

第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会  
第 28 回日本感染症学会東日本地方会総会と共催

期 日 昭和 54 年 11 月 1, 2 日  
会 場 日本青年館 (東京都)  
会 長 清水喜八郎・斎藤 誠

特 別 講 演 I

TREATMENT OF GRAM NEGATIVE  
BACTEREMIA AND SHOCK  
WITH ANTIMICROBIAL  
DRUGS AND ANTISERUM

ABRAHAM I. BRAUDE, M. D.

Professor of Medicine and Pathology,  
University of California, Medical Center  
San Diego, U. S. A.

I want to thank you for inviting me to address the Congress of the Japan Society of Chemotherapy. It is a special honor to speak in Japan on the subjects of antibiotics and immunity to infection because your scientists have made many brilliant discoveries in both fields. They have been especially productive in their research on antibiotics that treat infections by gram negative bacteria, my subject today.

In the last 20 years gram negative bacteria have become the major cause of fatal bacterial infections. This preeminence of gram negative bacteria in fatal infections can be explained by three factors: 1) their versatility in achieving antibiotic resistance not encountered with the pathogenic gram positive organisms. 2) the toxic lipopolysaccharides or endotoxins which are unique to gram negative bacteria and 3) the loss of immunity of many patients to the gram negative bacteria that are normally present in the bowel. The result has been a high incidence of bacteremia due to antibiotic-resistant gram negative organisms and a mortality rate in these infections of 35 to 60%.

Slide 1

The first slide shows the etiology of bacteremia

in our patients during the past few years. *E. coli* is the most common cause of bacteremia. *Pseudomonas* is second and *Klebsiella* third. The mortality rate depends on the organism. For *E. coli* the mortality rate from gram negative bacteremia is 22%, for *Pseudomonas* 41% and for *Klebsiella* 37%. The highest mortality rate has been 56% for *Serratia marcescens*. The mortality rate remains high even with the best antibiotic therapy.

Slide 2

The next slide shows the results of treating gram negative bacteremia in immunosuppressed or granulocytopenic patients in different parts of the United States. When amikacin or gentamicin is used in combination with carbenicillin or cephalothin nearly 2/3 of patients recover. In addition to antibiotics many of these patients require treatment of shock which is a common feature of gram negative bacteremia.

Slide 3

In the next slide I have summarized the drugs that are used in the treatment of shock and gram negative bacteremia. After antibiotics, the first step in the management of gram negative shock is the administration of 0.9% NaCl solution intravenously. Patients with gram negative bacteremia and endotoxemia are thrown into shock by the loss of fluids and electrolytes that would not cause shock in normal or uninfected subjects. It is important, therefore, to measure the central venous pressure or the wedge pressure and to give enough intravenous saline to restore the central venous pressure to 12 cm of water. In many cases the replacement of salt and water may be the only treatment necessary for the correction of shock. If the patient remains in shock after the central venous pressure is restored, dopamine should be administered. This drug is valuable because it increases

cardiac output, blood pressure and renal blood flow. If it is administered early, it is an extremely valuable agent for the correction of shock and restoring urinary flow. Because disseminated intravascular coagulation is frequent in gram negative bacteremia, heparin has been used to treat this problem. With the possible exception of septic abortion, however, the drug has not been of value. Adrenal steroids, on the other hand, have given promising results in gram negative bacteremia with shock when they are used in very large doses, equivalent at least to 1g of hydrocortisone intravenously per day. Since these drugs would be needed for only 2 or 3 days in these shock cases, the large doses administered are usually harmless.

When the best treatment for shock is combined with the best antibiotic therapy, the mortality rate still remains forbiddingly high. Because of the failure of drug therapy to save the lives of many patients, and because of the toxic properties of gram negative bacteria, we raised the question of antiserum, or antitoxin as an approach to treatment. At first this idea seemed impractical because of the many different antigens possessed by the multiple species and serotypes of pathogenic gram negative bacteria. Fortunately, however, a series of observations on rough mutants of gram negative bacilli offered a solution to this problem of antigenic differences.

In order to understand the proposed solution, it is necessary first to review the structure of gram negative bacteria and their lipopolysaccharides.

Slide 4

The next slide shows a diagram of the cell wall of gram negative bacteria. This cell wall consists of two principle portions, the inner membrane and the outer membrane. The inner membrane is the same as the cytoplasmic membrane and is separated from the outer membrane by the rigid peptidoglycan. The outer membrane is composed of phospholipids and protein, and in its outer surface are embedded the molecules of the lipopolysaccharide endotoxin. This diagram is typical of the cell wall of smooth bacteria in which the O antigenic side chains of the lipopolysaccharide are prominent.

Slide 5

The next slide shows the difference in appearance of rough and smooth cultures of *E. coli*. Note that the smooth culture forms a smooth suspension in the liquid medium, whereas the rough culture has a rough appearance and that the organisms tend to form clumps and settle to the bottom. An important difference in the rough and smooth forms of *E. coli* is found by gas liquid chromatography of their lipopolysaccharides.

Slide 6

The next slide shows the gas liquid chromatograms of the LPS from these two organisms and it can be seen that the main difference between the two is the absence or galactose from the rough lipopolysaccharide. An analysis of the structure of the lipopolysaccharide will help understand the importance of galactose.

Slide 7

The next slide is a diagram of a smooth lipopolysaccharide. Notice that there are two main portions. One is the common basal core. The other part is composed of the somatic "O" polysaccharides, or side chains carrying the determinants of the O antigens. The somatic "O" polysaccharides differ widely among gram negative bacilli and account for the antigenic differences in strains, serotypes and species. The common basal core on the other hand is very similar in all species and contains only heptose, phosphate, ketodeoxyoctonate (KDO), hexosamine, and glucose. This uniform structure in the core of virtually all pathogenic gram negative bacteria provided a plausible basis for developing one antiserum that might be active against all gram negative bacteria responsible for bacteremia.

The importance of galactose is that it is the key sugar joining the somatic O polysaccharides to the common basal core. Rough mutants that are unable to incorporate galactose into the LPS are therefore unable to attach the O side chains so that the common basal core is exposed and can then serve as an antigen for preparing one antiserum against all gram negative bacteria. For this purpose we used a rough mutant of *E. coli* 0111 B4, known as J5, which is deficient in the enzyme UDP galactose epimerase and cannot therefore incorporate galactose or the O side chains. With its core exposed it is

now suitable for purposes of immunization. Vaccination with the J5 mutant produced high titers of antibody against core glycolipid and gave remarkable protection against various toxic manifestations of lipopolysaccharide from different species of bacteria. We postulated that vaccination of healthy men with the J5 mutant would produce antiserum capable of protecting against the endotoxins in bacteria that cause septicemia in patients. Since these endotoxins are also surface antigens of bacteria we anticipated that J5 antiserum would be opsonic for macrophages and neutrophils.

Today I would like to review with you the experimental basis for the use of an antiserum to endotoxin in patients, and to describe our results so far in patients with bacteremia. In our first experiments we set out to learn if antiserum to endotoxin could prevent death from endotoxin in experimental animals.

#### Slide 8

The next slide shows the results of experiments in which mice were given different endotoxins intravenously in graded doses so that the dose which kills 50% dose, or LD 50, could be determined. Shortly before the intravenous injections of endotoxin they also received intraperitoneal injections of rabbit antiserum against each endotoxin and the mortality rate was compared with mice given nonimmune rabbit antiserum. The experiments show that each antiserum gave excellent protection against the corresponding endotoxin as measured by the greater amount of endotoxin necessary to reach a 50% lethal dose. In each case it took approximately 4 times as much endotoxin to kill mice in the presence of antiserum. The significance of these data is brought out by the fact that in each instance the 95% confidence limits fell below 1.0. Even more important was the fact that equal protection was obtained with antiserum prepared against the J5 mutant. This J5 antiserum had a high titer of antibody against the core antigen of the rough lipopolysaccharide.

After testing the ability of the rough antiserum to protect mice against death from endotoxin, we tried to learn if antiserum would also prevent other toxic manifestations of endotoxin. First, we ex-

amined the ability of antiserum to prevent the local SHWARTZMAN reaction. The local SHWARTZMAN reaction is important in clinical medicine because it is the experimental equivalent of meningococcal purpura.

#### Slide 9

The next slide is a photograph comparing side by side the lesion in fatal meningococcal purpura with the local SHWARTZMAN reaction and it can be seen that the two lesions are identical in appearance and characterized by hemorrhagic necrosis. The experimental reaction is produced by first injecting endotoxin intradermally and 18 hours later intravenously. Shortly after the intravenous injection hemorrhagic necrosis develops at the site of skin inoculation.

#### Slide 10

As shown in the next slide, when antiserum to endotoxin is given two hours before the second dose of endotoxin, the incidence of SHWARTZMAN reactions is dramatically reduced. This protection with antiserum prepared against the smooth endotoxin is also obtained when animals are protected with the J5 antiserum.

#### Slide 11

The next slide shows that J5 antiserum lowered the incidence of positive SHWARTZMAN reactions with *E. coli* 0111 endotoxin from 100% in those given nonimmune serum to only 8% in those protected with J5 antiserum. Even more significant was the fact that J5 antiserum sharply lowered the incidence of local SHWARTZMAN reactions produced by the heterologous endotoxin from *Salmonella typhimurium*. Since the antiserum against *E. coli* 0111 endotoxin did not provide protection against *Salmonella typhimurium* in these experiments, it is clear that the somatic "O" antigenic side chains on the parent smooth lipopolysaccharide covered over the core antigen so that it could not produce antibodies that would protect against the core antigen in the heterologous endotoxin. In other words, loss of the "O" side chains in the J5 mutant uncovered the core so that it could produce protective antibody against heterologous endotoxins.

After demonstrating that J5 antiserum could prevent the local SHWARTZMAN reaction, we tested

its ability to prevent disseminated intravascular coagulation.

Slide 12

The next slide shows one of the important clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation. This is a woman with bilateral facial hemorrhages occurring during *E. coli* septicemia of pregnancy. She represents one of the most lethal complications of septic abortion or infection during pregnancy. This reaction can be produced in rabbits by giving both doses of endotoxin intravenously at 18 hr intervals. The hallmark of the reaction is bilateral renal cortical necrosis secondary to the occlusion of glomerular capillaries by fibrin.

Slide 13

The next slide shows the dramatic protection by antiserum to endotoxin against the generalized SHWARTZMAN reaction due to *E. coli* 0111 and *Salmonella typhimurium* lipopolysaccharides.

Slide 14

The next slide shows that the protective factor in antiserum is in the gamma globulin fraction and that treatment of gamma globulin with 2 mercaptoethanol (2 ME) did not interfere with the protection. Resistance to 2 mercaptoethanol showed that the protective factor is in the immunoglobulin G fraction and is independent of complement, because mercaptoethanol inactivates both IgM and complement. Antiserum also prevented consumption of the clotting factors.

Slide 15

In the next slide, for example, note that antiserum also prevented the consumption of fibrinogen that was noted in the animals given nonimmune serum. Antiserum similarly prevented the consumption of platelets and the production of fibrin split products. From these results it is clear that J5 antiserum prevents all of the toxic manifestations of gram negative bacteremia that are attributed to endotoxin.

Antiserum against the J5 mutant was also highly successful in the treatment of overwhelming bacteremias produced by gram negative bacteria in experimental animals. The therapeutic trials of antisera were carried out in a unique experimental model devised in this laboratory for reproducing closely the syndrome of lethal gram negative bac-

teremia in the patient. It is based on our observation that rabbits normally lack coliform bacteria in their bowel. The bowel of rabbits can therefore be colonized with any of the gram negative bacteria responsible for human septicemic shock and the animals develop fatal bacteremia if their resistance is lowered by nitrogen mustard. This is an excellent model for therapeutic studies with antiserum because the experimental bacteremia resembles lethal bacteremia in humans with respect to the endogenous source of the bacteremia, the immune disturbance, namely, neutropenia, and the prominence of shock.

Slide 16

As the next slide shows when bacteremia was produced with either *E. coli* 04, *E. coli* 017 (resistant to multiple antibiotics) or *Klebsiella pneumoniae*, the survival rate was only 3.1% to 5.1% in rabbits treated with nonimmune serum. In contrast, survival rates in rabbits treated with one injection of J5 antiserum after the onset of bacteremia rose to 33.3% from *E. coli* 04, 40% from *K. pneumoniae*, and 69.2% from the multiple-antibiotic resistant *E. coli* 017. The overall survival rose from 4% in the nonimmune group to 42% in those given J5 antiserum at the onset of bacteremia ( $P = < .005$ ). An impressive demonstration of the therapeutic power of the J5 antiserum is its ability in a single dose, given at the onset of bacteremia, to increase survival beyond that of multiple injections of gentamicin (8 mg/kg/day), the only antibiotic to which *E. coli* 017 was sensitive. Encouraged by these results with enteric bacilli, we turned to *Pseudomonas aeruginosa* which possesses a similar endotoxin core, despite many biologic differences from the enterics. *Pseudomonas* bacteremia was produced by gently instilling  $10^7$  *P. aeruginosa* into the conjunctival sac of nitrogen mustard treated rabbits.

Slide 17

Within 48 hours after inoculation, as the next slide shows, the animals develop conjunctivitis, facial edema, infarction of the eyelid, and overwhelming *Pseudomonas* bacteremia leading to death in over 90% of the animals. The eyelid lesion looked just like ecthyma gangrenosum, the classic human skin lesion of *Pseudomonas* bacteremia.

When rabbits were actively immunized with J5 vaccine against *Pseudomonas* bacteremia, we found almost complete protection.

Slide 18

The next slide shows that 92% of rabbits were protected from lethal *Pseudomonas* bacteremia by active vaccination with J5 vaccine. This protection was just as good as that obtained by vaccination with the type-specific *Pseudomonas* vaccine. It is important to notice however again, that the parent *E. coli* 0111, from which the J5 mutant is derived, gave no significant protection. This illustrates further that the O side chain on the parent lipopolysaccharide interfered with the broad spectrum of protection that could be stimulated by vaccination with the core glycolipid. In other words, it was necessary to unmask the core by genetic manipulation in order to demonstrate its protective properties. In addition to active immunization, we found that J5 antiserum prepared in both humans and rabbits lowered the death rate of *Pseudomonas* bacteremia in agranulocytic rabbits.

Slide 19

The next slide shows that in a typical experiment, only 4 of 26 (15%) control rabbits survived after treatment with 10 ml of nonimmune serum whereas rabbit J5 antiserum increased the number of survivors to 16 of 27 (59%) ( $P < 0.002$ ).

Slide 20

The next slide shows that the protective factor is in the gamma globulin fraction.

It should be kept in mind that all of the experiments showing excellent protection with J5 antiserum against experimental bacteremia were carried out without the use of antibiotics. We felt, therefore, that even better results would be obtained in patients if they were treated with a combination of antibiotic therapy plus J5 antiserum. First we prepared an effective antiserum to the J5 mutant by vaccinating human subjects. Healthy young men, age 18-30, have been immunized with a J5 vaccine composed of  $5 \times 10^8$  killed cells. Subjects receiving single or multiple subcutaneous injections of the vaccine were carefully observed for untoward effects for over 3 years and nothing more than temporary local reactions occurred at the site of injection.

The human antiserum was checked for potency by determining its ability to treat bacteremic rabbits. Slide 21

The excellent protection observed with J5 rabbit serum was reproduced with human serum as shown in the next slide. One intravenous injection of human J5 antiserum into rabbits dying of severe *Pseudomonas* bacteremia improved survival from 10% to 42%. These results extend the therapeutic range of human J5 antiserum to encompass essentially all gram negative bacteria that cause septicemia or shock in patients, including the *Pseudomonas* bacteremia of burns and neutropenic radiation injuries. We have also demonstrated recently that J5 antiserum protects against lethal *Haemophilus influenzae* bacteremia in experimental animals.

On the basis of the therapeutic effectiveness of J5 antiserum in experimental studies, we set out to conduct a double-blind clinical trial with antiserum obtained from healthy men who were immunized with the J5 vaccine. Patients with a diagnosis of gram negative bacteremia are treated with J5 human antiserum or control immune serum. In addition to the serum all patients receive conventional treatment with antibiotics, dopamine, and the standard measures for controlling bacteremia and shock. The double blind code has been broken once, after 136 patients had received serum. We found that when 200 ml of human J5 antiserum was administered to gravely ill bacteremic patients the death rate from bacteremia was cut virtually in half as compared to controls. The death rate was lowered from 26% in controls to 14% in patients treated with J5 antiserum. Among patients in profound gram negative shock, the rate of recovery rose from 29% in controls to 82% in those treated with J5 antiserum ( $P = .02$ ). In view of these extremely encouraging results we have continued the clinical trial in order to consolidate the significance of these findings by increasing the study population. We have now given J5 antiserum of control serum to 250 patients with a diagnosis of gram negative bacteremia. After 325 patients have received serum the code will be broken a second time and a final analysis of the results will be made.

In addition to the therapeutic trial which aimed

to treat existing bacteremia with J5 antiserum, prophylactic studies were initiated for the prevention of gram negative infection and bacteremia. These studies were set up in burn patients and neutropenic patients with leukemia or lymphoma, and the first phase of the study in neutropenic patients has been completed with very favorable results. The study was conducted by randomizing patients so that they received either J5 antiserum or preimmune control serum on entering the trial. Each patient received one unit (3 ml/kg) of serum intravenously every 21 days during neutropenia ( $<500$  PMN/mm<sup>3</sup>). Observations were made on the frequency of febrile attacks and bacteremia. The J5 antiserum sharply reduced the occurrence of fever so that the incidence of febrile days (over 38.0°C) fell from 70/180 (44%) in controls to 35/194 (18%) in those given antiserum ( $P < .005$ ). The

lower rate of fever after J5 antiserum is attributed to the prevention of occult gram negative bacterial infections and endotoxemia in these neutropenic patients. We conclude that prophylactic J5 antisera reduces the fever and morbidity from gram negative infection and may decrease bacteremia in neutropenic patients.

In summary, our studies show that antiserum against the J5 mutant of *E. coli* 0111 can prevent all the toxic manifestations of endotoxemia, and can lower the mortality rate from gram negative bacteremia when used for prophylaxis of treatment in experimental animals. Our clinical studies suggest that similar results may be possible in patients who are treated with human J5 antiserum along with antibiotics and conventional drugs for bacteremic shock.

Slide 1 Etiology of 219 episodes of bacteremia

	Number of patients
<i>Escherichia coli</i>	66
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	39
<i>Enterobacter aerogenes</i>	18
<i>Serratia marcescens</i>	15
<i>Bacteroides fragilis</i>	11
<i>Proteus</i> sp.	9
<i>N. meningitidis</i>	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	4
<i>Salmonella</i> sp.	3
<i>Citrobacter freundii</i>	3
<i>Pseudomonas</i> sp.	2
<i>Pasteurella multocida</i>	1

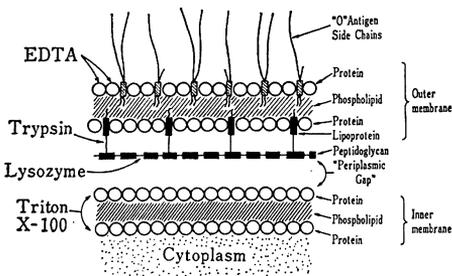
Slide 2 Treatment of gram negative bacteremia in immunosuppressed or granulocytopenic patients

Study center	Antimicrobial drugs	Recovery rate
UCLA	Amikacin + Carben.	$\frac{15}{23}$ (65%)
UCLA	Gentamicin + Carben.	$\frac{10}{17}$ (59%)
Balt. Cancer Res. Center	Amikacin + Ceph.	$\frac{11}{17}$ (65%)
Houston Cancer Group	Carben. + Ceph.	$\frac{12}{37}$ (35%)
Houston	Carben. + Cefaz.	$\frac{23}{45}$ (51%)

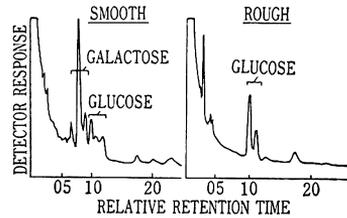
Slide 3 Treatment of shock in gram negative bacteremia

Treatment	Indication	Dosage
0.9% NaCl Solution IV	CVP < 10 Wedge pressure < 5	Enough to restore CVP to 12 cm H <sub>2</sub> O
Dopamine HCl (40 mg/5 ml ampul)	Oliguria	Begin with 2 to 5 $\mu$ g/kg/mi Increase to 20-50 $\mu$ g/kg/mi, if necessary
Heparin	?Septic abortion	30,000 I. U IV/24 hrs.
Hydrocortisone	Shock	1.0 g IV q 4 H x 48

Slide 4

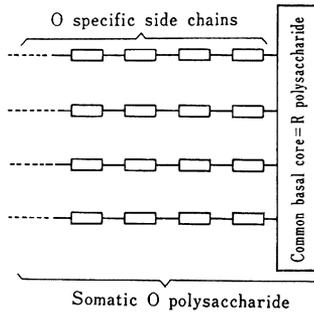


Slide 6



Analysis of sugars in rough and smooth *E. coli* 0:113 endotoxin by gas chromatography. Note the absence of galactose in rough endotoxin.

Slide 7



Slide 8 Prevention of death from endotoxin with antiserum

Endotoxin	Antiserum	LD <sub>50</sub>	95% Confidence limits
<i>S. marcescens</i>	NRS	0.30	.26-.73
	<i>S. marc.</i>	1.22	
SAE	NRS	0.24	.18-.85
	SAE	1.10	
<i>E. coli</i> 0:113	NRS	0.27	.19-.52
	0:113	1.09	

*S. marcescens*=*Serratia marcescens*  
 SAE=*Salmonella abortus equi*  
 NRS=Nonimmune rabbit serum

Slide 10 Prevention of local SHWARTZMAN reaction due to  
*E. coli* 0:111 endotoxin

<i>E. coli</i> 0:111 antiserum	7/73 (9.6%)
Nonimmune serum	66/67 (98%)

Slide 11 Prevention of local SHWARTZMAN reaction with J5  
antiserum

Endotoxin	No. of positive SHWARTZMAN reactions	
	J5 antiserum	Nonimmune serum
<i>E. coli</i> 0:111	2/24 (8%)	17/17 (100%)
<i>S. typhimurium</i>	4/21 (19%)	19/21 (90%)

P = < 0.01 for both endotoxins

Slide 13 Arrest of intravascular coagulation with antiserum  
given 22 hours after 1st dose of endotoxin

Endotoxin	Incidence of renal cortical necrosis	
	Antiserum	Nonimmune serum
<i>E. coli</i> 0:111	5/26 (19%)	23/24 (96%)*
<i>S. typhimurium</i>	3/17 (17.6%)	13/16 (81.2%)*

\* P = < 0.001

Slide 14 Prevention of generalized SHWARTZMAN reaction by IV  
injection of 1.0 ml gamma globulin

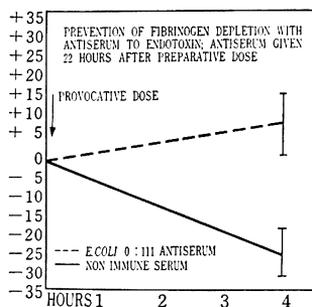
Gamma globulin	2-mercapto-ethanol	Incidence of renal cortical necrosis*
Nonimmune	0	18/20 (90)†
Immune	0	1/23 (4)
Nonimmune	+	11/15 (76)
Immune	+	1/15 (6.8)

Note. For all data. P < .001

\* Each rabbit received a preparative dose of 0.2 mg and a provocative dose of 0.06 mg *E. coli* : 0:111 endotoxin.

† Number of rabbits with positive reactions/total number of rabbits (percentage of positive reactions).

Slide 15



Slide 16 Survival rates from bacteremia in agranulocytic rabbits treated with antiserum to the J5 mutant of *E. coli* 0111

Expt. No.	Organism	Serum (15 ml)	Survivors/Total
1	<i>E. coli</i>	J5 antiserum	10/30 (33.3%)
		Nonimmune	1/32 ( 3.1%) ( $p < 0.01$ )
2	<i>K. pneumoniae</i>	J5 antiserum	14/35 (40.0%)
		Nonimmune	2/35 ( 5.7%) ( $p < 0.001$ )
3	<i>E. coli</i> <sup>a</sup> 017*	J5 antiserum	9/13 (69.2%)
		Nonimmune	1/31 ( 3.2%) ( $p < 0.001$ )
Total		J5 antiserum	33/78 (42.3%)
		Nonimmune	4/97 ( 4.1%) ( $p < 0.0005$ )

\* Multiple antibiotic resistance.

Slide 18 Active immunization against *Pseudomonas* bacteremia

Vaccine	Survivors/Total		
	Expt. I	Expt. II	Total
Nonimmunized	1/15	3/15	4/30 (13%)
<i>E. coli</i> 0:111	—	4/15	4/15 (27%)
J5	9/11	15/15	24/26 (92%)
<i>P. aeruginosa</i> # 3	13/14	—	13/14 (93%)

J5 vs nonimmunized  $P < 0.0005$

J5 vs *E. coli* 0:111  $P < 0.0005$

*E. coli* 0:111 vs nonimmunized  $P > 0.1$

Slide 19 Protection against lethal *Pseudomonas* bacteremia with antiserum

Serum (10 ml)	Survivors/Total	
Nonimmune serum	4/26 (15%)	} $P > 0.002$
J5 antiserum	16/27 (59%)	
<i>Pseudomonas</i> # 3 antiserum	19/24 (79%)	} $P > 0.1$ } $P > 0.0005$

Slide 20 Protection against lethal *Pseudomonas* bacteremia with gamma globulin

Rabbit $\gamma$ -globulin	Survivors/Total
Nonimmune	0/26 ( 0%)
J5 antiserum	12/28 (43%) ( $P < 0.0005$ )

Slide 21 Prevention of lethal *Pseudomonas* bacteremia with human J5 antiserum

Human serum (10 ml)	Survivors/Total
Nonimmune serum	7/67 (10%)
J5 antiserum	31/73 (42%) ( $P < 0.0005$ )

<Slide 5, 9, 12, 17 are omitted.>

## 教育講演

## シンポジウム

## Pharmacokinetics の最近の進歩

## 抗菌スペクトラムと臨床

栗津 荘 司  
東京薬科大薬剤学

司会 石引 久 弥 (慶大 外科)  
国 井 乙 彦 (東大医科研内科)

Pharmacokinetics (薬物速度論) は経時的に変化する薬の体内レベル (血中濃度で代表される) の解釈と、それに基づく体内レベルの管理の方法を教えるものである。従来の pharmacokinetics では、血中濃度や尿排泄量などの経時的データがいくつかの速度過程によって説明できるか、あるいは記述できるかということが主として問題とされた。速度過程によってつながれる状態は compartment と呼ばれるので、このような方法を compartment model による解釈とも呼ぶ。この考え方では生理学的もしくは解剖学的知見の入る余地は無い。薬物投与 (入力) に対する血中濃度 (出力) との関係が最小必要限のモデルによって説明されるに過ぎない。それでもこの方法は、薬の bioavailability の評価や、簡単な投与計画の設定には有効であった。以上の如く従来の pharmacokinetics は “始めにデータありき” とでも言えるように他の情報の入る余地が少ないので、薬の体内挙動に関する種差、個人差、健康時と病態時との差などの説明ができない。このような反省から機構論を主眼とした physiological pharmacokinetics と直接的な応用を指向した clinical pharmacokinetics の如く最近では形容詞つきで呼ばれるように分化するに至った。

Physiological pharmacokinetics は薬が体内で血流によって各組織に運ばれることを基礎として、血流や組織容積などの生理学的知見とともに、薬の蛋白結合や、酵素による代謝速度定数などの生化学的知見を組み入れることによって、薬の生体内挙動を説明しようとするものである。この方法によれば、薬の経時的データの種差、病態時の差などは原理的には全て説明できるはずである。勿論薬物代謝酵素一つでも、種によりどのような変動があるかは不明な点が多く、実験動物から人までを統一的に解釈することは今後の問題がある。

Clinical pharmacokinetics は分析化学の進歩により、血中濃度と薬効もしくは副作用との関係が明らかになるにつれて、望ましい血中濃度を得るための投与方法の管理の問題である。そこで使用されるモデルは従来のものと同じく簡単なものであるが、パラメータと病態あるいは種々の検査値との対応が相関に基づいて対応がとられる。それにより、薬物投与の個人化が図られている。

本学会のシンポジウムのテーマとして細菌の薬剤感受性とその臨床的意義が度々とりあげられてきたが、今回はより広範であり、やや趣きを異にする「抗菌スペクトラムと臨床」を清水会長が企画されたので、この観点に立った各領域の感染症と化学療法の資料とそれに基づく問題点を5名のシンポジストに呈示して頂き、討論を加えた。以下にわれわれの考え方を加味したまとめを述べるが、結論がえられたというより、多くは問題提起に終わってしまったきらいがある。しかし、このシンポジウムを通して、抗菌スペクトラムが臨床的観点から今後の化学療法学上、重要な役割をもつであろうことを再認識することができた。

抗菌薬剤の効果は *in vitro* の面から、どのような菌種に抗菌作用を示すかという定性的な横の広がり、ある種の菌にどの程度の濃度で殺菌、静菌効果をあらわすかという定量的な縦の尺度とにわけて表現することができる。後者の集積が前者、抗菌スペクトラムであるが、*in vivo* の臨床効果も加味されるため、生体側条件が大きな修飾因子となる。その中には、薬剤・生体間の感染局所への薬剤移行特性のような因子や、細菌・生体間の感染防御力・病原力のように時代的な変化を考えねばならない因子もある。さらに、基本的な細菌・薬剤間では菌種毎の薬剤感受性分布の変動の意義が大きい。このように抗菌スペクトラムは薬剤感受性より広範な問題点を含むことが理解されよう。

抗菌スペクトラムには狭域、広域という表現が広く使われているが、その語源を歴史的にみると、初期の PC に対し、その後開発された TC, CP の抗菌スペクトラムがより拡大されたため、広域という言葉が使われるようになったのであり、絶対的な定義はなく、むしろ漠然とした比較の意味で慣用されてきたにすぎない。臨床的には狭域、すなわち選択的、広域、すなわち非選択的と重複した概念を作りやすい点も注意する必要がある。

抗菌スペクトラムからみた抗菌剤の使いわけについて、各演者のとりあげた感染症を中心に意見が出されたが、結論的には原因菌が決定され、薬剤感受性が判明していれば、その菌株だけに選択的抗菌力を示す薬剤が使用されるという原則に異論はなかった。この際の抗菌スペクトラムは付随的な結果であるに過ぎない。感染症の部位、臓器、病期、予防と治療、生体の感染防御因子の

低下などの条件により、意識的に広域抗菌スペクトラムをもつ薬剤を使用することはある。しかし、臨床効果だけで抗菌スペクトラムの狭、広域の得失を比較するには、その根拠となる臨床効果の判定にむづかしさのあるという基本的な問題にさかのぼらねばならないことも提起された。

多種菌による混合感染における抗菌スペクトラムの意義については、病原性の順位づけ、目標とする菌種の決定をどうするかにはじまり、多種菌種の相互関連性、とくに共生などの重要な問題が関与し、今後の検討の必要性が指摘された。

抗菌スペクトラムの観点からの副作用としては広域薬剤における多種菌種にわたる耐性株の発現と副現象たる菌交代がとりあげられる。この面では選択的狭域薬剤が有利であることは理論的に理解されていても、実際には広域薬剤を使用せざるをえない場合が少なくない。今回呈示された感染症の多くが、広域薬剤使用例であったため、狭域薬剤では菌交代が少ないとする具体的根拠はえられなかった。

今後開発される抗菌薬剤に対する抗菌スペクトラムの面からの特性が最後に討議された。この点では両極端が考えられた。すなわち、1つは熱エネルギーによる滅菌に近い超広域抗菌スペクトラムであり、他は極めて狭い範囲の菌積だけに有効な超狭域抗菌スペクトラムである。現状では前者は望みがいが、後者は出現の可能性があるのでないだろうか。今日、最も開発の望まれる抗菌スペクトラムは真菌に対してである。なお、抗菌スペクトラム特性を活用するためにも、部位、臓器別な選択的、特異的な移行性を具える薬剤が検討される必要がある。

## 1) 溶連菌感染症とリウマチ熱

大 国 真 彦  
日 大 小 児 科

溶連菌感染症は1次感染症を起こす他に、続発症としてリウマチ熱とか急性腎炎をおこすものとして知られており、これらの発症にはアレルギー性、免疫性機序の関与が考えられている。

リウマチ熱については、A群β溶血性連鎖球菌により起こることが明らかにされており、これに対する抗生物質療法はほぼ確立している。このさい急性期の溶連菌感染根絶治療と、再発予防法とに分けられる。

急性期治療には溶連菌が感受性を持つすべての抗生物質が用いられるが、近年種々の薬剤に感受性を持つ菌株が増加しており、その選択と投与期間が問題となる。

キモプロフィラキンス研究会においては、約1,000例の扁桃摘例において、術前に抗生物質投与を行ったものを対照群とを比較して抗生物質投与の必要期間を検討した。

EM, PCG, PEPC, BC-V<sub>2</sub>, PPPC, ABPC, JM を3, 5, 7日間投与したが最も有効であったのはPCGで、PPPC, ABPC, JMも有効であった。

投与回数についてみると、7日間の投与でもまだ扁桃内に溶連菌が検出される例があり、少なくとも8日以上連続投与が必要と考えられた。

溶連菌内から培養されたA群溶連菌のT-タイプも検討されたが、T-12が最も多く、T-6, T<sub>4</sub>, T<sub>1</sub>がこれに次いだ。一般にT-12は起腎炎型と考えられており、T<sub>1</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>19</sub>型は起リウマチ熱型と考えられているので起腎炎型が最も多く見出されたことになる。

なお最近TC, CP, EM, LCMに対してはA群溶連菌の抵抗性菌株の率が高くなっていることが知られているが、PCGに対しては抵抗性菌株は本邦では発見されておらず、溶連菌感染に対する初期抗生物質療法として第1に選択されるのはPCGと考えてよい。したがってリウマチ熱の初期治療にもPCGまたは他のPC剤を8日以上投与することがのぞましい。

つぎにリウマチ熱は再発をおこしやすい疾患であることが知られており、再発率は60%におよぶ。再発がおこるたびに心臓弁膜症が悪化してゆく。この再発はA群溶連菌の再感染により起こるので、再発予防法としては経口PCの持続内服が行われる。

このばあい、PCG, BC-V<sub>2</sub>, PPPC, PEPCが選択され、1日20~50万単位を連日内服させる。ABPCその他の広域スペクトラムを持つ抗生物質は長期に投与されるとグラム陰性菌を抑えるため菌交代現象をおこしうるために望ましくない。

再発予防期間はリウマチ性心炎のないリウマチ熱は5年、心炎があったが弁膜症をのこさなかったものは満18歳まで、弁膜症があるものは最低30歳まで、できれば一生、また心臓手術例も術後最低5年、できれば一生内服を続けることが必要とされる。

この再発予防法を継続していると、単に再発を予防し、弁膜症を悪化させないだけでなく、僧帽弁閉鎖不全ではその70%までが心雑音を消失し、完全に治癒することが知られている。再発予防完全実施例の再発率は2%以下である。

このような再発予防法を継続していても、BC-V<sub>2</sub>, PCG, PPPCなどは現在ではA群溶連菌以外の菌にはほとんど感受性がないために、菌交代現象などの副作用は全く見られない。したがってリウマチ熱の臨床において

は、再発予防を続けることがその予後を左右するといえる。

溶連菌はありふれた細菌であり、学童の健康保菌者は15~25%におよぶ。これが何らかの機会に溶連菌感染症として発病するがこの時期に有効な抗生物質を少なくとも8日以上投与すればリウマチ熱も、急性糸球体腎炎もその発症を予防することができる。この意味で日本人では初期に最も多いアンギナが、溶連菌によるものであることを早期に診断し、適切な処置を行うことが溶連菌感染続発症の予防のため必要であると考えられる。

## 2) 敗血症

島田 馨

東京都養育院付属病院内科

起炎菌が抗菌スペクトラム内にある薬剤を選択するのは化学療法の原則であるが、抗菌スペクトラムから見た薬剤の選択と臨床効果の間には幾つかの要因が介在している。

3濃度ディスクで(++)以上の抗菌力を示した薬剤で治療した敗血症166例の有効率は58%であり、感受性(+)以下の薬剤が投与されていた敗血症の有効率は43%であった。分離菌がいわゆる抗菌スペクトラム内にあると考えられる薬剤を投与しても58%しか有効でない背景には、化学療法のマイナス因子が無効群に多いこと、マイナス因子としては敗血症発症以前2週間における抗生物質投与前歴、悪性腫瘍、褥瘡、低蛋白血症が挙げられることは既に報告したとおりである。

逆に不適合抗生物質の投与にもかかわらず敗血症が治癒した24例をみると、このうち16例までが尿路感染症由来の敗血症であり、抗生物質の臓器集中性も臨床効果に関係してくる。

敗血症の治療には敗血症の原因となっている化膿巣の制圧が必要となるが、それがどの臓器にあるかによって原因菌の種類、あるいは原因菌のスペクトラムの幅がほぼ一定している。腹腔内化膿性疾患から敗血症に進展した54例の血液分離菌92株では *E. coli* 29, *Klebsiella* 18, *B. fragilis* 14, *Enterococcus* 6, *Enterobacter* 5, *Proteus spp.* 3, *Ps. aeruginosa* 3, その他14で、複数菌敗血症が24あり、*B. fragilis* の分離頻度の高いのが目立つ。腹腔内化膿巣は元来が腸管内フローラの混合感染であるので、敗血症をおこせば複数菌敗血症が多く、*B. fragilis* や *E. coli*, *Klebsiella* の分離頻度が高いの当然であるが、血液からの分離菌がどの程度もとの病巣の細菌を反映しているかが問題となる。Biliary sepsis で胆道手術をうけ、血液分離菌と胆汁分離菌を比

較できた13例のうち、血液からの菌と胆汁中の菌が一致したのは3例であり、あとの10例では胆汁中の細菌の一部しか血液より検出されなかった。これは biliary sepsis に限らず腹腔内化膿巣や褥瘡など、元来が混合感染の化膿巣から敗血症をおこした場合には共通の現象と考えられる。混合感染病巣における細菌の ecology については不明な点が多く、どの細菌が真犯人でどの細菌が無害かを決めるには多くの場合で可能である。混合感染から敗血症のような重篤な病態をひきおこした状況下では、混合感染に関与している細菌を全部制圧する方針で治療せざるを得ない。したがって胆道感染や腹腔内の化膿巣からの敗血症に対しては、血液分離菌だけを指標とせず、腸管フローラ、とくにグラム陰性桿菌と *B. fragilis* をカバーするスペクトラムが必要となる。

腹腔内の化膿性疾患と異なって、尿路感染で *B. fragilis* が関与するのは腎周囲膿瘍や前立腺膿瘍など特殊な病態に限られており、また化学療法時の菌交代によって *B. fragilis* の腎盂腎炎や膀胱炎がおきたという確かな報告は極めて僅かである。また自験の *Bacteroides bacteremia* の中で尿路由来のものは、膀胱結石を排出した際に尿道を損傷し、一過性の *Bacteroides bacteremia* をおこした1例があるだけである。Urosepsis の血液分離菌はほとんどが好気性のグラム陰性桿菌で、複数菌敗血症は極めて少ない。したがって尿路感染や urosepsis に対する薬剤は *B. fragilis* まで抗菌スペクトラムを拡大する必要はないと考えられる。*B. fragilis* は腸管フローラの最大の構成成分であるため、無用にこれを抑制攪乱すればフローラの変動を来して、生体側に不利な副現象を招きかねない。

症例、70才、女性、*E. coli* の urosepsis で CEZ で一時治癒したが、尿路感染が再発した例である。CEZ 1.0g 1日2回を投与したが今度は十分な効果がなく、CMZ 1.0g 1日2回の投与に変えた例である。この例は肝機能異常はないが高血圧性心不全の状態で、食欲不振のためビタミン B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C を混じたグルコース輸液に栄養の大部分を頼っていた状態であった。Cefazolin 投与を開始して間もない頃の prothrombin 時間は多少延長し15.7秒であったが、CMZ を投与中に prothrombin 時間は漸次延長を続けて22秒台に達したのでビタミン K を投与し、prothrombin 時間は翌日には正常に復した。経口的なビタミンと摂取不足と、腸管フローラや胆汁酸代謝が抗生物質のために変動を示して臨床的なビタミン K 不足を呈した例である。こういう現象は CMZ に限らず第2世代、第3世代のセファロスポリン剤で自験例だけでも3例を数えている。抗菌力の増強と抗菌スペクトラムの拡大に付随する現象と考えられる。

以上の事実より次のことが結論として導びかれる。敗血症は1つの臨床症候群であるため、これに用いる抗生物質は敗血症の化膿巣の部位により異なってくる。腹腔内化膿巣などから生じた敗血症には腸管フローラを広くカバーするスペクトラムが必要であり、urosepsis には *B. fragilis* はまず無緑な細菌であるため、これまでスペクトラムを拡大する必要はなく、無用の抗菌スペクトラムはフローラを攪乱して生体側に不利な副現象を招きかねない。感染巣はその存在する部位により、起炎菌となる細菌スペクトラムに一定の幅があり、これに応じた抗菌スペクトラムが設定されるのが望ましく、尿路感染用、胆道感染用など臓器別の抗生物質も今後の課題の1つである。

### 3) ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌 感染症

小林 芳夫  
慶大内科

緑膿菌を除く *Pseudomonas* 属あるいは *Acinetobacter* などのブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌が opportunistic pathogen として注目されるようになってから数年を経過した。こうした非醗酵菌に対する抗生剤、抗菌剤の *in vitro* における抗菌力に関する報告も相次いでみられるようになった。しかし非醗酵菌感染症に対する抗生剤療法の臨床的検討は充分におこなわれているとは言いがたいのが現状である。演者は本菌群による敗血症を主とする感染症に対する抗生剤療法の臨床的検討を行なった。

#### 対象症例

昭和47年から昭和53年にかけて慶応病院において経験された敗血症26例と、昭和53年に非醗酵菌が高頻度に各種臨床材料から分離された3病棟における一般感染症である。敗血症の原因菌別による内わけは、*A. calcoaceticus* 8例、*P. cepacia* 6例、*P. maltophilia* 4例、*P. stutzeri* 1例、*F. meningosepticum* 1例、および混合感染例6例である。一般感染症では、尿路では $10^5$ /ml 個以上細菌が検出された例についてだけ検討を加えた。*A. calcoaceticus* 10例、*P. maltophilia* 8例、*P. putida* 8例、であるが、これら菌種が同時に検出された混合検出例も各1例として検討した。膿分泌物検出例は *A. calcoaceticus* 6例、*P. maltophilia* 1例、*P. putida* 2例である。胆汁よりの検出例は *A. calcoaceticus* 1例である。なお緑膿菌感染症は検討対象から除外した。

#### 結果

##### 1. 敗血症

26例の敗血症の殆んど全例基礎疾患を有し、悪性腫瘍9例、新生児5例、血液疾患4例、外科的疾患(悪性腫瘍を除く)3例、その他5例で、そのうち8例が死亡例、18例が軽快例であった。死亡例の基礎疾患を検討してみると悪性腫瘍、新生児、血液疾患、外科疾患の4群に認められ、いずれも各2例ずつ死亡例を認めた。これら26例を抗生剤療法的面から検討した。検出菌の1濃度 disc 感受性成績が(++)~(+++)の抗生剤が投与されていた場合には投与量、投与方法、投与期間に関係なく適正抗生剤投与例とした。しかしたとえ(+++)以上の抗生剤が投与されていても、その抗生剤投与中に敗血症の発症をみた場合には適正抗生剤非投与例とした。

その結果を検討してみると、適正抗生剤投与例は26例中 *A. calcoaceticus* 例1例、混合感染例3例の僅か4例にすぎず、残る22例は全て適正抗生剤非投与例であった。予後をもてみると適正抗生剤投与例4例は全例軽快例であった。非投与例22例中死亡例を8例認めたが、14例は軽快例で、*in vitro* の感受性成績と臨床効果にはズレが認められる成績であった。また適正抗生剤投与例である *A. calcoaceticus* 敗血症例は、59才男性例で、食道癌術後に発症し、発症時血圧降下、乏尿、意識低下等の shock 症状を呈し、昇圧剤、Hydrocortisone 等が投与される重篤な症状を呈したにもかかわらず、ABPC 8g を1日間投与されただけで軽快していた。残る適正抗生剤投与例3例はいずれも混合感染例で、急性骨髄性白血病に合併した *P. putida*、*K. pneumoniae* 敗血症例、子宮癌に合併した *P. maltophilia*、*P. stutzeri* 敗血症例、先天性小腸閉塞術後に発症した *P. vesicularis*、*P. maltophilia* 敗血症例であった。*P. putida*、*K. pneumoniae* 敗血症例は検出菌のいずれもが GM に(++)で、DKB 400mg、SBPC 32g、CEZ 8g の併用により軽快していた。子宮癌例では CBPC 8g 投与中に発症をみ、検出菌は CBPC に(+++)および(++)であったが、NA 1.5g の追加投与により軽快していた。NA に対する検出菌の感受性がいずれも(++)であったことから、NA の効果なのかが疑問の残る成績であった。先天性小腸閉塞術後例は生後45日目に発症をみており ABPC 400mg と DKB 16mg 投与により軽快していた。

適正抗生剤非投与例中死亡例は *A. calcoaceticus* 4例、*P. cepacia* 2例、*P. maltophilia* 2例であった。適正抗生剤非投与例の混合感染例は3例でいずれも軽快例であった。47才女性に発症した *A. calcoaceticus*、*E. cloacae* 敗血症例は発症前より NA 1.5g が投与され、投与薬剤、投与量を変更することなく軽快していたが、腎盂腎炎を基礎疾患とする一過性菌血症とも考えられた。食道癌術後に合併した *P. cepacia*、*P. aeruginosa*

敗血症例では DKB 200 mg と SBPC 20g, すなわち *P. aeruginosa* に対する抗生剤療法だけで、また脳梗塞に合併した *A. calcoaceticus*,  $\beta$ -溶血連鎖球菌敗血症でも CET 4g, すなわち  $\beta$ -溶血連鎖球菌に対する抗生剤療法だけで軽快していた。

## 2. 一般感染症

### (1) 尿路感染症

尿中から非醱酵菌が  $10^5$ /ml 以上検出され、しかも発熱、白血球増多などの感染症状を呈していたものは 26 例中 6 例にすぎず本菌の検出がただちに尿路感染症と言っているのか否か疑問の残る成績であった。しかも非醱酵菌が単独で検出された例が 25 例を占めていた。混合検出菌の主要菌種は大腸菌、肺炎桿菌、および腸球菌であった。膀胱留置カテーテル設置例が 26 例中 16 例であった。菌の消長をおえたのは 26 例中 24 例で、これら 24 例の抗生剤投与と留置カテーテルとの関係を検討した。留置カテーテル設置例は抗生剤の投与、無投与にかかわらず菌交代を認めていたのに対し、留置カテーテル非設置例は菌消失を認めたもの 6 例全例であった。しかしその投与抗生剤と検出菌の投与抗生剤感受性成績を検討してみると、いずれも適正抗生剤投与例とは言い難く、抗生剤よりも留置カテーテルの有無が菌の消長に影響を与えている成績であった。

### (2) 膿・分泌物検出例

褥創からの検出例 5 例でそのうち 1 例は *A. calcoaceticus* および *P. maltophilia* 混合検出例で、残る 4 例中 3 例は *A. calcoaceticus*, 1 例は *P. putida* 検出例であったが、いずれも主として他のグラム陰性桿菌との混合検出例で菌消失を認めないものが殆んどであった。耳漏から *A. calcoaceticus* が他のグラム陰性桿菌とともに検出された 1 例は、その後菌検索が施行されておらず結果は不明であった。しかし 31 才女性の SLE に口腔内潰瘍を発症し、黄色ブドウ球菌と、*A. calcoaceticus* が同時に検出された例では CEX 2.0g すなわち黄色ブドウ球菌に対する抗生剤療法だけで軽快していた。また 47 才の急性骨髄性白血病患者に合併した肛門周囲膿瘍では *P. putida* が他のグラム陰性桿菌とともに検出され、TOB 240 mg, CET 8g, SBPC 32g, LCM 1.2g, ST 合剤 4T が長期投与されていたが、軽快治癒は原病の完全寛解とともに認められ、抗生剤の効果より、原病の状態に影響されていた。

### (3) 胆汁検出例

症例は 68 才女性で、肺癌および胆管閉塞を基礎疾患とし、PTC ドレナージを施行されていたが、昭和 53 年 5 月 13 日 37.9°C の発熱、 $13,800/\text{mm}^3$  の白血球増多を認め ABPC 4g/日を 4 日間投与され、解熱および白血球

数の正常化を認めた。5 月 13 日, 15 日, 16 日, 17 日の胆汁からは *A. calcoaceticus* だけが検出され ABPC に対する感受性は (+)~(++) であった。ABPC が奏功したとも考えられるか、自然軽快の可能性も否定できない症例であった。なお本例はその後 *E. cloacae*, *Pr. morgani*, 腸球菌などに菌交代を認めたが、無症状のまま 6 月 30 日退院していた。

### 考案ならびに結語

緑膿菌以外のブドウ糖非醱酵菌は、その抗生剤感受性パターンが従来のグラム陰性桿菌と異なり、Aminoglycoside 系抗生剤、 $\beta$ -lactam 系抗生剤に耐性を示すものが多く、*in vitro* の感受性成績からは MNC, ST 合剤に期待がよせられている。今回は敗血症を中心に非醱酵菌感染症の抗生剤療法を臨床面から検討してみたが、適切な抗生剤を投与しなければ予後が極めて不良と言われる敗血症においてさえ自然治癒の症例を多数認めた。また尿路感染症においても、こういう非醱酵菌が単独で検出されることは極めてまれで、他のグラム陰性桿菌あるいは腸球菌などとの混合検出例が数多く、その消長も、投与抗生剤より留置カテーテルの有無に影響を受け、また臨床症状に乏しいものが多かった。従って今後こうした非醱酵菌感染症に対する ST 合剤, MNC あるいは *in vitro* で抗菌力の優れた新しい抗生剤の臨床的評価にあたっては対象症例の厳密な選択が要求されよう。

またこれら非醱酵菌感染症発症患者はそれ以前に  $\beta$ -lactam 系あるいは Aminoglycoside 系抗生剤は投与されているものが多く、こうしたいわゆる広域 spectrum 抗生剤の汎用が非醱酵菌感染症の増加に一役を演じていることは疑いの余地のないところであり、今後の抗生剤の開発において、抗菌スペクトラムを拡大することが果して真に有用であるか否か慎重に検討すべきであると考えられた。

### 文 献

- 1) YABUUCHI, E.: N. MIYAJIMA, H. HOTTA, A. OHYAMA & T. TANAKA: *Pseudomonas cepacia* from blood of a burnt patient. Med. J. Osaka Univ. 21: 1~6, 1970
- 2) 富岡 一, 小林芳夫, 内田博, 亀岡百合子: ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌の抗菌剤感受性. 最新医学 32: 1454~1459, 1977
- 3) 小栗豊子: 緑膿菌以外のブドウ糖非醱酵グラム陰性桿菌の検出率と薬剤感受性. 最新医学 32: 2056~2068, 1977

#### 4) 尿路感染症

斎藤 篤・柴 孝也

東京慈恵会医科大学第二内科

単純性尿路感染症は単一のグラム陰性桿菌によって発症することが多いが、複雑性尿路感染症の場合には複数菌が検出され、なかには混合感染と思われるような症例も経験される。しかし従来、尿路感染症によく用いられてきた化学療法剤はグラム陰性桿菌の多くに抗菌スペクトルを有しているために、たとえ混合感染症例であっても、いずれの菌も陰転化してしまい、これら複数菌の腎・尿路系内での共存（共棲）関係を明確にすることは極めて困難であった。

最近、主として緑膿菌に抗菌スペクトルを有するセファロスポリン剤の Cefsulodin が開発され、臨床試験が行われるにおよび、本剤を用いて緑膿菌性尿路感染症を治療すると、従来の化学療法剤を使用したときにくらべていわゆる菌交代症例の出現頻度の高いことが経験された。

以上の事実を敷衍するならば、グラム陰性桿菌感染症は1種類の菌種で感染が成立する場合のほか、複数菌種の共存あるいは共棲によっても感染成立の可能性があることを示唆するものである(上田仮説)。これらの点を解明する目的で、今回われわれは尿路感染症のうち緑膿菌を主原因菌とした複数菌検出例を対象に、Cefsulodin を用いての化学療法前後における検出菌数の変動を観察するとともに、*in vitro* および *in vivo* 実験をあわせ行い、これらの成績をもとに尿路感染症の発症・進展におよぼす複数菌の意義について若干の考察を試みた。

##### I 臨床的検討

Cefsulodin 使用緑膿菌性尿路感染症13例(慢性膀胱炎9例、慢性腎盂炎4例)のうち、本剤使用前すでに他菌種の混在した4例と Cefsulodin 療法後いわゆる菌交代をきたしたと思われる2例の計6例を解析対象とし、これら症例の宿主側要因を探るとともに、本療法前後における尿中細菌数の変動を観察した。

症例3から13までが他菌種混在症例、症例7および8がいわゆる菌交代症例である。いずれも基礎疾患を有し、また症例9および13を除き他の4例を留置カテーテル使用例であった。他菌種混在症例のうち症例9以外は Cefsulodin の使用により緑膿菌は消失ないしは減少したが、代りに症例3では *Citrobacter freundii*、症例13では大腸菌が治療後優勢となった。一方、症例7および8では治療後に *Klebsiella pneumoniae* あるいは *Streptococcus faecalis* が有意に出現した。

以上のような宿主側に不利な条件が備っている緑膿菌性尿路感染症では、複数菌種の検出頻度が高まり、これら諸菌種の共存が感染の発症・進展にとって有利な条件の1つになりうる可能性のあることが示唆された。

##### II 実験的検討

###### 1 試験管内実験

われわれは第11回緑膿菌研究会において、新鮮臨床分離緑膿菌のなかには同じく新鮮臨床分離大腸菌の存在下でのほうが増殖速度がすみやかな場合のある事実を報告したが、今回は適当な新鮮臨床分離株が入手できず、やむなく臨床分離の保存緑膿菌と大腸菌を選び、①緑膿菌単独、②大腸菌単独、③緑膿菌+大腸菌、④緑膿菌+大腸菌+Cefsulodin (緑膿菌に4倍のMIC濃度添加)、⑤緑膿菌+大腸菌+Cefotiam (大腸菌に4倍のMIC濃度添加)の5群について試験管内菌増殖状況を観察した結果、両菌種(接種時  $10^3$ /ml)とも単独培養、混合培養、Cefsulodin あるいは Cefotiam 添加時培養などで各群間の増殖態度に差が認められなかった。現在さらに種々の実験群について追加検討中であるが、菌相互あるいは菌と薬剤の相互作用の解明には、なお多くの難問が山積しているように思われる。

###### 2 動物実験(実験的腎盂腎炎)

尿路感染症患者からの分離緑膿菌と大腸菌の混合菌液(菌数  $10^4$ /ml) 0.5 ml をラット(10匹)膀胱内に注入して作製した上行性腎盂腎炎モデルを用いて、感染惹起後の膀胱尿中ならびに腎内生菌数を経日的に算定した。

膀胱尿中細菌数の算定では、大腸菌は緑膿菌にくらべて日数の経過に伴い急速に生菌数の減少がみられた。腎内生菌数の変動をみると、感染惹起翌日では全例において緑膿菌、大腸菌とも  $10^4$ /g 以上が腎内に生残したが、7日目には大腸菌はほとんど除菌され、 $10^4$ /g 以上のオーダーでは緑膿菌だけが残存しているに過ぎなかった。

ROCHA らは緑膿菌と大腸菌を直接腎内に接種しても、最終的に腎に定着するのはどちらか一方の菌だけであり、この菌を治療すると代って他方の菌が出現するようになることから、腎内からは検出できないほうの菌も尿路のいずれかに生菌として残存している可能性のあることを示唆し、ヒトでも慢性複雑性尿路感染症のような場合には、混合感染の可能性が大きいことを指摘している。

以上、Cefsulodin 臨床例の解析結果と細菌の相互作用にかんする若干の実験的検討成績を報告したが、もしも先にも述べたように、複数菌種が感染の発症・進展に重要な因子になるとするならば、グラム陰性桿菌感染症に対する現行の化学療法についても再考の要があるものと考えられる。

## 5) 術後感染予防

岩井重富

日本大学医学部第三外科

Penicillin の発見以来、現在まで、開発された抗生物質はおおよそ 150 種に及ぶものと思われる。これらのうち主なものを年代を追って列記してみると、PCG, SM, CP, CTC, EM, LM, KM, MDIPC, MIPIC, CER, CET 等があり、以後合成 Cephalosporin 系抗生物質および Aminoglycoside 系抗生物質の生産が盛んとなってきている。この間、耐性菌問題、グラム陰性桿菌感染症の増加、そして弱毒菌感染と、感染症の変遷があって、現在 *Serratia*, ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌および嫌気性菌感染症などが問題化されるに至っている。このような変化は、抗生物質の抗菌スペクトルとそうとう強い関係があって、人為的な影響が強いと考えられる。外科治療において化学療法の発展は大きく寄与したが、一方、手術手技、管理面での進歩は、高齢患者、悪性腫瘍症例などの増加にもつながり、極めて悪い条件下の手術例も多く、術後感染症の様相も複雑なものとなってきている。我々の教室での手術対象は、一般消化器疾患で、全体の 85% をしめており、このうち約半数が癌その他の悪性疾患である。1977 年 1 月から 1979 年 4 月までの外科感染症からの検出菌についてみると、膿汁からは 1,032 株を検出しており、このうち、いわゆる好気性グラム陰性桿菌が 48.9%、次いでグラム陽性球菌が 25.1%、また嫌気性菌も 15.1% 入っており、これらの検出菌の約半数が混合感染である。胆汁からは 438 株検出し、好気性グラム陰性桿菌が非常に多く 77.6%、グラム陽性球菌は 11.6%、嫌気性菌は 7.1% となっている。以上のもので検出菌種は約 50 種類におよぶが、感染予防にあたっては、これらの菌種を考慮して薬剤の選択にあたらなければならない。しかし、上記の細菌総てを網羅するスペクトルを有する抗生物質は存在しない。従って、これらのうち、最も検出頻度の高いものに的をしぼる必要性がある。最も検出頻度の高いものは、*E. coli* で 16.4%、次いで *P. aeruginosa* 10.9%、*Bacteroides* sp. 9.0%、*K. pneumoniae* 8.3%、*Staph. coagulase* (-) 6.7%、*S. faecalis* 5.6%、*E. cloaca* 4.6%、*Staph. coagulase* (+) 3.8% 等となる。これら主要菌種はまた混合感染においても高い頻度で出現している。上記主要菌種に対して、ABPC, CBPC, CER, CEZ, KM および GM についての、臨床検査の時点での paper disc 法による抗菌性の結果をまとめてみると、Penicillin 系、Cephalosporin 系および Aminoglycoside 系のいずれ

の抗生物質でも上記菌種の総てに対して、有効な抗菌スペクトラムを有しているものはない。しかし、これらの抗生物質から対処できるものを選択する必要がある。ここに術後感染予防に用いられる抗生物質の臨床上の効果を検討しておく必要がある。教室での感染予防における抗生物質の意義に関する臨床実験として、胃・十二指腸疾患および胆石症での開腹手術症例に対し、術中術後ともに一切、抗生物質を使用しないものと、術中腹腔内に ABPC 1g 1 回使用したものとでの double blind test の結果では、前者では 65 症例中 15 例 (22.7%) に術後感染が発生し、一方、後者では、66 症例中 4 症例 (6.1%) に発生しており、両者間に充分有意の差が認められている。これは、術後感染予防に用いられる抗生物質は、使用方法によっては、多量に使用しなくとも、効果を発揮し得ることを示している。抗菌スペクトラムと臨床効果が必ずしも一致しない case については、混合感染におけるその菌の共生共存の関係も大いに影響しているものと思われる。術前に Neomycin, Sulfa 剤の服用を 3 日間行なった症例についての、下部腸管および便での細菌叢の変化について検索した結果では、*E. coli* については、control では  $10^{7-9}/\text{ml}$  のものが  $10^8/\text{ml}$  以下となり、これは使用化学療法剤のスペクトラムと一致するが、*Bacteroides* sp. でも control  $10^{9-11}/\text{ml}$  に対して  $10^8/\text{ml}$  以下となる。これは共生している一方の *E. coli* の菌数低下が *Bacteroides* の菌数低下に大いに影響をあたえているように思われる。また同実験で主要菌種の消退に反比例して *Clostridium* sp. や *Candida* の増加傾向が認められる。以上のことから混合感染の場合その総ての菌に対して、必ずしも抗菌力を有していない薬剤であっても、臨床的には有効であったり、あるいは菌交代現象を起したりして、予知できない事態の発生があるものと思われる。その他、抗菌スペクトラムと臨床所見の不一致をまねく要因として、MIC 測定値が、そのまま *in vivo* での条件と一致していない場合もありうるということであろう。膿汁などから嫌気性菌がかなり高い頻度で検出されることから、これらの病巣は嫌気的であるはずであって、MIC も嫌気的条件下で検討してみた。Penicillin 系、Cephalosporin 系、その他 TC, LCM, CLDM などについては、好気嫌気両条件下での MIC はあまり大きい差は認められなかったが、Aminoglycoside 系 (KM, GM, TOB, DKB, AMK) では、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, および *E. cloaca* など、いづれの菌種に対しても、好气的条件下より嫌气的条件下において、2~3 段階抗菌活性の低下が認められた。今後このような、*in vivo* と *in vitro* における条件の差異についても検索を進める必要

があるものと思う。今後の長期的な感染菌の変遷対策として、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌などの弱毒菌感染に対する検索も重要であり、また外科系感染症の起炎菌として検出される菌種のうちグラム陽性球菌も依然として多く、ブ菌でも coagulase 陰性菌の各種抗生物質に対する耐性化傾向、および *S. faecalis* の検出率の増加および耐性化傾向についても注目する必要がある。

## 新薬シンポジウム I

### Netilmicin

#### はじめに

上 田 泰  
東京慈恵会医科大学

Netilmicin は米国シュering社で開発したアミノ配糖体系抗生剤で、Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化して得られる半合成物質で、単一成分からなる。従来の抗緑膿菌作用のあるアミノ配糖体系抗生剤に比較して、抗菌作用における耐性パターンの特異性および腎毒性、聴器毒性の少ない点などに特長をもっている。

細菌学的には、広範囲の抗菌スペクトルを有し、各種グラム陰性桿菌および *Staphylococcus aureus* に対して強い殺菌作用を有する。臨床分離株に対する感受性分布は Gentamicin とほぼ同程度であるが、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* には Gentamicin よりもやや抗菌力が強く、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* にはやや弱い傾向がみられる。不活化酵素型からみた Gentamicin 耐性菌に対する抗菌力は、2' 位の水酸基の adenylation および 3 位のアミノ基の acetylation の一部による不活化に対して抵抗を示す点に特長がある。欧米にはこのタイプの Gentamicin 耐性菌が多く、わが国でも Gentamicin 耐性で Netilmicin 感受性の菌株が見出されている。

本剤の体内動態は、他のアミノ配糖体系抗生剤とほぼ同様であって、筋注後 30 分ないし 1 時間で最高血中濃度を得られる。体内では代謝を受けず、腎が主な排泄臓器であり、投与後 6 時間以内に約 60~80% が尿中に排泄される。健康成人に 75 mg、あるいは 100 mg を 1 回筋注し、経時的に血中濃度、尿中濃度を測定した結果では、dose response が認められ、本剤の 75 mg と Gentamicin の 60 mg ではほぼ同じ血中濃度を得られる。

本剤の毒性は他の抗緑膿菌作用のあるアミノ配糖体系抗生剤と同質であるが、その程度は各種動物試験で比較した成績では、神経筋遮断作用による呼吸麻痺はやや強い傾向を認めるが、腎毒性は Gentamicin よりもかなり

低く、また聴器毒性も低い。現況では聴器毒性の少ないアミノ配糖体系抗生剤の 1 つといえよう。

本剤はグラム陰性桿菌および *Staphylococcus aureus* による各種感染症に対して、通常成人では 1 日 150 mg ~ 225 mg が筋注で使用される。

本剤については 1978 年 4 月から研究会を組織し、全国の 69 施設（基礎 4、臨床 65）において基礎的ならびに臨床的に検討を行った。

ここに掲載の報告は、これらの研究施設で行った研究成果について第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会のシンポジウムで報告した成績の概要である。抗菌力、吸収・分布・代謝・排泄および内科領域の臨床成績、外科・泌尿器科・産婦人科・耳鼻科・眼科領域の臨床成績、副作用、さらに聴器毒性・腎毒性などについてのべてある。

## 基 礎

### 1. 開発の経緯

川 田 典 徳

エッセクス日本株式会社

Netilmicin は米国シュering社が開発したアミノ配糖体系抗生剤で、Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化して得られる半成品である。米国シュering社の資料における本剤の特徴は次のとおりである。（資料詳細については Foreign preclinical study in U. S. A. 参照。）抗菌力については、*Ps. aeruginosa*, *Serratia* に対しては GM に比べてやや弱いが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *S. aureus* に対しては GM とほぼ同等の抗菌力を示す。他剤耐性菌については、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. aureus* の GM 耐性株には、その約 80% 以上が感受性を示し、*Ps. aeruginosa* では GM と交叉耐性を示すが、GM 耐性で本剤に感受性を示す菌株も見出されている。腎毒性については、ラット、イヌなどの動物試験から GM の約 1/2 以下と考えられ、聴器毒性については、モルモットでの試験から GM の約 1/4 で、AMK に比べて弱いとされている。また我国で臨床試験を開始した折に米国シュering社で集積されていた約 800 例の臨床成績では安全性についての問題はみとめられていない。

以上から本剤の有用性を、*E. coli*, *Klebsiella* などの GNB による感染症、とくに GM 耐性のこれらの菌による感染症における臨床効果が期待できること。今後増加することが予想される GM 耐性の *Ps. aeruginosa* のうちで本剤に感受性を示す株が存在すること。アミノ配糖体系抗生剤としては腎毒性と聴器毒性が少いこと、の 3