.C. 所見を呈した。そこでヘパリン 90 単位 2日間および新鮮血 50 ml の輸血を、隔日ないし2日毎に行ない plasmanate 200 ml を輸液と同時に使用した。入院4日目に血液中緑膿菌も陰性となったが、咽頭、皮膚、糞便から緑膿菌が培養状に検出され、壊死状性膿瘍には、1% GM 軟膏を使用した。しかし菌の陰性化なく密閉療法を行ない、第43病日には緑膿菌は検出されたが、全身状態を配慮し、抗生物質は使用せず栄養状態の改善につとめ、経過を観察したが、新たな感染症の惹起はみられず、第160日目に菌陰性化とみとめ軽快退院した。

本症例は基礎疾患の存在を疑わせるものがみられなかったこと、早期診断と適正治療はもちろん、呼吸障害、D.I.C. ら困難な病状への対応が予後改善に連ったものと考えられる。

以上、小児重症緑膿菌感染症の治療の問題点を症例を

提示して述べた。早期診断の必要性はもちろん、適正化学療法の強化と適切かつ徹底した全身管理が予後に密接な関係を有するとともに、化学療法中心の時期と緑膿菌検出の関係についても言及したい。

5. 外科領域における重症緑膿菌感染

由良 二郎

名古屋市立大学第一外科

(主任：柴田清人教授)

はじめに

抗生剤耐性ブドウ球菌にとって代って、グラム陰性桿菌による重症感染が増加し始めてすでに約 10 年になるが、未だに多くの問題点を残しているばかりか、薬剤耐性の大腸菌や緑膿菌、および *Ps. matophilia*, *Ps. cepacia* 等の緑膿菌属, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium* などのブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌が出現し始め、新たな問題を提起している。

外科手術や治療内容が高度化するに従って、ますますその傾向は顕著となり、正常では病原性を示さない緑膿菌によって、いわゆる opportunistic infection から敗血症, Endotoxin shock, DIC へと進展する症例も少くない。

ここに外科領域における本感染症の動向を分析し、その発症の背景となる諸因子を検討して、感染防止対策、治療上の問題点を論ずる。なお中京病院（名古屋）形成外科の井沢博士の好意により、重症熱傷患者の緑膿菌感染の実態 Endotoxemia などについても検討する機会を得たので併せて報告する。

術後感染の種類と緑膿菌の年次的推移

外科領域の感染症についてみると、腹膜炎、肝胆道系感染、創感染、肺炎、膿胸、遺残膿瘍、横隔膜下膿瘍、敗血症、髄膜炎、熱傷感染などがその主なもので、そのほとんどがグラム陰性桿菌 (GNB) であり、しかも術後の感染性合併症として発症したものがほとんどである。これらの感染症において緑膿菌の関与する頻度は 33.6% であり、さらにその 1/3 は重症緑膿菌感染症である。

術後感染起炎菌の種類は感染の部位、発症時期、罹患臓器、使用抗生剤の種類等により、ある程度の差異が認められるが、一般に術後における個体の抵抗性の減弱を基盤として起る endogenous infection であることから、とくに消化管由来の緑膿菌によるものの頻度が高率である。

教室の 1961 年以降 15 年間における術後感染起炎菌の年次的推移をみると、1966 年以降では緑膿菌, *Klebsiella* の感染が目立っている。しかし 1971 年以降においては緑膿菌の検出頻度が他の GNB に比べて減少傾向にある

ことは注目される。これは著しく増加してきた本菌感染症に対し、GM, SBPC, CBPC, DKB などの抗緑膿菌剤を first choice として使用する機会が多くなったことが有力な原因の 1 つと考えられる。

術後の創感染発生状況を年次的にみても、感染予防策として GM の手術時局所投与を励行し始めた 71 年以降では創感染起炎菌としての緑膿菌の検出頻度が著しく減少している。

また近年抗生剤耐性の緑膿菌が出現し始め問題となっている。*Ps. aeruginosa* についてはアミノ配糖体に対し約 14% の耐性株の増加が見られる。また *Ps. cepacia* の検出も目立っており、ブドウ糖非発酵 GNB 中 18.6% に認められ、これによる 6 例の敗血症が証明されている。これらは GM や CBPC, SBPC にも感受性が低いので今後とくに注意すべきものと思われる。

細菌性ショック症例について

教室の 42 例についてみると、その基礎疾患の主なものとは腹膜炎、急性化膿性胆管炎、術後肺炎、横隔膜下膿瘍などであり、その起炎菌としては大腸菌、緑膿菌、*Klebsiella* によるものが多く、緑膿菌の関与する例に死亡率が高い。全体としての死亡率は 45% であったが、悪性腫瘍症例の術後に合併した細菌性ショック例の死亡率がとくに高く 65% におよび、良性疾患に由来したものでは 27.2% であった。

また肝胆道系疾患においてショックの発生が高率に認められたが、これは肝が Endotoxin の抱合に重要な役割を有しており、閉塞性黄疸や肝障害例における網内系機能の障害下では、Endotoxin shock に移行しやすいことを示している。なお腸管内における胆汁の欠除状態では腸管からの Endotoxin の吸収が促進されることも知られており、内因性の Endotoxin の関与もある程度考慮する必要がある。

細菌性ショックの予後に関係する因子としては、過大な手術侵襲、低アルブミン血症、術後の血清補体価の低下、術後早期の発症例など、個体の抵抗力減弱に関連するものが最も大きな要因として認められた。

Endotoxin shock の発見、治療の開始が遅れた場合には、DIC、無尿、重篤な各種の臓器障害へと進展し予後が不良となるので、warm shock とも呼ばれる hyperdynamic state に発展し、十分な補液、凍結血漿、抗生剤、ステロイドの投与、感染源の除去などに努めるべきであることを強調する。なおその早期発見には Endotoxin の定量が有意義であることも強調しておく。

重症熱傷時における緑膿菌感染

中京病院形成外科における 13 例の重症熱傷感染例についてみると、創面からの分離菌は緑膿菌が最も頻度が

高く、次いで *Klebsiella*, *Enterobacter* が多く認められた。そしてこれら症例の血中 Endotoxin の検出頻度は 41% で、何れも敗血症に進展していない症例において陽性を示すことから、感染創面が大きい場合には局所から吸収されて血中に移行するものと推測される。事実、熱傷範囲、深さと Endotoxemia の関係をみると、熱傷創面が体表の 30% 以上に達する症例はほとんど陽性であり、20% 以上の deep dermal burn では全例陽性である。なお年令の小さい幼児以下の症例ではとくに高率に認められた。

また広範熱傷患者においては血清型別の異なった複数の緑膿菌が同時に検出されることも立証したが、これは本菌が Endogenous infection としてだけでなく、nosocomial infection としても熱傷面に定着することを意味するものである。重症熱傷時においては、循環血漿量の喪失に伴う consumptive opsoninopathy や免疫グロブリンの低下、細胞性免疫能の減弱などによる二次的免疫不全状態となっていることから、重篤な緑膿菌感染へと進展するものである。この意味から感染予防策としては抗緑膿菌剤の投与はもちろんであるが、 γ -globulin や凍結血漿の併用、抗緑膿菌血清による免疫療法も必要となってくる。近年、熱傷早期において極めて大量の凍結血漿が投与されるようになって、治療成績の改善が見られている。

術後の血清補体価の変動と感染

過大な手術侵襲、広範熱傷、重度外傷などによって一過性の免疫麻痺現象が誘発されることが明らかにされている。その指標として胆道癌術後に *Ps. putida* による敗血症をきたした症例に、血清 C₃, C₄, CH₅₀, Transferrin を測定したが何れも明らかな低下が認められた。とくに興味あることは胆道系良性疾患と悪性疾患について、術後の血清補体価の変動を比較すると、悪性疾患群では術後早期において著しい低下が認められることである。このことは担癌生体における術後の感染性合併症の発生頻度が高い大きな要因となっていると推測される。なおこの補体価の低下が顕著でしかも長く持続する術後感染例では、その予後が著しく不良であることは高岡が報告している。

むすび

以上、外科領域における緑膿菌感染症はその背景として医原的要因の関与が最も大きいことから、これらに対する十分な配慮によって減少させる可能性は大きい。悪性腫瘍、閉塞性黄疸、老人、小児、poor risk の症例に対してはなお問題が多く、十分な菌検策やアミノ配糖体、SB、CBPC の適切な使用、凍結血漿、新鮮血、抗緑膿菌グロブリン投与などによって、感染予防ならび

に総合的な治療対策が望まれる。なお術後経過における綿密な観察、Endotoxin、血清補体価の定量などによる本感染症発現の予測、早期発見によって、重篤な不可逆性ショック、DIC に至らせないよう留意すべきである。

6. 尿路感染症における緑膿菌感染

大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

尿路感染症は非特異的感染症であり、かつ内因性感染とも考えられ、宿主寄生体相互関係の破綻によって惹起されると理解される。

宿主側の病的状態が存在するにもかかわらず細菌感染が成立していない場合もあり、尿路感染症は宿主側の病的因子と細菌の侵襲とが相俟って成立すると考えられる。尿路における緑膿菌感染症は 1 次的に発症することは極めて稀であり、しかも基礎疾患の介在なしに発症することはまずない。泌尿器科の手術、操作が施行される場合には尿路感染症の頻度は高まり、とくに尿路変向術後をふくめて長期留置例では尿を長期無菌に保つことは至難である。このような 2 次的尿路感染症において緑膿菌の検出頻度は増加する。当科における 1962 年から 1972 年までの尿路感染症分離菌は 1,401 株であり緑膿菌は 230 株 (16.4%) 分離された。尿路における緑膿菌感染症とその治療について基礎的臨床的に検討した成績について報告する。

1. 家兎実験的腎盂腎炎における検討

Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490 株を家兎の右尿管下端から上行性に接種し、48 時間後の急性腎盂腎炎成立期に、GM 8 mg/kg、CBPC 200 mg/kg 投与後 1, 3, 5 時間目に腎組織内濃度を測定した。両剤とも患側の皮質内濃度が髄質内濃度より高く、健側に比し患側の腎組織内濃度が高く薬剤排泄が遅延している。

同菌接種 48 時間後から GM 1.6, 8, 16 mg/kg、CBPC 40, 200, 400 mg/kg 1 週間筋注投与した。これらの病理組織学的、細菌学的治癒からみた治療成績は MBC とよく相関し、緑膿菌感染症では MIC よりも MBC のほうが治療効果のよりよい指標となるものと思われた。

同様に *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を接種直後からフロセマイド 20 mg 3 日間投与すると病理組織学的にある程度の感染防止効果が得られた。これに反し *E. coli* NIHJC 2 株ではフロセマイド投与量を 40 mg に増量しても効果は得られず、緑膿菌は利尿により腎組織への定着性が減弱するものと推定された。

そこで、不十分な治療効果しか得られなかった GM 1.6 mg/kg 投与群に、本菌接種直後、48 時間後からフロセマイド 20 mg 3 日間投与を併用した。小膿瘍は全

く残存せず、小範囲の間質細胞浸潤と腎盂炎をみるだけで治療効果は向上した。

不十分な治療効果であった GM 1.6 mg/kg と CBPC 40 mg/kg を同時に本菌接種 48 時間後から 1 週間併用投与した。腎組織、腎盂尿中に生菌は全く残存せず、病理組織学的にもほぼ完治の状態であった。この結果から緑膿菌感染症の化学療法は単独投与よりも相乗的効果が期待できる薬剤の併用投与のほうが有利であり、利尿をつけることにより、いっそうの効果が期待できると思われた。

本菌接種後に腎動脈から急性腎盂腎炎期の家兎血清と家兎補体を注入したが感染防止効果は得られなかった。*E. coli* NIH-JC 2 株の同様実験では効果がみられ、緑膿菌がオプソニン作用をうけ難い印象を得た。

抗緑膿菌グロブリンで感作した家兎に、本菌を接種し、48 時間後から GM 1.6 mg/kg を投与した成績は GM 1.6 mg/kg 単独投与よりも秀れていた。

2. *In vitro* における検討

1) 緑膿菌の発育について

Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490 株と *E. coli* NIH-JC 2 株をトリプトソイ培地で混合培養すると、本菌の発育は一定時間抑制される傾向を示した。しかし *Serratia marcescens* IFO 12648 株と混合培養した場合には両菌同様の発育をした。

これら各標準株の加熱死菌を生理食塩水に浮遊させ、おのおの他の菌株を接種し 37°C で培養した。*Pseudomonas* は *E. coli*, *Serratia* の死菌中では発育が著しく阻害されたが、*E. coli*, *Serratia* は培地中の発育と同様の発育を示した。

2) 緑膿菌の群別、エラスターゼ産生能と OEP-HA 抗体価

尿路感染症患者から分離した緑膿菌 122 株について東芝製抗血清を用いて生菌法により群別をおこなった。G 群が 42 株 (34.4%) と最も多く、ついで E 群 24 株 (19.7%)、B 群 22 株 (18%) と多かったが各群の緑膿菌が分離される傾向にある。これらのうちエラスターゼ産生株は B 群に高率にみとめられ 22 株中 20 株 (90.9%)、ついで G 群 73%, E 群 54.3% の順であった。

緑膿菌感染症 100 例、その他の尿路感染症 47 例、非感染疾患 39 例、健康成人 6 例について東大医科研 本間教授から分与された OEP 抗血清を用いて OEP-HA 抗体価を測定した。緑膿菌感染例では 95% が 80 倍以上であり、尿路感染症のように混合感染として緑膿菌が分離されることが多い場合の治療計画の参考となる。

3. 臨床的検討

尿路における緑膿菌感染症は宿主の条件が不利なとき

に発症し、除菌困難な症例が多いという観点からは難治性感染症といえる。

79 例の尿路感染症患者における検討では緑膿菌が 2 回以上と連続的に尿中から分離されたものは 46 例、1 回以上間欠的に分離されたものは 33 例であり、下部尿路留置カテーテル例において連続分離されることが多い。

臨床症状の有無は上部・下部尿路感染例とも相半し一定の傾向は見出せなかった。

これら 79 例の緑膿菌による尿路感染症の治療効果を検討した結果、抗菌スペクトラムから適合薬剤と考えられる薬剤を投与している症例でも、病期により、またとくに担癌体宿主が多いために尿管皮膚瘻術施行例では臨床症状の増悪例がみられる。

このような急性増悪を呈した腎盂腎炎例には CBPC, GM の併用投与、また利尿、抗緑膿菌グロブリンの組合わせによる治療がより有用であることを報告した。

これら 79 例のうち 58 例について、分離された緑膿菌のエラスターゼ産生能と臨床症状を検討したところ、上部尿路感染症ではエラスターゼ陽性株感染例に臨床症状、とくに発熱をみるものが多く、下部尿路感染症ではエラスターゼ陰性株感染例に無症状のものが多く、傾向にあった。エラスターゼ陽性緑膿菌による尿路感染症の経過は注意深く follow up する必要があると思われる。緑膿菌群別と臨床症状の間にはとくに一定の傾向はみられなかった。

上部・下部尿路をとわずカテーテル設置例でも尿流さえ充分に得られていれば非適合薬だけを投与していても急性増悪をくり返すことなく stable な状態を保つ症例を経験することが多く、とくに長期観察例にその傾向がみられることをのべた。また緑膿菌が恒常的に分離される症例で、数年間の長期化学療法後に宿主条件が改善してくると、化学療法を全く中止しても臨床症状の増悪をみない症例のあることも緑膿菌による尿路感染症の 1 つの特徴といえる。

ま と め

緑膿菌の *in vitro* における発育の特徴の一端を示し、家兎実験的腎盂腎炎を用いて、CBPC, GM による化学療法をおこない、その治療成績が MBC とよく相関することをのべた。またフロセמיד利尿、抗緑膿菌グロブリン使用も本菌による腎盂腎炎治療に有用であること、さらにこれらと CBPC, GM 併用療法を慢性腎盂腎炎の急性増悪例に使用して臨床的に価値があることを示した。かつ慢性尿路感染症における緑膿菌感染の特徴について報告した。

特別発言

螺良英郎

徳島大内科

緑膿菌感染症が1次感染することは少く、種々の宿主条件に基づく2次感染の形をとるのが通例である。この緑膿菌感染症が時に化学療法にも抵抗して難治化になる理由は宿主の感染防禦力の低下に依存するためである。従って緑膿菌に限らず他の原因菌の場合と同様宿主要因を重要視して診断、予防、治療を考える必要があり、あると判断する。このような感染防禦力には局所要因と全身的要因とが重なっている。感染症の治療に先立って、どのような局所要因、あるいは全身的要因が感染、発症を助長しているかの分析が必要であろう。全身的要因のうち通常免疫不全状態と表現される裏には宿主の免疫能の低下よりも好中球機能の不全状態が感染に関与している可能性が大である。

このような好中球機能についてはこれまでに、chemotaxis, phagocytosis, 細胞内殺菌の面から検討が進められつつあるが、臨床診断の上で役立つものが少なく、これから化学療法に先立っての宿主側の抵抗因子、なかんづく好中球機能の診断法の確立が重要である。こうした診断にもとづいて宿主の好中球の数の補強、機能の保全を充分した上で抗緑膿菌性化学療法を加えることによって初めて難治の緑膿菌感染症に対処できるものと考えられる。すなわち化学療法と共に宿主の感染防禦力増強、とくに好中球の賦活化因子の開発が本感染症だけでなく、これからの化学療法の大いなる研究課題であることを指摘したい。

追加討論

正岡徹

大阪成人病センター

① *Pseudomonas* の治療はいつから行なうか

急性白血病患者で白血球数が500以下の極端な低値にある場合には、できるだけ頻回に尿、糞便等の細菌検査を行ない、*Pseudomonas* が検出された場合には早く消すようにしている。その場合の薬剤には、できるだけ全身投与可能な薬剤を温存できるように工夫している。

② 抗白血病剤と抗菌剤の同時投与の可否

原則としては抗白血病剤を中止し、感染症治療に全力を注ぐようにしている。しかし病状により脳出血の危険が近いような場合には、白血球細胞を早く減らし、早く減り止まるような薬剤で白血球細胞を減らした後、抗白血病剤を中止する場合もある。

③ 大阪成人病センターでの白血病と治療中の *Ps.*

sepsis 例

これまで急性白血病患者導入療法中に *Pseudomonas* 敗血症を来たした症例が9例あり、内2例は肺炎を合併していた。肺炎合併例は2例とも死亡、敗血症だけの7例中5例は敗血症が治癒し、完全寛解となった。治療としてはSBPC 30g, GM 160~240mg, 静注用 γ -グロブリンおよび白血球大量輸血を行なった。内1例には抗緑膿菌グロブリンを使用し著効をみた。

肺炎症例は治癒させることはできなかったが、肺炎は無菌室によりひじょうに効率よく予防できるので、これが問題となる症例はかなり少くし得るのではないかと考えている。

討論

大久保 滉

関西医大第一内科

1) 緑膿菌感染症の治療はどの時点で止めるべきかについて

私の経験からすると、敗血症あるいは菌血症に対しては徹底的に対緑膿菌化学療法を行なうべきであるが、限局した感染に対しては臨床的効果(発熱、血液像その他)を指標とし、十分な効果が得られれば中止してよいと考える。その後も菌排出が続くことがあるが、それにあまりこだわって化学療法を継続すると、さらに厄介な菌交代症となりやすいからである。

2) エンドトキシン・ショックについて

エンドトキシン・ショックは外科的あるいは診断的処置で誘発されることがしばしばあるとされているが、一方、抗菌化学療法で誘発されたのではいかと考えられる症例に遭遇する。後者は腸チフスのCP療法の際には認められており、その他の菌(緑膿菌など)の場合にもありうると考えるが、御意見を承りたい。

一般演題

1. 当院における細菌の分離状況と薬剤感受性パターンについて

黒川幸徳・鶴田良子・佐野孝子

津村友子・山口 司・上田 智

川崎医科大学中検

田野吉彦・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

近年、opportunistic infection が増加する傾向にあり、それ自体が院内感染源ともなることが考えられる。