

第 26 回日本化学療法学会西日本支部総会

会期 昭和 53 年 12 月 7, 8 日

会場 愛知県勤労会館 (名古屋市)

会長 馬場駿吉 (名市大教授)

(特別講演 1)

胆道感染と化学療法の問題点

柴田 清人

名古屋市立大学

ここで胆道感染と言うのは、胆のう、および胆管系の感染症を総括するものとする。一般に胆道感染はその病態、成因についてもいろいろの問題を含むものである。外科領域における胆道感染は胆道系の閉塞が肝機能障害とともに症状を複雑化し、細菌性ショックの誘因となるものである。

胆道感染の起炎菌について最近の教室における手術症例についての検査成績を述べ、好気性菌では大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクターの順に多く、嫌気性菌としては *Bacteroides fragilis* が多く、これら好気、嫌気性菌の混合感染により、病態の重症となるものが多いことが分った。また外科領域における肝・胆道系の重篤な感染症は細菌性ショックをきたすことがしばしばある。ことに急性閉塞性化膿性胆管炎はショック発症頻度が最も高く、血中リムルステットの陽性度も高い。我々の教室で warm shock 症状を呈した 129 症例に血中リムルステットを施行したところ、陽性例は 79 例で 61.3% であった。また当該症例の感染病巣から証明した細菌は肺炎桿菌が最も多く 23 株、次いで *E. coli* 19 株、*Serratia* 10 株の順であった。

我々の教室における最近 5 年間に於ける細菌性ショック症例は 42 例でそのうち肝・胆・脾疾患に続発するものが 18 例で最も多く、次いで結腸疾患に由来する 14 例、胃・十二指腸関係の 6 例であり、その死亡率は全体で 19 例で 45% (19/42) であり、従来の報告の 69~84% より良好であった。

近年は嫌気性菌による胆道系感染症に併発した細菌性ショックの報告が見られるが我々は最近 5 例の本症を経験した。これらはいずれも *Bacteroides* を胆汁中または血中に証明した。胆道系の感染症で 4 例までに大腸菌または *Klebsiella* など好気性のグラム陰性桿菌が混合感染の形で見出されていた。これらの *Bacteroides* には CBPC, SBPC と LCM, CLDM にそれぞれ良好な感受性を示した。

さらに最近 *Serratia* が胆汁中から証明される率が上昇し、このものは通常は病原性を示さないが、胆道系の閉塞があるときに、化膿性胆管炎を発症し、ときに菌の血中移行で敗血症、細菌性ショックをきたすことがあることを教室の症例を示して説明した。また外科的肝・胆道疾患における液性免疫能を測定して、その術後感染症との関係について検討した。CH₅₀, C₃, C₄ などの血清補体価と IgG, IgA, IgM などの免疫グロブリン値を測定し、術後 1 日目, 3 日目に主として CH₅₀, IgM 値の低下があり、その後、回復傾向のないものに術後感染の発生率が高いことが判明した。なお Endotoxin shock を呈しリムルステット陽性を示した症例 10 例について、これらの血清補体価と免疫グロブリン値を測定したところ、予後良好例ではショック後 CH₅₀ 値ならびに IgM 値の回復が著明であり、予後不良症例群はショック時低下したこれらの値の回復傾向が認められなかった。最後に抗生剤の胆汁中への移行は動物と人間では異なることは従来から知られていた。我々は臨床例について従来、使用されている抗生剤と最近開発研究された抗生剤について胆汁中への移行が良好なもの、中等度なもの、不良なもの、の 3 群に分類して報告した。

以上、胆道系の感染症についてその問題点をあげ、とくに細菌性ショックとの関連に重点をおいて述べた。

(特別講演 2)

がん化学療法の現状と将来

木村 禧代二

国立名古屋病院

がん化学療法の現状をその効果と疾患別に分類すると、1 群、高率に治癒を期待できる疾患群 (絨毛上皮腫, パーキット淋巴瘤), 2 群、化学療法, 高感受性疾患群: 寛解率は 60~90% で寛解期間が長く、延命効果が認められ、外科的療法, 或は放射線療法との併用により、時に治癒例が認められる群 (小児白血病, 慢性骨髄性白血病, 網膜膠腫, 多血症, ウイルス腫瘍, ホヂキン淋巴瘤腫, 非ホヂキン淋巴瘤腫, 小児横紋筋肉腫, 慢性淋毒性白血病, ユーイング肉腫, 臍丸腫瘍), 3 群、化学療法に中等度感受性群: 効果は 60% 以下 30% 以上でしばしば腫瘍縮小が認められ、延命が期待される群 (乳癌,

皮膚癌、骨髄腫、軟部組織腫瘍、骨肉腫、急性骨髄性白血病、神経芽腫、卵巣、がん、頭頸部腫瘍、子宮頸がん、脳腫瘍等、4群、化学療法低感受性群、寛解率は30%以下で延命効果は認められない疾患群（肺がん、胃がん、膀胱がん、メラノーマ、腎がん、等）の4群に分類される。化学療法の将来はこれらの疾患群に対する効果を段階的に向上させることにある。ここでは胃がんが最早や4群から3群に属する疾患へ、昇段している事実を中心にがん化学療法の問題点を1. 抗がん剤の殺腫瘍細胞効果、2. 薬物回転、3. 投与方法の工夫、4. 病巣への薬物到達性、から考案し、その将来を考えてみたい。

(教育講演)

真菌症化学療法の進歩

阿多実茂

前、名大医、医真菌研究施設

全身性カンジダ症の幼児死亡例に遭遇し、真菌の感染症は病原細菌のそれとは一味違うものであると認識してから、真菌症の発症機転に関する私の研究がはじまった。約30年前のことである。host-parasite-relationshipの概念に立脚したが、真菌の病原因子もさることながら、諸因子の関与する宿主抵抗性の低下こそ発症の基盤と考えるとむすび、西ドイツの衛生細菌学会や治療学会、日本医真菌学会の特別講演などで発表した。しかし当時は防御機能低下の主役を必ずしも明確にすることができなかったが、最近では細胞性免疫の低下を重視した方向で研究を行っている。そこで今回は、私たちの研究を中心に3つの観点から述べてみたい。

1) 化学療法を必要とする患者には、先づ真菌学的検査を行い、その後も随時検査を繰返し、もし病原真菌の検出をみたときには、これをもって患者の抵抗性の低下、細胞性免疫減弱の指標と考え、ついで抗真菌剤投与を考えることを提唱したい。

2) 真菌症の免疫不全に対し transfer factor (TF) の投与をおこない明確な効果がみられた。

この効果を高めるために、TF 自体の問題点、抗真菌剤投与および免疫不全状態における TF の効果を検討した結果を述べる。

3) 新しい抗真菌剤が登場しても Amphotericin B の評価は現在相変わらず高い。しかし毒性も比較的強い。この副作用を減じ、相乗的抗真菌作用、耐性獲得阻止を望み、5-Fluorocytosine (5-FC) との併用を検討したところ良好な効果が得られた。

(会長講演)

耳鼻咽喉科感染症の化学療法

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症に対する化学療法の基本原則は、他科領域におけるそれと大きく異なる点はないが、解剖学的に骨や軟骨に囲まれた複雑な管腔が多く、かつその大部分が種々の機能をもつ粘膜で覆われているので、感染症の成立機序や化学療法上にも当科領域固有の特殊性や問題点が存在するのこともまた事実である。

そこで本講演では、まず当科領域の代表的感染症である中耳炎などにおける検出菌の時代的変遷と最近の動向について述べるとともに、当科における嫌気性菌感染症の代表例をあげ、嫌気性菌の検索も必要なことを示したい。なお、検出菌の変遷については他科領域における傾向と類似し、慢性化膿性中耳炎などでは、近年グラム陰性桿菌の検出率の増加傾向に加え、最近では、なかでもGM耐性の *Proteus inconstans* などの動向が目されるようになって来ている。

また、薬剤の体内動態の面については、当教室で従来行ってきた各種抗生物質の扁桃あるいは上顎洞粘膜内移行の検討から、全身投与に当って、組織内濃度を高く維持することの困難性を明らかにし、補助的な化学療法としての局所投与の有用性について述べるなど、耳鼻咽喉科感染症化学療法の要諦について概説した。

(シンポジウム1)

局所化学療法をめぐる問題点

司会のことば

松本慶蔵

長崎大学熱研内科

馬場会長の発案で本シンポジウムが開催されるに及んでその司会を命ぜられた。

振り返ってみると、私自身の専門領域で行われている抗生物質の噴霧吸入療法は極めて一般化しているにも拘らず、実際にその適応に関する論議も、抗生物質の進展に見合う薬物の選択についての論議が少ないことに驚かされる。ただ慢然とこういう治療が、その有効性の有無についても十分に考えられずに行われているとしたら、これは学問の怠慢以外の何物でもなからう。

さて、このシンポジウムに当ってシンポジストに望んだことは、自由な発想に基づく研究結果であること、思い切ったメリット、デメリットの発表であること、の2点であった。

この機会に局所療法の学問的論争が花開くことを心から期待している。

1) 内科領域から——呼吸器感染症を中心に

野口 行雄

長崎大学内科

従来経験的に行なわれて来た抗生物質の吸入療法・注入療法はもっぱら全身投与が無効な難治性呼吸器感染症に向けられており、その効果が充分期待されるものではない。また気道内に吸入あるいは注入された抗生物質の動態についても不明な点が多い。そこで気道内抗生物質の動態を明確にするとともに、薬剤側立って呼吸器における局所療法の利点・欠点を述べる。

呼吸器疾患患者気管支内に選択的肺胞気管支造影用カテーテル、気管支カテーテル、Ödeman-Ledin グリーンカテーテルにて Sisomicin 50~75 mg または Ampicillin 500 mg をそれぞれ噴霧注入、滴下注入、圧入し、経時的に採血して血清中濃度を測定した。その結果 Sisomicin は肺胞中心型で肺動脈系から、Ampicillin は気管支中心型で気管支動脈系から吸収されることを示唆する成績を得た。

家兎気管支内に容量、濃度を変えて抗生物質を注入し、血清中濃度を測定して以下の成績を得た。Sisomicin は濃度依存性、Ampicillin, Cefazolin は容量依存性、Thiamphenicol, Lincomycin は Dose 依存性の吸収を示した。

以上の成績から Sisomicin は肺胞から拡散によって、Ampicillin, Cefazolin は気管支から滲透することによって吸収されると結論される。Thiamphenicol, Lincomycin は肺胞、気管支いずれからも吸収されると考えられる。

従って気道分泌物中への抗生物質の低移行性のため全身投与の効果が期待されない難治症例では、直接気道内へ抗生物質を注入する注入療法の適応となるが、吸収理論からは、 β -lactam 剤は、気管支周囲への滲透があるので、アミノ糖剤よりも有効であろう。

アミノ糖剤のネブライザー吸入療法は、肺胞への吸入粒子の着床が少ないので、副作用を低下させることができる。

2) 外科領域から——外科領域における胆道感染症に対する局所化学療法の意義

藤本 幹夫

大阪市立大学医学部外科学第2教室

最近、高令者や進行癌症例にも積極的に手術が行われるようになった結果、胆管系疾患の術後に胆道感染症、とくに胆管炎が増加してきている。また、閉塞性黄疸に対する減黄処置として PTCD が最も有効であるが、減黄中にしばしば急性胆管炎を併発するものがみられる。このような症例では減黄効果が不十分になるだけでなく予後も不良となる。そこで、私はこのような術後胆管炎を含めた急性胆管炎の予防あるいは治療の目的で、抗生剤の胆管内注入や門脈内投与を試み、その意義を検討した。胆管内注入にあたっては、その注入圧が問題である。実験的には胆管内圧 30 cmH₂O 以上にすると、胆汁中細菌やエンドトキシンが血中に移行することが実証されている。そこで、黄疸家兎に TOB 5 mg/kg を 15 cmH₂O で注入したところ、血清中に 5.1~4.2 μ g/ml が測定された。臨床例に TOB, CEZ, SBPC を 20 cmH₂O 以下で注入した場合にも血中に抗生剤の移行がみとめられた。抗生剤の分子量は小さく、少しの圧で血中へ移行するようであるが、この程度の圧では敗血症やエンドトキセミアを誘発する危険性は少ないと考える。実際、胆管内注入した症例に症状の増悪したものはみられなかった。現在までに 14 例に胆管内注入が行われ、8 例に臨床効果がみられた。薬剤別細菌学的効果では、*Enterobacter*, *Pseudomonas* に対して GM, TOB の効果がすぐれていた。無症状でありながら胆汁中細菌数 10⁵ コ/ml 以上のものがみとめられる。これに対して、GM または TOB を 1 回注入すれば 3~7 日間胆汁中細菌数が減少するので、予防的には 3~7 日間隔で投与するのが望ましい。しかし、急性胆管炎にはまず抗生剤の全身投与が行われるべきであり、胆管内注入は全身投与無効なものや胆汁中移行不良な薬剤を投与する場合、重篤な合併症のある場合などに選択されるべきものと考ええる。

内脈内投与は実験的に胆汁移行が良好となることが判明したが、TOB では血中移行も高く、副作用の面から今後検討の余地がある。

3) 産婦人科領域から——真菌感染 における局所療法と全身療法

青河寛次

社会保険神戸中央病院産婦人科

真菌感染に対し、今日、全身投与により適確な臨床効果を期待できるのは、Amphotericin (AMPH) B の静脈内投与と、Griseofulvin の経口投与だけであるが、前者はその強い毒性のため、後者は白癬症だけに限られているため、共に汎く用いがたい。従って、真菌感染においては、局所化学療法が重要な意味をもっている。

1. 真菌感染の局所化学療法における optimal schedule は、不詳である。

2. 真菌感染の経腔投与における Dosage response の解明をこころみたところ、

a) モデル感染は成功せず、動物実験によるその裏付けはできなかつたが、

b) 薬剤の局所集中度からみると、Trichomycin Mitronidazole 型薬剤の安全性を確認でき、また、

c) Clotrimazole 型薬剤は、dosage schedule 変更による治療期間短縮の望みがある。

3. 真菌感染における局所療法の無効ないし再発の有力な要因である腸管内真菌の異常増殖は、Amphotericin B 経口投与により、その制御が可能である。

この AMPH 経口投与は、糞便内濃度が極めて高く、体内移行がほとんどないので、却って毒性発現の心配がなく、全身療法の形式をとりながら、じっさいは、局所療法のような作用機作を示すものといえる。

4. 化学療法は、病巣内の薬剤濃度が維持されれば充分であり、target organ 以外への薬剤移行は無用ないし有害である。それゆえ、目標とする病原菌だけに抗菌作用を示す“Narrow spectrum antibiotics”のように、このような組織親和性、病巣集中度こそ、化学療法本来の目的に合致したものである。しかし、これに該当する抗菌物質は、残念ながら未だ出現していない。

5. 局所化学療法というのは、いうまでもなく、投与経路だけを意味する(狭義)のではなく、上述したように、“病巣における薬剤の Localibility を意味する(広義)”のが理想であろう。

真菌感染における前述した“局所療法と全身療法”に関する若干の見解は、こうした局所化学療法の概念における私のビジョンに、ひとつの示唆をあたえるものである。

4) 泌尿器科領域から——泌尿器科 における局所化学療法

大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

局所化学療法は本来、全身投与できない抗生剤、全身投与をおこなっても病巣に抗生剤が到達せず局所化学療法による効果に及ばない時に選択されるものと考えられる。

KM 0.5% 溶液、PL-B 0.01% 溶液を膀胱内に注入した場合、急性単純性、複雑性膀胱炎ともにその治療効果は全身投与に及ばなかつた。現在尿路感染症患者から分離される *E. coli*, *Serratia m.*, *Pseudomonas a.* は KM に 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上、PL-B に 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性を示すものが多い。したがって慣用している KM 0.5% 溶液、PL-B 0.05% 溶液が有用であるかどうかを *in vitro* で検討したところ、*E. coli*, *Serratia* の高度耐性株また標準株とも2時間以内に殺菌されなかつた。しかし *Pseudomonas a.* では標準株は2時間以内に殺菌された。また *Pseudomonas a.* は 0.1% の EDTA, 0.5% 以上の ZnCl_2 で発育が抑制されるのがみとめられ、これらの薬剤と KM 0.5%, PL-B 0.05% 溶液の併用で高度耐性緑膿菌も1時間以内で殺菌されたので、これらの併用が有用であると報告した。*E. coli*, *Serratia m.* ではこれらの薬剤の併用で影響をうけず、混合感染の場合、全身投与と局所化学療法を巧みに組み合わせる必要がある。

家兎の腎盂腎炎の極期から全身投与をおこなった場合、治療は得難い。この時期に腎動脈から GM 10 mg, 40 mg を投与した。GM 10 mg 動注群ではかなり良好な成績が得られたが、40 mg 動注群では癒痕壊死がみられた。臨床的にも腎動脈カテーテル法が施行されているので、膿腎症への応用などが考えられるが、動注される抗生剤の種類、濃度について検討する必要があるものと思われた。

5) 皮膚の局所化学療法の問題点

荒田次郎・山本康生

岡山大学皮膚科

化学療法は適切な薬剤を効果的に病巣に達せさせてはじめて期待される臨床効果が得られる。その意味で皮膚科領域では病変が目に見えることから局所へ直接抗生物質を投与する軟膏療法が常用される。しかし、その真の適応は考えられるほど広くなく、なお検討すべき問題も多い。

3% オキシテトラサイクリンを家兎の皮膚に塗布し経

時的に蛍光顕微鏡で観察すると、たしかに炎症部位では局所に投与された抗生物質の浸透は著明に亢進しているが、必ずしも一様に入らず、また早期に痂皮形成の起っている部ではそれとともに排除され、それ以下に入る量は少なく、また炎症の周囲では浸透度ははるかに低いことがわかる。

DAJANI らの方法に準じてゴールデンハムスターに実験的膿痂疹を作り、無処置対照群、GM 軟膏 1 日 3 回塗布群、GM 筋注 (4 mg/animal 1 日 1 回) 群、CEX 経口投与 (2 mg 1 日 3 回) 群で、局所の黄色ブ菌 (MIC: CEX 1.56, GM 0.39) の消失を経日的に追うと、外用による菌の減少速度は表面に塗布した抗生物質の濃度から期待されるほど速くなく、また完全でなく、6 日目では GM 外用、GM 筋注、CEX 内服群の菌減少率はほぼ同じであった。

これらのことから、抗生物質軟膏の利用範囲は考えられるほど広くなく、内服で適切な抗生物質のある症例では多く内服が優先することになると考えられる。

さらに日常汎用されている抗生物質配伍ステロイド軟膏は、乱用される点で種々の問題があると思われる。

6) 耳鼻咽喉科領域から——とくに Nebulizer 療法について

本 堂 潤

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

我々はこのたび RSM の 50 mg/ml 液 1 ml で nebulizer 療法を実施したものの中鼻道自然孔附近の菌の変遷とその MIC を測定し、

- 1) RSM, SM の耐性株が多く認められる。
 - 2) ABPC に耐性化傾向が見られるが、これは他科あるいは他院の加療によるものと推測される。
 - 3) CLDM, EM は感性和耐性が交互に出現する傾向がみられる。
 - 4) DKB, GM は感性良好である。
- のような結果を得た。

また一方、慢性副鼻腔炎で手術適応の患者に対し、術前 30 分に nebulizer によって AKM, DKB を投与して薬剤の上顎洞粘膜、血清中への移行を micro-pore 法によって測定し、次のような成績を得た。

- 1) Nebulizer 投与による AKM, DKB 使用の群では上顎洞粘膜への移行が認められたが量は微量であり、dose-response は認められない。
- 2) 血清中への移行も極く微量ながら認められたが上顎洞粘膜のそれに比して、さらに少ない。
- 3) ポリープからも移行を認めることができ上顎洞粘

膜、血清へのいずれのそれよりもまざっていた。

濃度測定によって得られた成績から判断すれば上顎洞粘膜への薬剤移行の量はとうてい治療量とは言い難いものであるが、経験的に膿成分の多い急性副鼻腔炎に対しては Nebulizer の効果が認められる点、手術摘出した例の多くに中鼻道の腫脹あるいは鼻茸が認められた点を併せ考察すると上顎洞への移行は我々が得たものよりも、いまだ高い濃度が期待できるのかもしれない。しかしながら治療の当初から耐性を示す薬剤があることや、途中から耐性となる薬剤が認められる点、あるいは菌交代が僅かながら起っているといったことは、ただ漫然と Nebulizer 療法を実施することへの警鐘と考えるべきであろう。

特別発言) 化膿性髄膜炎の局所療法

抗生剤髄腔内注入の適応をめぐって

小 林 裕

神戸市立中央市民病院小児科

化膿性髄膜炎の局所化学療法は、抗生剤の髄腔内注入であるが、3つの問題がある。

第1は髄液中有効濃度の必要性はほぼ承認されているが、髄液中濃度だけが高ければよいということではなく、全身療法との併用が必須なことである。

第2は注入場所の問題で、髄液循環障害がなければ腰椎穿刺からでよいが、グラム陰性桿菌、とくに *Proteus* では容易に脳室炎を惹起し循環障害をおこすから、脳室内注入の必要が多い点である。

第3は副作用で、頻度は不明であるが、文献上あげられているものを列挙すれば、全身反応として頭痛、嘔吐、皮膚の発赤、発汗、呼吸困難、チアノーゼ、意識障害、痙攣、眼振、幻覚、ショック症状などで死亡例もあり、髄液では細胞増多、蛋白増量、局所反応として下肢痛、筋搐搦、蜘蛛膜炎、根神経炎、排尿困難、横断性麻痺、髄腔閉塞などがあり、あるものは永続する。我々も Cefazolin, Cephaloridine の注入で、過敏、眼振、細胞増多などを経験した。また注入による菌の移入感染も無視できない。

いちおう髄液中濃度 2~3 $\mu\text{g/ml}$ に線をおき、家兎黄色ブ菌性髄膜炎における成績でみると、Penicillin, Cephalosporin 類 100 mg/kg 静注では、Cloxacillin, Oxacillin, Cephalothin 以外はこの線を越えたが、アミノ配糖体 5 mg/kg 筋注ではすべて 2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。前者はなお大量投与可能なものも多く髄液中濃度を上げ得る可能性があるのに対して、後者では対象菌の最小発育阻止濃度と毒性の関係から、全身投与だけで

有効髄液中濃度を維持できる見込みは少ない。

したがって、髄腔内注入はそれなしでは治癒不可能か、あるいは重大な後遺症を残す恐れの高い場合だけ、必要悪として行うべきで、現時点では、*H. influenzae*, *E. coli* を除くグラム陰性桿菌性髄膜炎に対するアミノ配糖体の場合が適応ということになろう。

(シンポジウム 2)

弱毒菌の検出とその臨床的意義

司会のことば

上野 一 恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

山本 俊 幸

名古屋市立大学第 1 内科

近年、優秀な化学療法剤の開発ならびに医療技術の進歩により、感染症は大きく変貌し、いわゆる opportunistic infection の原因菌として opportunistic pathogen が問題となっている。この opportunistic pathogen の多くは弱毒菌と云われるものであり、日常の臨床においてこれらの菌が分離検出された場合の取り扱いが問題となってくる。

本シンポジウムではこれら弱毒菌が検出された場合如何に対処すべきかについて、各科領域から、とくに実際の臨床例を中心に話題を提供して戴き、その臨床的意義について討論して戴く予定である。

1) 臨床細菌学的立場から

弱毒菌の検出とその臨床的意義

那 須 勝

長崎大学検査部

いわゆる弱毒菌とされる菌群の定義は不明確なものであり、一般には健康人には通常原発性に感染、発症には至らせ得ない Virulence の低い菌群についての呼称名として解釈されているようである。従って、これに属する菌群は、臨床材料分離菌のほとんどのものが挙げられると思われる。

演者は、1 大学病院におけるこれらの菌群の分離状況と呼吸器感染症における喀痰分離菌の臨床的意義について検討し、考察を加えてみた。

過去 10 年間 (1968~1977 年) における各種の臨床材料分離菌は、*Klebsiella*, 大腸菌, 緑膿菌をはじめとする GNR が約 70% を占め、球菌では表皮ブドウ球菌, 腸球菌の分離率が高かった (6~10%)。最近分離増加の著しい菌種は、*Serratia*, *Enterobacter* で (7~9% の分離率), 緑膿菌以外のブドウ糖非醗酵 GNR, 嫌

気性菌もわずかではあるが分離率の上昇が認められた。これらは、最近多用されている Cephalosporin, Penicillin 剤に耐性であることがその増加原因として注目される。

過去 2 年間の喀痰 4,468 検体からは、*Klebsiella* 19.3%, *Haemophilus* (*H. inf.* 以外) 18.7%, *H. influenzae* 12.1%, 緑膿菌 14.9%, *Enterobacter* 9.0%, *Acinetobacter* 4.4% などが主な分離菌で、球菌は 7.3% を占めるにすぎなかった。膿性痰からは *H. influenzae*, 緑膿菌がとくに多く分離され、他菌種はむしろ粘性痰からの分離率が高く、菌量的にも前 2 菌種は多量分離されたが、他菌種はほとんどは少数分離例であった。すなわち、慢性気道感染症の喀痰からよく分離されるこの 2 菌種の病原的意義は、比較的容易に明らかにされ得ることが推察された。

適切な化学療法によって、*H. influenzae* と肺炎球菌はほぼ 8 時間前後で喀痰から消失すること、耐性度の高い GNR は消失し難いことを薬剤の喀痰移行濃度、血中濃度の面から症例をあげて示した。また慢性気道感染症の経過中にとどき出没する GNR について、*Serratia marcescens* を 1 カ月以上に亘って分離した 13 症例についてその血清型を比較し、8 例は常に同一型であったことから、一時的に喀痰から消失したかに判断された症例でも実際には消失していないことが多く、長期間同一菌が保有されていることが推察された。

また、*Serratia* 敗血症、肺炎で死亡した症例 (AGL) を呈示し、このような場合の喀痰分離菌は、膿性痰から多量分離されたものは肺感染の原因菌としての意義は極めて高いことを示し、あわせて 67 例の Terminal pneumonia 例について検討し、重症基礎疾患を有する場合の喀痰分離菌の意義について考察を加え報告した。

2) 感染症における無芽胞嫌気性菌

二 宮 敬 宇

岐阜大学医学部微生物学教室

いわゆる弱毒菌の分離症例では、その分離菌の病原的意義は多岐な要因に左右される。

無芽胞嫌気性菌はヒトの各部位に優位に存在しており、内因性感染を惹起する可能性を秘めていることから、本菌群の迷入が否定できない症例 (血液培養からの *Propionibacterium*, 下部消化管感染巣からの *Bacteroides*), あるいは嫌気性菌が他の菌種と同時に分離される症例など嫌気性菌の病原的意義の解析に困難な症例が少なくない。

これらの点に留意し、嫌気性菌が分離された症例に基づき、本菌群の病原的意義について検討する。

3) 内科の立場から

北浦三郎・加藤政仁
名古屋市立大学第一内科

近年、医療技術の進歩により感染症の様相も変化し、いわゆる Opportunistic infection が注目され、その難治性が問題となっている。また、内科領域においては閉塞性黄疸症例に診断の目的で経皮的経肝・胆道造影法 (PTC) が積極的に行なわれるようになり、さらに経皮的胆管ドレナージ (PTCD) を行なって黄疸を軽減させた後に根治手術が行なわれる症例、また根治手術が行えないまま PTCD を継続する症例が増加している。この場合、PTCD 施行中の感染が問題となり、感染予防に十分な注意が払われるのであるが、ほとんどの症例で PTCD 施行中に PTCD 胆汁から何らかの細菌が検出されるようになる。また、その検出菌もグラム陰性桿菌が最も多い。

今回、PTCD 施行中にグラム陰性桿菌が検出された場合について、その検出菌種、検出状況ならびに宿主の基礎疾患、感染症症状および検査所見、化学療法の内容などから、これら弱毒菌検出の臨床的意義について検討した結果について、主として臨床例を中心に述べる。

4) 外科領域における弱毒菌感染症の 現況について

品川長夫

名古屋市立大学第一外科学教室 (主任 由良二郎教授)

近年、外科領域において手術手技や麻酔方法、術前術後の管理等のめざましい進歩により抵抗力の減弱した個体 (小児老人など) にも大きな手術を行なうことが可能となってきた。さらに、優れた抗生剤の開発とも相まって、手術成績の向上がみられている。この反面、術後に合併する感染症もその内容が大きく変化してきている。従来まで術後感染症の起炎菌としては無害と考えられていた細菌による感染症や、細菌の同定技術の向上により今までほとんど耳になかったような細菌による感染症なども発生するようになってきた。したがって今回は、これら一般に弱毒菌と考えられてきた細菌による外科領域の感染症において、個体の背景因子、投与抗生剤、外科的処置の状況等を考え、その病原性について検討し、さらにこれら感染症の対策についても検討した。

教室の術後感染症の起炎菌の検出頻度は、最近の2年間において、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* の順となっているが、その他 *Proteus* やブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌などの頻度も増加傾向

にある。しかしこれらの細菌の病原性は必ずしも常に一定ではなく、その感染症の内容によっては変化する場合がみられるため、今回は具体的に *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus*, その他のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌および嫌気性菌等を分離した重症感染症を呈示し、これらの病原性を中心に多方面から検討を加えた。その結果、これらの細菌は複雑な背景因子の存在下において何らかの病原性を示すことは明らかであるが、多くの場合、混合感染として検出される場合が多く、その病原性の強弱を論ずることは容易なことではない。しかし他の細菌と比較し菌数は少なくとも意外に重要な病原性を示す場合もみられる。この対策については個体側の条件の改善策が最も重要な手段であることが考えられる。2, 3 の症例を用い問題点を示してみたい。

5) 小児科の立場から

西村忠史

大阪医大小児科

弱毒菌のもつ臨床的意義は今日それを菌交代症、あるいは Opportunistic infection にみられる1群の難治感染症においてとらえることが出来る。

通常平素無害に存在することの多いいわゆる弱毒菌といわれる菌種が病態を惹起するためには宿主の感染防御機構の未発達また低下欠損が大いに影響する。小児では、これを生理的に新生児期と病理学的に先天性免疫不全症、結合性免疫不全においてみる事が出来る。演者はグラム陰性桿菌、とくに緑膿菌、肺炎桿菌に問題をしぼって述べた。まず入院患児の咽頭、糞便分離菌の化学療法に伴う推移をみると1960年代ではブドウ球菌、緑膿菌が年令の幼若なもの、また化学療法期間の長くなるにつれ、菌交代として出現した。しかし1970年代には出現菌種も多様化し、とくに肺炎桿菌の早期出現が目立って、新生児重症感染症 (敗血症、髄膜炎、肺炎) 57例中23例が基礎疾患、合併症を有しており、敗血症は66.7%と高率で、グラム陰性桿菌では84.6%を占めた。そして緑膿菌によるものは7例全例、肺炎桿菌5例中3例で、免疫不全を有するものが多い。小児敗血症24例で、新生児期以降の11例では白血病、悪性腫瘍に発症例が多く、緑膿菌によるもの11例、肺炎桿菌4例、両菌混合例1例であった。緑膿菌感染症34例、肺炎桿菌感染症12例につき基礎疾患と菌交代の問題を述べた。急性淋毒性白血病2例、急性骨髄球形白血病、悪性淋腫、神経芽細胞腫それぞれ1例について、グラム陰性桿菌とくに緑膿菌、肺炎桿菌検出と敗血症、尿路感染症、生検後感染症反復性肛門周囲膿瘍発病との関係を述べ、さらに再生不良性貧血に合併した肺炎桿菌敗血症、ま

た、先天性食道閉鎖症の緑膿菌敗血症、ブドウ球菌敗血症に合併した緑膿菌副鼻腔炎の3症例について発病前の各菌の検出推移と発病の関連性を指摘し、特殊な生体条件下における弱毒菌検出とその臨床的意義について言及した。

6) 泌尿器科の立場から

熊沢浄一・中牟田誠一

九州大学泌尿器科

いわゆる弱毒菌のうち緑膿菌、セラチアなどの好気性グラム陰性桿菌はたしかに尿路感染症例の尿中から分離されることが多くなっている。これらについては多くの検討がなされており、opportunistic infection を発症する起炎菌として広く認められている。

しかし嫌気性菌（無芽胞）、緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群についてはまだ余り多くの検討はなされていない。

動物感染実験では特殊な条件下では腎感染を起しえたが対照とした変形菌に比すと極めて低率である。

したがってこれらの細菌が尿中から分離されたからといって、そのすべてを起炎菌と考えるのは早計と思われる。

われわれはこれらの細菌が尿中から分離された症例を詳しく検討した結果、

- 1) 病原性はなく汚染菌と考えられる。
- 2) 病原性ありとは考え難いが断定的に否定できない。
- 3) 病原性ありと考えざるをえない。

この3群に分けられること、3)群については、症例は余り多くはないが適切な化学療法が必要であり、院内感染対策が肝要であることを確認した。

(特別発言)

久保研二

大阪市立大学医学部第1内科

喀痰からの弱毒菌検出頻度と喀痰分離弱毒菌の感染に対する意義について検討した。なお本研究においては弱毒菌として *Serratia* と *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に限定した。

1) 本年1月から10月まで、私共の教室に入院した患者の喀痰細菌検査総数544検体のうち、弱毒菌を分離した症例および検体数は *Serratia* および *P. cepacia* がそれぞれ7症例、11検体、*P. maltophilia* は8症例、13検体、*Alcaligenes* は2症例、3検体、*Acinetobacter* は18症例、32検体、合計31症例、70検体

であった。

2) 疾患別に比較的高率に分離される弱毒菌は肺結核における *Serratia* が9検体中4検体、肺癌の *P. maltophilia* が49検体中7検体、呼吸不全の7検体中 *Serratia* の3検体、*P. cepacia* の6検体、*P. maltophilia* の3検体であった。また *Acinetobacter* は各疾患とも高率に検出されていた。

3) これら70検体から分離した弱毒菌の起炎菌としての意義についてみると、明確に起炎菌であると判明したものはなく、起炎菌らしいが明確ではない、あるいは起炎菌ではないと判定しかねるものは29検体であり、さらに化学療法および臨床経過から起炎菌である可能性の大きいものは、呼吸不全における *Serratia* 3検体、*P. cepacia* 1検体、肺癌における *P. maltophilia* 1検体、*Acinetobacter* 1検体、肺気腫における *Serratia* 1検体とわずかに7検体であった。なおこれらの弱毒菌はほとんどすべて呼吸不全末期あるいは癌末期の患者の喀痰から分離されたものであった。

症例呈示。

症例1, 67才, 男。肺気腫と肺結核があり、呼吸不全のため入院。入院時喀痰から *Klebsiella* を純培養上に検出、CEZの投与により症状は一時的に軽快したが、以後感染増悪をくり返し、喀痰から *P. maltophilia*, *Alcaligenes*, *P. cepacia*, *Aanetobacter* を分離するようになった。呼吸不全にて死亡する2週間ほど前から *Serratia* が著明に増加し、*Klebsiella* から弱毒菌へ菌交代あるいは重感染を起こしたのではないかと考えられた。

症例2, 75才男, 慢性気管支炎の急性増悪のため入院。*Haemophilus influenzae* あるいは *Strept. pneumoniae* による急性増悪をくり返していた。経過中喀痰から *P. aeruginosa* が出沒していたが *P. aeruginosa* に抗菌力のない抗生剤による感染症状の軽快により感染主体菌とは考えられなかった。しかし一時喀痰中の *P. aeruginosa* の菌数の増加に伴い症状増悪し、*P. aeruginosa* にとくに抗菌力のある Cefusulodin の投与に2症状の軽快をみたこともあった。この症例のように比較的菌力があると考えられる *P. aeruginosa* でも起炎菌となる場合と、感染増悪とは関係なく出現しているだけである場合がある。

以上、喀痰から弱毒菌が分離された場合、それらの弱毒菌が起炎菌かどうか判断に苦しみが多いが、検出された弱毒菌が起炎菌か否かは喀痰洗浄培養その他の起炎菌決定に対する努力を行なうとともに、臨床症状、化学療法効果等について慎重に検討する必要があると考えられる。