

第 28 回日本化学療法学会西日本支部総会

会期 昭和 55 年 12 月 4, 5 日

会場 長崎市民会館

会長 松本慶蔵(長崎大学教授)

会 長 講 演

難治性慢性吸呼器感染症

松 本 慶 蔵

長崎大学熱研内科

老人がますます増加するにつれ、慢性吸呼器疾患、なかんづく慢性肺気腫、慢性気管支炎、肺癌などへの関心が高い。その上これらいずれの疾患でも外気が常在細菌叢の豊穡たる口腔内を通過することに加え、吸呼器全体、あるいは局所的な感染防御機構の障害を有するために、程度の差はあれ易感染性が成立している。一方、び慢性汎細気管支炎といわれる慢性細気管支炎や重症気管支拡張症は、老人とは直接関係がないが、多く経験される難治の慢性吸呼器感染症である。これら 2 つの疾患群の中に、後者はもちろん、前者にも感染が繰り返し起こり、致死的経過をとるものも少なくない。

演者は、恩師中村隆東北大名誉教授により、重症の感染症の肺気腫の起炎菌を決定せよと指示された昭和 36 年より約 20 年間、慢性吸呼器感染症の研究に携わってきた。東北大学第一内科の同僚と、長崎大学熱研内科の教室員の助けによって、これまでに得られた成績を述べ、ご比判を得たい。

① 起炎菌の決定法とその評価：

起炎菌の決定法として、今日まで気管支局所採痰法と喀痰内細菌叢定量培養法を行ってきた。前者は起炎菌決定とともに肺内気道感染の解析に有用であるが、後者はすべての提出喀痰に施行し、1971 年以後各症例毎の起炎菌の決定と菌交代の研究を可能とし、その集積は吸呼器感染症の起炎菌の方向性を探り得る貴重な資料となっている。

② インフルエンザ菌の重要性：

昭和 36 年、気管支局所採痰法による本菌との出逢いは、吸呼器感染症の起炎菌決定と臨床細菌学的知識の重要性を演者に強烈に教えたものであった。かつ難治性疾患における本菌と緑膿菌との関係、すなわち気道を場とした菌交代症の方向性を示すものとして重要な示唆を与えた。

③ 炎症細胞診：

慢性吸呼器感染症においては喀痰がその炎症を反映すると考えられるが、そのヒントは連日の喀痰のグラム染色所見の細胞の観察より得られた。今日この細胞診が如何に炎症とその予後を示唆するかについて、定性と定量面より検討し成果をあげている。

④ 口腔内細菌が下部気道の感染菌となり難い理由：

口腔内に定着した細菌が下降して感染症を発症するものと考えられるが、ナイセリアや緑連菌が何故通常感染症の起炎菌にならないのかについては解明されていない。私どもの研究は、SigA がこれらの菌の増殖抑制因子となっていることをはじめて明らかにした。

⑤ ナイセリア感染症の成立：

最近演者らは、慢性吸呼器感染症としての Branhamella 感染症を 4 例経験した。この詳細について述べるが、急性の同菌による吸呼器感染症と宿主の背景因子が明らかに異なり、局所的要因が大であることが知られる。

⑥ 抗生物質吸入療法とその基礎：

抗生剤吸入療法が慢性吸呼器感染症を対象に広く行なわれながらも、その効果の有無とその解析は甚だ不十分である。そこで気道における薬剤の吸収という生理機能の解明をも試みつつ研究をすすめているが、その成果に基づき、 β -lactam 剤、アミノ配糖体その他に、吸収生理の差に基づく吸入療法のあり方を述べた。

⑦ 菌交代症と化学療法デザイン：

慢性吸呼器感染症における菌交代症の起炎菌方向性と、それに基づく化学療法デザインについて述べる。

特別講演(要旨)

悪性リンパ腫の化学療法、とくに長崎地方の悪性リンパ腫の特性と治療成績について

市 丸 道 人

長崎大学医学部原研内科

悪性リンパ腫は Stage I~IV に分けられるが、Stage III 以上の場合、一般に化学療法の対象となる。悪性リンパ腫治療に用いられる化学療法剤には、アルキル化剤、

抗がん性抗生物質, Vinca alkaloid, 副腎皮質ホルモン, 代謝拮抗物質などがあるが, とくにアルキル化剤の進歩, Vincristine, Bleomycin, Adriamycin などの薬剤の開発は, 悪性リンパ腫の治療成績の改善をもたらした。普通単剤投与より併用療法の方が寛解率がよい。これらの化学療法の効果を検討する前に, 最近の知見による悪性リンパ腫, とくに非ホジキンリンパ腫にある若干の問題点をあげる。免疫学的知見の進歩により悪性リンパ腫構成細胞も T, B (または両者のマーカーのない型) に分けられるようになり, 従来の細網肉腫もその大部分がリンパ球系腫瘍であることが判明してきた。T, B 別にみた非ホジキン悪性リンパ腫は, 西欧では約 80% が B 型であるのに, わが国では一般に西欧に比べ T 型が多く, とくに当長崎地方では T 型が約 70% を占め, 白血化の傾向が強くなり, B に比べて化学療法による治療成績が悪い。

一般に悪性リンパ腫の化学療法の成績は, 非ホジキンはホジキンより悪く, 非ホジキンでは Difuse 型が Nodular 型より悪く, われわれの成績では T は B より悪く, とくに白血性 T 型がもっとも悪かった。厚生省研究班で実施した成績でも同様で, T は Non T に比べ寛解率では大差ないが, Non T に比べ寛解期間が短く, 明らかに再発が早いという結果であった。

T 型悪性リンパ腫のなかでも本県に特徴的とされる白血性 T 型リンパ腫の病像は, 他のリンパ腫に比べて表在リンパ節の腫脹が軽度で, 平均年齢が 53 才と高いこと, 皮膚症状, 肝脾腫など臓器浸潤の傾向が強いこと, 高 Ca 血症の頻度が高いなどの臨床的特徴を有し, 家族発症例が多い, 末梢血異常細胞の特徴, リンパ腫組織構成細胞と末梢血異常細胞の比較など, 本疾患の血液学的特徴について述べた。また本疾患はその性格上リンパ球機能異常による免疫不全を伴いやすく, 経過中にその 55% に肺感染症がみられた。免疫学的背景をみると, PPD 反応陽性率の低下, PHA 幼若化率の低下など T 細胞系の機能低下とともに, とくに感染時における G, A, M 各免疫グロブリン値の低下がみられた。

当科で行ってきた造血器疾患 (悪性リンパ腫延べ 71 例, 急性白血病延べ 116 例) の剖検時, 心, 肺穿刺液による細菌培養, および剖検による感染症の検討では, 悪性リンパ腫に肺の菌陽性率が高く, グラム陰性菌が多かった。白血病に比べカリニー肺炎, サイトメガロウイルスによる間質性肺炎が多かった。

細菌感染, 真菌感染は, 化学療法時, 好中球, リンパ球両者の減少時に多く, カリニー肺炎は化学療法の中絶時, リンパ球の減少が続く時に多くみられた。悪性リンパ腫の治療には, 強力な化学療法とともに, 免疫不全に対する対策が重要であることを指摘した。

30 分特別講演 (1)

偽膜性大腸炎 (抄録)

名古屋市立大学第一外科

偽膜性大腸炎についての報告は, 抗菌剤が医療界において使用され始める以前の時代よりみられている。主症状としては, 発熱, 腹痛, 白血球数増多, 粘液・血液を伴う激しい下痢であり, その頻度は少ないながらも注目を集める疾患であった。大腸粘膜所見として, 多核白血球, フィブリンおよび壊死上皮細胞などより成る偽膜の存在が特徴的である。抗生剤の使用に関連して発症する 경우가多く, antibiotic-associated colitis として多くの研究がみられてきた。現在では本疾患の原因として, 組織培養中の HeLa 細胞などに対して細胞変性効果 (CPE) を示す toxin を産生する *C. difficile* の腸管内異常増殖が認められている。

名古屋市厚生院, 安城更生病院および当科の 3 施設において経験した 43 例 (剖検例 36 例を含む) について, その臨床像を中心に検討した。本症発症により明らかにその予後が左右された症例もみられており, 本症の早期診断, 早期治療の重要性が認められた。本症の診断法としては, 直腸鏡, 大腸ファイバースコープによる検査があり, 特徴的な偽膜をみる場合は容易であるが, 重症の下痢例ではその実施が困難な場合がある。同時に施行される生検法による病理組織学的診断は, 肉眼的に偽膜の証明されない場合でも有効な手段である。しかし, 病変がより口側にある場合には見逃される危険がある。*C. difficile* が産生する CPE を示す toxin を糞便中に証明する方法が最も容易でかつ簡単な方法である。組織培養中の HeLa 細胞, ヒト胎児の肺線維芽細胞, アカゲザル腎細胞, あるいはヒトの羊膜細胞等が検査に供されるが, 取り扱いの容易な HeLa 細胞が採られる。同時に糞便中より *C. difficile* の分離とその toxin 産生能を検査する必要もある。

臨床上, 下痢患者より糞便中に toxin が証明され, しかも toxin 産生性の *C. difficile* が分離されたにもかかわらず, 内視鏡および生検にても偽膜の証明されない例がみられている。偽膜性大腸炎は *C. difficile* の toxin により引き起こされた重症の病変を有する疾患と考えられ, 偽膜のみられないもの, および偽膜形成に至る前の軽症例も存在する。このため本疾患の総称としては, *C. difficile colitis* あるいは *C. difficile associated colitis* と呼ぶべきであろう。偽膜性大腸炎はこの一重症病型と

理解すべきである。臨床上最も問題となる事は、もとななる感染症が治りきっていない時点で本症が発症した場合である。このような場合いかなる化学療法が必要となるのか、またいかなる経過をたどるのかは未解決の問題であり、今後の重要な課題の1つである。日本においては治療薬剤としてのVCMは市販されておらず、早急な検討が必要である。現時点では、本疾患の臨床像を十分に把握し、早期に診断することが最も重要な点である。

30分特別講演(2)

抗生物質の胆汁中移行に関する2,3の問題点

谷村 弘

京都大学医学部第二外科

抗生物質の主たる排泄経路は尿と胆汁であるが、その材料採取の困難性から、抗生物質の胆汁中移行に関する臨床例における系統的研究はほとんど行なわれていなかった。

1) Tチューブ挿入例での肝機能障害の程度や年齢など背景因子を除外するためには、2~4剤によるcross-over法で比較検討する必要がある。CEZを基準薬として胆汁中移行を比較すると、CTZ, CXM, CTX, CZXはほとんど差異はなく、SCE-1365, CTM, CMDは比較的良好であった。セファマイシン系では、YM 09330 > CMZ ≥ CFX および 6059-S > CEZ であった。

2) われわれの考案したバルーン閉塞式Tチューブを用い、6時間完全外胆汁瘻とし、20分ごとに胆汁中濃度を測定すると、従来の開放型Tチューブでは得られない詳細な胆汁中移行、例えばYM 09330では立体異性体 Tautomer の出現状態、測定までの保存はリン酸緩衝液による10倍希釈が適していることなどが判明した。

3) CEZなどβ-lactamaseに不安定なCEPs剤では、胆汁中抗菌力をまったく認めない症例にしばしば遭遇する。胆汁にCEZ, CMD, 6059-S各100μgを添加した後5時間における抗菌力低下の程度は、CEZが最も速く、次いでCMDであり、6059-Sは最高28%の低下にとどまった。CEZ添加回収試験時に、β-lactamase阻害剤としてclavulan酸併用、またはリン酸緩衝液による5~10倍希釈にてこれらの抗菌力低下を防止できることから、胆汁中ではβ-lactamase活性による分解が起きることがあることが判明した。CFXやCXMはそれだけで100%回収されたが、CTMやSCE-1365はclavulan酸の添加を必要とした。

4) この事実は胆汁中移行パターンにも表わされ、

β-lactamaseに安定な薬剤では、たとえ排泄遅延を認めても胆汁中濃度は高値に達すること、各症例におけるcrossoverによる6時間までの胆汁中回収率の相対比は薬剤間でほとんど一定しており、肝機能障害時でもSCE-1365, CTM, CMD, 6059-Sなど胆汁中移行率のよい薬剤が有利であることが判明した。

5) 一方、胆汁中移行率のきわめて不良なアミノ配糖体系薬剤の臨床応用として、先述のバルーン閉塞式3ウェイTチューブを用いて、バルーンによって全胆道系を一時閉塞状態にしてTOBを局所注入する方法では、TOB 60~180 mg/5~10 mlを胆管内に注入、30分間閉塞すると、バルーン開放時25,000~43,000 μg/ml、24時間後でも2~10 μg/ml残留させることができ、Citrobacterは1日、P. aeruginosaも3日間の注入で消失した。

以上、胆道感染症の化学療法において、臨床の実際として如何なる抗生物質を選ぶべきかの判断には、①臨床例における同系統の薬剤のcrossoverによる比較試験の成績が参考になる。②そのうち、β-lactam系薬剤では、セファマイシン系などβ-lactamaseに安定なものがよい。③しかも胆汁中移行の比較的良好的な薬剤では、肝機能障害時にもなお治療に有効な胆汁中濃度が得られることが多い。④全身投与にて胆汁中除菌効果が不良な際には、アミノ配糖体の胆管内直接注入を試みるのがよいと思われる。

30分特別講演(3)

β-lactam 抗生物質の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について

西野 武志

京都薬大微生物

近年数多くのβ-lactam剤が開発されてきているが、構造活性相関の上で興味のあるCefaclorとCephalexinの関係、またCephamycin系抗生物質であるYM-09330およびMT-141とそれらの7-demethoxy体との関係、そしてTA-058の光学異性体間の抗菌力について検討を行ない、2,3の知見を得た。

1) Cefaclor

Cefaclor (CCL)の大腸菌の増殖曲線に及ぼす影響では、低菌量、高菌量を問わずMIC付近の濃度で強い殺菌作用を示した。しかしCephalexin (CEX)は高菌量において100 μg/ml作用でも静菌的な作用しか示さなかった。形態観察の結果からもこのような傾向を認めた。β-lactamaseに対してCCLはCEXに比べて若干不安定であり、外膜透過性もCEXの方が優れていた。

PBP 1Bs および 3 に対して CCL は CEX よりも遙かに高い親和性を示した。従って CCL の優れた殺菌作用は、外膜透過性が悪いにもかかわらず、PBP 1Bs に対して高い親和性を有することがその一因であると考えられる。最近 KITANO, TOMASZ らは、PBP 1Bs に高い親和性を示す β -lactam 剤は autolysin を著しく活性化させると報告している。そこで溶菌活性について検討を行なったところ、CCL は CEX に比べ溶菌を強く活性化した。しかし PBP 1Bs を阻害することにより誘発される溶菌の詳細なメカニズムについては、まだ明確な結論は得られていない。次にマウスを用いた実験的腹腔内感染症、Cyclophosphamide を投与したマウスでの治療効果、そして上行性の尿路感染症について検討を行なったが、*in vitro* 同様 *in vivo* においても CCL の優れた抗菌作用を確認することができた。

2) YM-09330, MT-141

YM-09330 および MT-141 はいずれも 7 位に $-\text{OCH}_3$ 基を有する Cephamicin 系抗生物質である。 $-\text{OCH}_3$ 基の存在により β -lactamase に対して極めて安定になるが、 $-\text{OCH}_3$ 基の存在が抗菌作用機作にも何らかの影響を及ぼしている可能性も考えられ、それぞれの 7-demethoxy 体を比較薬として検討を行なった。その結果、YM-09330 および MT-141 の方が 7-demethoxy 体よりも優れた抗菌力を有していた。PBPs に対する親和性も YM-09330 および MT-141 の方が PBP 1A, 1Bs, 3 に対して強い親和性を示し、 $-\text{OCH}_3$ 基が β -lactamase に対する安定性だけでなく、抗菌作用機作にも影響を及ぼすことがわかった。

3) TA-058

TA-058 は新しく開発された Penicillin 系抗生物質である。TA-058 の立体配置の異なる 4 種類の光学異性体 (D-D, L-D, D-L, L-L) の抗菌作用について検討を行なったところ、MIC 値については D-D 体が最もすぐれ、以下 L-D 体、D-L 体、L-L 体の順に悪くなる傾向が見られた。しかし PBP に対する親和性は L-L 体が最も優れていた。L-L 体が最も外膜透過障害を受けていると考えられ、現在さらに外膜の透過能について検討を行なっている。

30 分特別講演 (4)

実験肺炎とステロイド

宇塚良夫
長崎大学熱研内科

重篤なグラム陰性桿菌性肺炎の重要性が広く認められ

てきているが、その緊急性と個々の症例の背景因子の違いのために、化学療法の解析は大きな制約を受ける。そこで、臨床例に近似せる実験肺炎モデルを用いることが化学療法理論確立の強力な手段になるとの考えから、肺炎桿菌による致死性マウス肺炎の実験系を作製し、化学療法の解析を行なっている。また一方、重篤な感染症に対する副腎皮質ホルモン剤 (以下ステロイド) の併用が救命効果を示すことはしばしば認められるが、この併用理論の検討も十分とはいえない。そこで、私どもの実験肺炎系において、ステロイド併用をも含めた、重症肺炎のより優れた化学療法の確立を目的に行なってきた研究の現在までの成績を報告する。

実験肺炎モデル：

詳細はすでに報告 (日胸疾会誌 16:581, 1978. Chemotherapy 27:109, 801, 1980, 28:809, 1980) しているが、重症肺炎患者血中から分離した肺炎桿菌 B-54 株を用い、私どもの噴霧感染装置にて 1 回 150 匹までのマウス (ddY, オス, 体重 10~15g) に均一に約 5×10^4 C. F. U/マウス肺の菌を吸入せしめると、12 時間後から肺炎病巣を形成し、42~72 時間の間にすべてのマウスが肺炎死する。

化学療法解析：

一部既報のように、CEZ (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$) その他の Cephem 剤および GM (MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$) を皮下注射し、十分な化学療法を行なうと、肺内生菌数は、第 1 相 (急速減少)、第 2 相 (菌数停滞または緩徐減少)、第 3 相 (急速減少) の 3 相のパターンを呈して消失し、肺炎が治癒する。完全な治癒には、第 3 相に移行するまで化学療法を続けることが必要であり、より早期に効率よく治癒せしめるには、1 回投与量の増加よりも投与間隔の短縮が効果が大き、第 1, 3 相の菌数減少の急速化と、第 2 相の短縮を認める。しかし、抗生剤の増量だけでは第 2 相は消失しない。しかるに、第 2 相において GM を噴霧吸入 (約 10 μg /マウス) させると、肺内生菌数が直ちに約 1/100 に低下し、その後の第 2 相の短縮を認めた。そこで、この前後で蛍光抗体および酵素抗体法にて菌の存在部位を調べた結果、第 2 相における菌の多くは気道内腔に存在し、一部が膿瘍内にあるものと考えられ、吸入療法併用の可能性も示唆する成績と考えている。

ステロイド併用：

私どものマウスにおける体重、末梢血白血球に対する検討から、水溶性プレドニゾン (以下 Pr) を選び、CEZ の治療における併用を検討した。感染 12 時間後からの治療においては、Pr 0.1~10 mg/kg 1~3 回の併用で肺内生菌数に差はなかった。感染 24 時間からの治療

では、Pr10 mg/kg 1回または 0.1 mg/kg 3時間ごと併用で、第1相の菌数減少がやや遅れるが、第2相以後の菌数に差がなく、また併用群が活動性が高い。肺炎がより重篤となった状態で治療を行なうと、マウスの活動性に差が現われることから、今後、より重篤化し、臨床例の重症例と類似の条件において併用を検討することにより、有効性を明らかにできると考えている。

シンポジウム I

原虫感染症とその化学療法

司会の言葉

高田 季 久
大阪市大医動物
荒木 恒 治
奈良医大寄生虫

現在ヒトに寄生する原虫類は、世界で約 30 種あまり知られているが、そのうち原虫感染症として臨床的に問題となるのは約 20 種である。幸いなことにその多くは日本以外の諸外国で見られるものであって、その中にはマラリアをはじめ、ジャガス病、睡眠病、カラアザールなど重篤な疾患を起こすものが多い。

わが国で感染する主要なものとしては、腔トリコモナス、ランブル鞭毛虫、トキソプラズマ、ニューモシスチス、赤痢アメーバなどがあるが、最近マラリアが流行地から持込まれ、いわゆる輸入感染症として注目をあびているし、赤痢アメーバも同様に輸入症例の増加が目立っている。またまれにリーシュマニアやイソスポーラの報告もある。なおニューモシスチスは真菌に属するとする研究者もあるが、医学的分野では原虫と考えるものが多いので、ここでは一応原虫として取扱う。

今回は以上のうち、病態、診断、治療、予防、薬剤の入手などの点で種々の厄介な問題をかかえている 4 種の原虫感染症が取上げられた。すなわちこれらはいずれも日本で有効な薬剤の入手が困難であるか、またはあってもごく限られた種類しかないものばかりであり、そのために激症マラリアや肝アメーバ症で死亡した例などがある。さらに診断の面でも、症例数としては必ずしも頻度が高くないために見逃されることがあったり、疑わしい場合でも生前の確定診断がかなり困難であるものや、血清反応の結果と現症が必ずしも一致しなかったり、血清反応さえもまだ一般化されていないものなどがある。

これらについてそれぞれ日頃、診断、治療に苦心されている 4 人の演者より、基礎的研究の知見をも加えた広

い視野で解説されるとともに、自からの長年の経験から得られた実用的な薬剤の種類や入手方法、さらには投与量の基準などが紹介される予定である。

原虫感染症とその化学療法(1)

トキソプラズマ

鈴 木 寛

長崎大学熱研内科

目的：

本症は発現形式により、顕性感染と慢性感染とに分類されるが、その特徴は高頻度にみられる不顕性感染にある。さらにいずれの感染型式においても、最大の問題点は、臨床的治癒がシストが残存しない完全治癒か、シスト残存型治癒のいずれであるかの診断を如何に行なうかである。つまり、シスト残存型の場合には、シスト破裂により網脈絡膜炎、あるいは胎児奇型を惹き起こす可能性がある。

そこで、本症治療の第1は、本症診断の確定診断として虫体および抗体の証明とともに、シスト残存の有無を如何に鑑別するかであり、ついで、薬物療法を如何に行なうかである。薬物療法における現時点での問題点は、虫体の栄養型にはスピラマイシンをはじめとした有効薬剤があるが、シスト型には有効薬剤が存在しないことである。そこで今回の研究目的としては、本症の診断に加えて、薬物療法に関する検討を行なうこととした。

成績および考察：

血清診断法としては、特異性の点から Dye test が最も優れていたが、1 HA test も極めて有用な方法であった。さらに IgM 特異抗体検出法を用いることにより、高抗体不変例の感染時期推定が可能であった。対象別抗体陽性率は、網脈絡膜炎 40%、亜急性リンパ腺炎 20%、流・死・奇型児出産婦 23%、健常妊婦 9%で、これらの成績から、本症は網脈絡膜炎、ついで亜急性リンパ腺炎、流・死産婦の順に強い関連性を有していることが示唆された。網脈絡膜炎および流産症例は、網脈絡膜炎の急性増悪と流産を反復する経過により、シスト残存型と診断し、急性期にのみスピラマイシン療法を行なった。しかしその後も急性増悪がみられ、スピラマイシンによる完全治癒はみられなかった。

なお、治療の要否を CIE、LIA 法による血中抗原の有無により判断するとともに、マウス感染実験におけるスピラマイシンを中心とした薬剤の効果を検討中であるので、これらの成績について報告する。

原虫感染症とその化学療法(2)

ニューモシステス・カリニー

泉川 欣一
長崎大学第2内科

pneumocystis carinii によって惹起される pneumocystis carinii 肺炎 (以下 PC 肺炎) は, opportunistic infection の代表的な 1 疾患として近年増加の傾向にあり, 注目を浴びている。本病原体は形態学的に原虫類に属し, 多くの哺乳動物の肺に寄生し, 宿主の免疫機構が保たれている状態においてはその病原性は示されないが, 免疫不全状態に陥った場合肺内に増殖し重篤な状態を呈する。ヒトにおいては各種血液疾患, 悪性腫瘍, 臓器移植後などの抗癌剤, 副腎皮質ホルモン剤などの使用により免疫低下時に末期肺感染として発症し, 診断の困難さと確実な抗 PC 剤の未開発のため高い死亡率を有する疾患である。また, 今後この肺炎は増加する可能性が強く, 更に重要視されるものと思われる。今回私は, 経験した 34 例の本症を中心に, 国内における報告例をも参考にし, 本症の疫学, 発症背景因子, 臨床像, 診断および化学療法について検討し報告した。また, 各種抗 PC 剤において実験的 PC 肺炎の予防および治療成績についても報告した。PC 肺炎は, 成人例においてはステロイドホルモンや抗癌剤など免疫抑制剤の使用時, とくに悪性リンパ腫の治療開始後 4 ヶ月以内で, ツ反応陰性, リンパ球減少などの細胞性免疫が低下したと思われる時点で発症することを確認し, また比較的臨床症状が強い形で経過する症例が多く見られた。診断法は, 現時点においては経皮的肺吸引, 穿刺法などで行なうのが, 比較的患者に負担がかからず最も高い診断率が得られ, 治療においては, 予防的には Pentamidine, ST 合剤, MP 剤などで効果はみられるものの, 一旦増悪した場合は有効率も低下するようである。動物実験系においてもほぼ同様の成績であった。以上より, 免疫抑制剤投与中には PC 肺炎の合併が十分に考えられることより, 比較的早期に PC 肺炎の存否を反映すると考えられる血液ガス, 肺機能, 胸部 X 線などを定期的に観察し, 予防投与を含め, 速やかな化学療法の導入が必要である。

原虫感染症とその化学療法(3)

マラリア

天野 博之

天理よろづ相談所病院海外医療科

全世界では 15 億の人々がマラリア浸淫地に生活し,

WHO はマラリアを 6 主要熱帯病の 1 つに指定し, その防圧に努力ををらっている。わが国では年間約 60 例の輸入マラリア例が経験されている。治療面では, 耐性マラリアの存在が世界的に問題となっており, われわれも Chloroquine に代わるものとして Sulfamonomethoxine の効果について検討した。対象はコンゴ人 299 例, ラオス人 57 例, 計 356 例で, これらに対し, M 法 (Sulfamonomethoxine, 1 日目 40 mg/kg, 2, 3 日目 20 mg/kg) 169 例, C 法 (Chloroquine base, 初回 600 mg, 6 時間後 300 mg, 2, 3 日目 300 mg) 107 例, MP 法 (Sulfamonomethoxine 20 mg/kg + Pyrimethamine 1 mg/kg, 1 回投与) 22 例, F 法 (Sulfamonomethoxine 20 mg/kg + Pyrimethamine 1 mg/kg, 1 回投与) 58 例のマラリア治療を行なった。

1 ヶ月以内の検索によるマラリア陰転率は, M 法 84.6%, C 法 87.9% と差がなく, 4 日以内の奇生赤血球減衰をみるに, 完全消失では M 法 68.8%, C 法 78.7% と C 法が優れているが, 不変例はともに 9.8% と差をみない。したがって, Sulfamonomethoxine は Chloroquine とほぼ同様の臨床効果があると判断された。一方, MP および F 法では, それぞれ 100%, 98.3% と, さらに良好な成績であった。以上より, 今日的マラリア療法として, C 法 (WHO 方式) と同様に M 法 (ダイメトン[®]) を使用し得ると考える。さらに MP 法 (新 MP 錠, 4 錠追加 2 錠), F 法 (ファンシダール[®], 2 錠追加 1 錠) は投与方法が簡略で効果良好のため, 第 1 選択薬となりつつある。

他方, 最近この F 法に対する耐性が東南アジアより報告され, マラリア療法は, サルファ剤に Quinine を併用するなどの多剤併用療法, および新薬 Mefloquine の時代に入った感も強い。加えてわが国では, 診断の遅れから重篤化し, DIC 症候群, 脳症などを合併して死亡する例も散見される。この合併症を有する熱帯熱は緊急の ICU 的管理を必要とするが, その病態についていまだ不明の点も多い。したがってマラリアにとっては, 早期診断と, 耐性マラリアを考慮した早期治療が最も重要であろう。

原虫感染症とその化学療法(4)

アメーバ赤痢

青木 隆一

大阪市立桃山病院感染症センター

(1) “過去の病氣”とされていたアメーバ赤痢は, 最近「輸入感染症」として増加し, 新しく再認識されつつある。最近 6 年間 (1975~1980 年) に当院に入院し

た患者 15 名のうち、10 名 (60%) が外国由来と推定される輸入例である。それらの推定罹患国は、東南アジアの 5 名、極東の 5 名である。

(2) 最近発見される本症は、その発見動機や診断方法が著しく変わってきた。すなわち、発症受診時の主要症状が粘血便で、内科を受診し、感染性腸炎として検便によりアメーバを検出して診断した過去のパターンとは大きく変わってきた。下血を訴え、痔として肛門科、外科を受診する患者が多く、大腸の内視鏡検査、生検材料による診断例が増えて半数に達している。また不明熱として精査中の発見、とくに外科的手術時に検査診断されるケースも増えている。さらに腹痛と血便で潰瘍性大腸炎として治療される症例もまれでない。このようにアメーバ赤痢も大きく変貌している。

(3) 最近管外アメーバ (肝膿瘍など) の診断に有力な方法とされる Serameba テスト (Latex Agglutination Test の 1 種) は、アメーバ検出の困難例の補助的診断法として有意義な結果を得たので紹介した。

(4) アメーバ赤痢の治療には、抗アメーバ剤入手が困難なわが国では、Metronidazole (フラジール®) に頼っていたが、最近 Tinidazole (ファシジン®) が使用しうようになった。Tinidazole 2g 分 2 で 3 日間、続いて 1g 分 2 で 10 日使用により 2 例に著効、2 例に有効例を見出した。チステのみ排出の 1 例では印象的ではなかった。これらの使用経験から、Tinidazole もアメーバ赤痢の治療に有用な抗アメーバ剤と考えられる。もちろん、肝膿瘍などでは外科的排膿の必要なきことは変わりがない。

シンポジウム II

難治感染症に対する多角的治療

司 会

螺 良 英 郎
徳島大第三内科

小 林 裕
神戸市立中央市民病院小児科

感染症の治療において化学療法が根幹となることはいうまでもないが、最近の進歩した抗生物質をもってしても難治感染症が多く、とくに重篤な基礎疾患を背景とした二次的感染症にあっては、感染防御能の低下によって、かつ感染因子の抗菌剤効果の及びがたいものもあって難治化につながってきている。かかる Compromised host における感染症の治療は、化学療法の強化とともに、宿主要因にもとづく補助療法が重要な意義を有している、多角集学的 multidisciplinary 治療法が注目され

つつある。本シンポジウムにあっては、難治の肺感染症や、造血臓器における二次的感染症の実態をもとにして、現在試みられつつある化学療法の強化策とともに、宿主の抵抗力賦活を目的とした補助療法をいくつかの点から指摘していただいた。

とくに好中球の減少に伴う顆粒球輸注効果、骨髄移植、 γ -グロブリン製剤、高栄養、今後の課題としての宿主感染防御力の賦活因子についての検討が中心となってまさに多角的な発表とそれに関する討議が加えられたことは、今後かかる難治感染症の増加に当たって大きな成果があったものと総括させられる。

しかし、今なお宿主の抵抗力強化に当たっての研究課題は多く残されており、本シンポジウムを契機として、将来の感染症対策に万全を期したいと望んでいる次第である。

1. 難治肺感染症における化学療法のあり方

松 島 敏 春

川崎医科大学呼吸器内科

難治性肺感染症を、致死性肺感染症、反復性気道感染症、unresolving pneumonia の 3 つに分けて検討し、更に実験的マウス肺炎の治療実験成績を加えて、その化学療法のあり方を考えた。

致死性肺感染症は剖検例、ことに血液疾患の剖検例を retrospective に検討した。そして、血液疾患の終末感染は、その発見がむずかしく、起炎菌の分離がむずかしいこと、病巣、起炎菌が判明した場合の化学療法はかなりよく細菌感染をおさえているが、真菌感染へ移行して死亡していること、また中には、白血球減少等の宿主抵抗性減弱のため、感染症をおさえることのできない場合もあることなどがわかった。

次に反復性気道感染症は、主に気管支拡張症とびまん性呼吸細気管支炎の症例を検討し、治療を行なうことのメリット、治療の経過により緑膿菌感染症へと移行することなどについて報告した。第 3 に、老令者の肺炎で、炎症所見は改善するのに、陰影がほとんど吸収しない症例があり、その治療法、予防法は今後検討さるべきである。

最後に、本科で行なっている肺炎桿菌 B-54 株を用いた ICR マウスの実験肺炎の治療成績のうち、気道傷害マウスの肺炎は難治性であること、エンドキサンで白血球減少をきたしたマウスの肺炎は、白血球数が増加するまで化学療法を行なっておくと治癒が期待できること、GM+CTX の併用療法が単剤使用よりもすぐれていること、早期に治療を開始することが有効であること、を

主張するデータを述べた。

以上の成績をもとに、難治肺感染症の化学療法のある方として、①適合薬剤の選択、②感染症の早期発見、③併用・大量投与、④血中濃度の維持、⑤菌交代症の注意、⑥その他として基礎疾患の改善などがきわめて重要であることを報告した。

2. 顆粒球輸注効果について

土岐博信

国立四国がんセンター

喜多嶋康一

岡山第二内科

高度の好中球減少患者においては、大量の抗生物質を投与しても、敗血症や肺炎のような重篤な感染症の改善は得がたく、感染死の危険が大きい。この場合、正常人より採取した大量の顆粒球を輸注する方法は、難治性感染症に対する治療としてはしばしば臨床的に有効であり、主に急性白血病治療をしている化学療法医により、必要にせまられて普及された。このことは、エンドキサン前処置による好中球減少のビーグル犬に緑膿菌敗血症を起こし、大量抗生物質投与の上に、 2×10^8 /kg の顆粒球を連日投与すれば、感染死をまぬがれるという実験結果で示されており、ヒトに換算すれば、一度に最低 1×10^{10} 個の顆粒球が治療上必要となる。大量顆粒球採取法は、1968年に FREIREICH らによる NCI-IBM blood cell separator で実用化され、その後、間歇血流方式による Hemonetics Model 30 と、DJERASSI により考案され、実用化された Filtration Leucapheresis 等が現在普及している。

1980年には、ディスポーザルの分離チャンネルを使用する連続血流遠心分離方式の IBM 2997 が加わった。顆粒球輸注の適応は、癌化学療法剤等により好中球減少 ($500/\text{mm}^3$ 以下) が起こり、2~3者の抗生物質大量投与によっても、重篤な感染症症状の改善が3日以内に認められない患者の治療を原則とした。われわれは、1976年より Filtration Leucapheresis (FL ロイカラム・テルモ) を使用して、平均 1.5×10^{10} の顆粒球を採取し、延べ42人の患者に平均4.2回の顆粒球輸注をすることにより、解熱効果や全身状態の改善のある67%の有効例を認めた。FLの顆粒球については、軽度の好中球機能低下があるが、ALAVI ら(1977)によれば、randomized study において、FLの顆粒球輸注が臨床的に有効なことが報告されている。またわれわれは、白血球採血や血小板採血の多目的に使用できる新型 IBM 2997 成分血液分離装置をわが国で最初に導入しており、顆粒

球採取法とその臨床効果について紹介したい。

3. ガンマグロブリン製剤の効果

西村忠史

大阪医大小児科

難治性感染症に対する抗生剤とガンマグロブリンによる免疫強化のための併用療法は、近年感染症の増加に伴い頻度も高くなり、とくに静注用製剤の開発によって使用も1975年以降急速に増加している。これら市販のガンマグロブリン製剤含有抗体価について調べたが、ムンプス、サイトメガロ、HB Virus 抗体価は低く、ヘルペスでは $16 \sim 64 \times (\text{NT})$ であった。細菌に対しては、大腸菌、緑膿菌、肺炎桿菌、変形菌について調べたが、一般に低温でロットによる差も大きく、カンディダ抗体は2社製品(4社製品中)にのみ検出された。無ガンマグロブリン症について検討した。ガンマグロブリン投与後のグロブリン量、抗体推移は緑膿菌抗体を指標に検討したが、ガンマグロブリン量の上昇をみるも、抗緑膿菌グロブリン OEP-HA 価 80 倍および 256 倍 $160 \sim 286 \text{ mg/kg}$ 1回投与では OEP-HA 価の上昇は2倍程度であった。しかし人白血球を用いた緑膿菌食菌作用に対する効果は、添加血清に既存抗体の少ない場合有意性が認められたが、抗体が少量でも存在する時は明らかなガンマグロブリン効果はみとめられなかった。大腸菌、肺炎桿菌の成績でも同様で、通常のガンマグロブリンでは抗体価も低く、この傾向はほとんどみられなかった。

ガンマグロブリン製剤に SGG IGG を選び、その臨床効果をみた。両剤の有効性に有意の差はなく、種々の基礎疾患を有する重症感染症に対してもそれぞれ 64.3%、62.4%の有効率であった。なお投与量は大部分が $100 \sim 150 \text{ mg/kg}$ 、1回投与であったが、投与量の増加と有効性に相関はみられなかった。

それぞれの症例における治療内容を提示し、ガンマグロブリン効果の評価に対する設定条件についても述べた。なお抗緑膿菌グロブリンを用いた重症緑膿菌感染症での成績は、有効率は筋注製剤で 25.6%、静注製剤で 25% であったが、重症症例が選択されており、かつ通常のガンマグロブリンで無効例が多く、発病後投与までの期間も長く、その影響が大きく有効率にも現われている。

難治性感染症に対するガンマグロブリン使用の条件、実際、考慮すべき問題点について述べた。

4. 難治性感染症と栄養

大橋 教良

大阪大学特殊救急部

重症感染症と栄養との関連について、広範囲熱傷を例にとって検討した。対象は当科にて2週間以上入院加療した広範囲熱傷 (Burn Index: I°+II°+III°×2, 50以上) 16例である。

16例を敗血症合併例7例 (平均 Burn Index 98±34), 非敗血症例9例 (平均 Burn Index 87±26)に分けたところ、第14病日までの平均 Cal 摂取量は、非敗血症 2,000~2,500 Cal/日に対して、敗血症例では、敗血症と診断される以前より 1,500~2,000 Cal/日と明らかに低値であった。

一方、細菌学的検索の面よりみると、両群ともに第4病日以後、創面、喀痰などから細菌が検出され始める。この際、非敗血症群では菌の検出は一過性であるのに対し、敗血症群は創面と尿路、気道の如く複数臓器の感染をきたしやすく、10~14病日にかけて敗血症へと移行していく傾向がみられた。

広範囲熱傷賞にあっては、Cal 摂取量不足→創上皮化遅延→感染の遷延・重篤化→経口摂取量不足、耐糖能低下→Cal 摂取量不足というように、栄養と感染は互いに悪循環を形成していると思われる。栄養管理は直接的な感染症の治療法ではないが、このような悪循環を断つ上で極めて重要である。

5. 感染防御にあずかる賦活剤の基礎的検討

滝下 佳寛

徳島大学第三内科

感染のうちにあっても難治感染症と称せられるものは、適切かつ十分な抗生剤療法にもかかわらず悪化を来し、微生物側因子では一般の抗生剤に耐性、かつ弱毒菌によることが多く、むしろ宿主側の感染抵抗力の低下が発病機序として大きい要因となっている。したがってこのような感染症の予防には、低下した宿主抵抗力の回復、賦活が必要である。

宿主の感染防御にとって重要なのは好中球機能である。われわれの経験した難治感染症例で感染時の白血球数を調べたところ、特に白血病では好中球の著明な減少例が多かった。一方、癌患者では好中球の低下とともにその機能低下も問題である。癌患者の好中球の NBT 還元能、Myeloperoxidase 活性および *in vitro* での殺菌能

を検討したところ、いずれにてもそれらの活性の低下がみられた。さらにその原因として、癌そのものによる病態と、抗癌剤使用による影響の2つの点が示唆された。

かかる例においては好中球機能の賦活が必要である。しかし現在臨床レベルで応用し得る薬剤はいまだ開発されていない。2~3の物質について好中球機能賦活の可能性を検討する目的で、マウスを用いて NBT 還元能を指標にみたところでは、Levamisole, OK 432, および Ubiquinon 8 (Q8) の投与にて NBT スコアの上昇がみられた。臨床例では Nocardia CWS 投与で NBT スコアの上昇がみられた。さらに各種物質によるマウスの感染防御実験、ヒト好中球の *in vitro* での殺菌能を検討した。これらの結果をも合わせ、感染防御機能の賦活療法の可能性について論及する。

特別発言

ステロイド投与と致死的感染症

前川 暢夫

京都大胸部研内科1

呼吸器内科の臨床において、諸種の原因疾患を有する宿主に難治感染症の成立する場合の多いことはいうまでもない。その治療は、したがって、Host-Parasite-Drug Relationship のなかで多角的に考えざるを得ないのであるが、主な病因と考えられる Parasite の薬剤感受性の検討や、それに立脚した適切な化学療法の効果を阻害するものとして、宿主の反応性の低下が大きく取りあげられなければならない。私どもは、天理病院呼吸器内科の協力を得て、宿主を修飾する要因の代表として副腎皮質ステロイドをとりあげ、原因不明の間質性肺炎・肺線維症、膠原病に伴う間質性肺炎あるいは肺癌等の原因疾患を有する患者で、治療または症状緩和の目的で長期間にわたって副腎皮質ステロイドを連続投与せざるを得なかったものについて剖検時の培養所見を中心に検討した。これらの致死的呼吸器感染症ともいべき症例から、剖検時分離培養によって証明されたものを見ると、菌交代や opportunistic infection によると考えられるものも多いので、broad spectrum の抗生物質を慢然と無方針に連用することへの反省を感ずるとともに、中心静脈を介する hyperalimentation, potentiator-therapy, γ -Globulin 製剤投与その他の具体的な宿主への援助の総合がこのような症例の延命に役立つものと考えている。