

第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会

第 29 回日本感染症学会東日本地方総会と共催

期 日 昭和 55 年 9 月 4, 5 日

会 場 岩手県民会館(盛岡市)

会 長 川名林治・木村 武

特別講演 I

アミノ配糖体抗生物質における最近の発展

梅 沢 純 夫

生物有機化学研究所, 慶応義塾大学

ストレプトマイシンの発見 (WAKSMAN, 1944) 以来今日までの約 35 年間に、化学構造が解明された天然アミノ配糖体抗生物質の総数は 100 種を超えるが、その合成化学の研究が軌道に乗ったのは近時十数年来のことである。演者の研究を中心として、アミノ配糖体抗生物質の合成の発展の経緯と、近い将来の展望について述べる。

1) 天然アミノ配糖体抗生物質の全合成

アミノ配糖体抗生物質の化学は、その全合成によって画期的に進展した。天然物を全合成することは有機化学上の興味ある分野であり、それは登山家が高い山があるから登る動機に似ている。山が高いほど登山家の興味をそそるように、天然物の化学構造が複雑であるほど、有機化学者は全合成に挑戦する意欲を燃やすのである。演者らは 1966 年パロマミンを全合成したが、これが天然アミノ配糖体抗生物質の全合成の嚆矢となった。その後、ネアミン、トレハロサミン、カナマイシン A, B および C、ブチロシン B、トブラマイシン、ジヒドロストレプトマイシン、ストレプトマイシン、ネオマイシン C などを全合成した。

ストレプトマイシンはその発見以来、その全合成が抗生物質および糖質化学分野における関心事であったが、演者らはこれを 1973 年夏に完成した。発見から実に 30 年を経たことは演者にとっても感慨無量であった。この全合成を発見者 WAKSMAN 博士に報告しようとしている矢先に、新聞紙上に同博士の世界が伝えられたことは残念であった。

2) 耐性菌に有効なアミノ配糖体の合成

上述のように全合成の研究は純学術的興味によるものであるが、他面、全合成の成果は天然物に似て非なるものをも合成を可能にし、これらの非天然合成物のなかに、天然物より性能の優れた物質、あるいは天然物も

たない特徴的性能をもつ物質を発見できる可能性を生むのである。アミノ配糖体抗生物質の全合成は幸いにしてこの可能性を実現し、耐性菌に有効な物質の合成に発展した。

演者らがカナマイシン類の全合成を完成した頃 (1968 年)、アミノ配糖体抗生物質に対する耐性菌の耐性機構の詳細が、微生物化学研究所、梅沢純夫博士らによって解明された (1967 年以降)。耐性菌が特異な酵素をつくり、これによってアミノ配糖体抗生物質分子の特定の水酸基をリン酸化あるいはアデニル化し、また特定のアミノ基をアセチル化して無効化することが明らかになった。この機構にもとづいて、演者らは耐性菌に有効であろうと推論される化学構造のアミノ配糖体の合成を試み、3'-デオキシカナマイシン A, 3'-O-メチルカナマイシン A などを全合成したところ、前者が耐性菌 (緑膿菌などを含む) および通常菌に顕著な抗菌力をもつことを発見した。この研究は前述の耐性機構の実証としても有意義であった。

次に、上述の全合成によるデオキシ化合物 (OH 基を H に変換した化合物) の製法は工程が複雑すぎるため工業的製法としては不適当であるので、さらに別法として天然アミノ配糖体抗生物質を原料にしてこれを目的のデオキシ誘導体に変換する方法を研究した。カナマイシン類、ジヒドロストレプトマイシン、ネオマイシン、リボスタマイシン、ブチロシン、リビドマイシン、その他の天然抗生物質から、化学工程を経てそれらのデオキシ誘導体多数を合成して、抗菌力試験その他の生物学的試験に供した。そのなかですでに、3', 4'-ジデオキシカナマイシン B が、シベカシンと称する一般名で耐性菌症に対する薬剤として使用されている。

他方、ブチロシンの化学構造がもう一つの有力な修飾法を示唆した。4-O-(α -アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン部を含む物質の 1-位アミノ基をアミノアシル化する方法である。この方法によってアミカシンがカナマイシン A から誘導され、耐性菌症に使用されることになった (ブリストル万有)。

3) 近い将来の展望

上述の 1-位アミノ基のアミノアシル化が合成上の困難な問題であったが、演者らは最近この位置特異的合成法を達成した。これによってデオキシ化と 1-位アミノアシル化両者を組合わせた方法の工業化が可能になり、抗耐性菌スペクトルをさらに拡張した製品の実用化が期待される。他方、最近、フォルチミシン群抗生物質が種々発見され、この群の修飾体の研究も進展しているので成果が期待される。

特別講演 II

抗生物質の濫用

——正しい使用法のために——

藤井良知

帝京大学小児科

抗生物質の濫用という言葉はすでに抗生物質時代の初期より使われてきたが、その理論と実際が今なお一致しないものの一つである。海外文献に見るその表現は種々あるが、整理してみよう。

wide spread use of antibiotics はある程度望ましい、許される概念であるが、行き過ぎると excessive use または over use, 過剰使用となる。これはまだ appropriate use に属する部分が主にあるが, indiscriminate use の表現になるとこれは濫用を意味し, inappropriate use または needless use が主となって批難がこめられた表現であろう。Misuse または abuse になるとこれは明らかな誤用であって、100% 間違った使用法となる。

しかし何が濫用であり、誤用であるかの判断は、各人の主観の入る余地が大きい。従って人為的な定義によって振り分けてみるにしても、真実はなかなか出てこないであろう。

しかし抗生物質は病原微生物が作用対象であるから、この面から見ると誤用の範疇は明らかとなる。すなわち (I) 宿主に病原微生物が存在しない時、あるいは (II) その抗生物質の作用対象を明らかに外れるウイルス、耐性菌などによる感染症に抗生物質を用いた時が該当するが、しかしここでも抗生物質による感染予防を別枠としないと、予防はすべて誤りとなり、また (II) にしても、ほとんど retrospective に言えることなので問題を複雑にするのである。

問題は、濫用であると意識した上でそのような使い方をするものはまずないであろうから、その意識がないために濫用が行なわれるともいえるのであって、この意識をうえつけること、あるいは教育効果が一つの対策として考えられるのである。

私が抗生物質の現状に批判を加えたのは古く昭和 29 年

であり、それ以後日本における抗生物質の消費量調査と、化学療法の進歩に伴う耐性菌発生、その他の諸問題を平行しながらしばしば論じてきた。25 年前に論じた趣旨は現在でもそのまま通用することが多いが、他面その対策には耐性菌に対する新抗生物質の開発以外、ほとんど進歩がみられなかった。現在の抗生物質の消費状況は、日本全体として見ても、また私が調べた臨床の範囲内でも、決して適正であるとは考えられない。すでに昭和 41 年の日本化学療法学会総会で述べたように、制御されない莫大な一般消費量が耐性菌のパターンを急速に変えて従来の抗生物質を無力とし、その対策としてより強力な新抗生物質を必要とし、これが医療費の増大にもつながっているのである。

濫用を批難するのは容易である。しかし私達は具体的に何ができるであろうか。帝京大学の入院・外来患者についてその過剰使用を調べてみても、制御できる部分のごく限定されている。私達は、現在の医療水準の現状をふまえて、許容できる限界を、入院・外来患者の具体例について検討した。

少なくとも誤用をなくすることが第 1 である。次に抗生物質使用の際は、その目的と対象菌を頭に描くことである。これで過剰使用にしても正当化に近づく。第 3 に、医師による差は大きいので、学生への教育ならびに卒後教育の必要性は大きい。

また抜本的には抗生物質白書を出し、かつ 10 年後、20 年後の感染症とその治療薬を予想した上で行政的な措置をとることが必要と思われる。

特別講演 III

Opportunistic pathogens の易感染性と複数菌感染の化学療法の基礎的評価

五島 瑛 智子

東邦大学医学部微生物学

opportunistic infection の原因は、寄生体そのものよりも、むしろ感染に対する抵抗力の低下した宿主側にあるとされている。なぜならば、この種の感染の原因菌は、健全な宿主では感染症とはならない菌種が多いからである。しかし opportunistic pathogen のうち、グラム陰性菌を例にとってみても、臨床における感染頻度、あるいは菌の検出頻度に違いのあることは明らかであり、菌種によってその予後にも重大な差があることも多くの臨床例に示されている。このことは、菌側の因子もまた無視できないことを示している。

従来、特定の病原性を示す菌種についての細菌学的知見は多く、検査法についても体系づけがされている。し

シンポジウム I

外科感染症における混合感染の意義

1) 外科領域より(呼吸器外科)

仲田 祐・藤村 重文

東北大学抗酸菌病研究所外科

手術創哆開、術後気管支瘻、膿胸などはほとんどみられなくなった。しかし重篤な術後肺合併症がいったん発生すると、術後管理に難渋することがしばしばある。

a) 肺は、気管を通して外気と接しており、一方気管内挿管、吸引の操作、また誤嚥などにより肺に炎症が発生しやすい。

b) 術前から肺炎、気管支炎が存在し、この感染性喀痰が貯留している。

c) 特に肺癌患者は老人が多く、免疫能が低下している。また咳嗽反射などが減少しており、喀痰が貯留しやすい。

d) 肺門処理操作により、特に肺内迷走神経枝が損傷され、咳嗽反射が阻害される。一方手術の機械的刺激により wet lung 様となり、喀痰の貯留、無気肺の発生につながる。

e) 気管内麻酔は、気管内分泌物の増加を来し、一方咳嗽反射も減弱する。

f) 手術体位が健康側を下にした側臥位をとることが多いので、喀痰を対側肺に吸引することが多い。

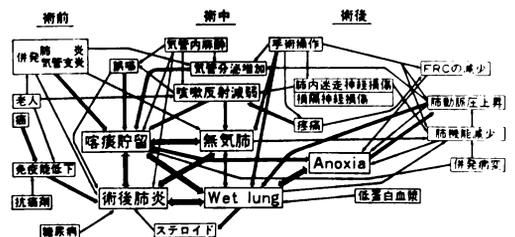
g) 手術による肺血管床の減少、あるいは Anoxia は肺動脈圧の上昇につながり、これは肺水分貯留 (wet lung) へ進展する。

h) 術後手術創痛のため、FRC の低い、浅い、速い呼吸を行なうため、Small air way の閉塞を来し、一方咳嗽を抑圧するので、喀痰の貯留、無気肺に進展しやすい (Fig. 1)。

以上、肺の構造上の特色により、容易に混合感染が発生しやすいわけである。

昭和 50 年 1 月～54 年 6 月に肺切除を行なったもの

Fig. 1 術後肺合併症発生機序



かし非病原性、あるいは弱毒菌として扱われてきた opportunistic pathogen は、常在菌叢を構成する菌種であったり、または生活環境に分布している菌種であって、詳細な知見は得られていない菌種が多い。

病原細菌学からみれば、全く華々しさのない、少なくとも近年までは無名にひとしかった菌種の臨床検出例の増加に比べ、細菌学的知見が乏しいため、この種の菌の感染にかかわる基本的性状、とくに生態学的性状を主にした検討を行なってきた。

今回、はからずも会長川名林治教授より講演の機会を頂戴した。まだ不十分ではあるが、これまでに検討したグラム陰性桿菌を主とした実験成績が、菌の易感性、複数菌感染の化学療法などを考察する一助ともなれば幸いである。

1. 易感性に関する因子

ヒトに感染、発症を起こしやすい条件として、次の各項につき、菌種による特徴を検討し、その成績を紹介した。

- 1) 増殖温度による増殖度、増殖速度、増殖温度域
- 2) ヒト血清による殺菌作用の影響
- 3) ヒト白血球の食菌作用の影響
- 4) 宿主に有害な菌の産生物質(毒素、酵素など)
- 5) 化学療法剤感受性と消毒薬抵抗性
- 6) 正常マウスと実験的白血球減少症マウスにおける virulence の差(感染菌に対するマウスの感受性の差)

2. 複数菌の存在下における菌種優位性

ヒトの常在菌叢を構成する菌種間にも、環境由来の菌種にも、同時に存在した場合に菌種による増殖優位性が一定の傾向で認められる。

- 1) *in vitro* における各菌種の組み合わせによる混合培養成績
- 2) *in vivo* ではマウス混合感染時の血中菌数の追究成績

3. 複数菌存在下での抗菌薬による菌交代と投与法の考察

- 1) *in vitro* における菌交代現象
- 2) *in vivo* マウス感染実験における抗菌薬投与による菌交代症の成績から投与法を考察した。

4. 複数菌感染実験における抗菌薬の評価

単独菌感染実験により抗菌薬の効果を評価する場合の実験条件設定は、最近数年間にほぼ体系づけがとどってきたが、複数菌感染については未完成である。2～3の実験例をあげ、単独感染時と複数菌感染時の抗菌作用の差を提示した。

うち、術前の肺機能検査、術前、術後経時的に少なくとも毎日の胸部レ線撮影を行なった367例を対象とし、術後、術前にみられなかった異常陰影を3日以上にわたって示したものを術後肺合併症とした。肺合併症は肺化膿症が最も多く46%、肺癌で31.7%、平均25.6%と高率であった。

肺合併症を一応分類してみると、無気肺は術側25例(6.8%)、対側20例(5.4%)、肺炎は術側21例(5.7%)、対側31例(8.4%)、wet lungは1例(0.2%)にみられた。またこの合併症は、肺機能低下例に多発の傾向がみられた。

喀痰細菌検査では、術後グラム陰性桿菌および真菌が検出される率が増大した。

集中的治療を必要とした術後肺炎は22例で、4例が1カ月前後で死亡した。グラム陰性桿菌が起炎菌と考えられた(Fig. 2)。

気管チューブを挿入し、喀痰を採取しても必ずしも起炎菌が培養されるとはかぎらず、早期に起炎菌の推定を誤ったこと、および呼吸不全対策を誤ったことが死亡につながったと考えている。

対策としては、予防が最も大切で、術前に肺内に存在する慢性炎症に対し適正なる化学療法を行ない、体位変換による喀痰の排出に心がけ、一方深い遅い呼吸を訓練しておくことが肝要である。

手術にあたっては、術後肺合併症発生の疑いがもたれ

る患者に対しては、顔面位で開胸し、まず術側主気管支を気管支鉗子で閉鎖して対側肺への喀痰吸引を防止する。後に、側臥位として手術をつづける(抗研式回転手術台)。

術後は、少なくとも毎日、疑わしき時は何時でも胸部レ線撮影を行ない、喀痰の貯留に対しては徹底的に吸引することが大切で、気管支ファイバースコープによる吸引を常に考慮しておかねばならない。頻回に気管支内より吸引した喀痰中の菌の感受性を調べ、これ以外にも混合感染があることを考慮し、予防処置を講ずることが肝要である。

文 献

- 1) 仲田 祐, 他: 手術後早期に発来する肺合併症, および偶発症とその対策. 外科, 35: 159, 1973
 - 2) 藤村重文, 仲田 祐: 手術と抗生物質の処方—術後肺合併症—臨床外科, 34: 1377, 1979
 - 3) KIRSH, M. M., et al.: Complications of pulmonary resection. Ann. Thorac. Surg., 20: 215 1975
- 2) 泌尿器科領域における手術後尿路感染

大 堀 勉

岩手医科大学泌尿器科

泌尿器科領域における各種手術のうち、過去5年間(1975~1979)に行なった腎摘除術と前立腺肥大症に対す

Fig. 2 胸部手術と術後肺炎

症 例	病 名	手 術	喀 痰 細 菌	使 用 薬 剤	予 後
1 T.O.. 68才男	右 肺 癌	右下葉切除	Serratia	CBPC, LCM, CP	生
2 K.H.. 57才女	左 肺 癌	左上葉切除	Kleb. pn., Candida	CEZ, LCM	"
3 K.A.. 54才男	右 肺 癌	右上葉切除	Serratia, Strept. hem.	CET, SM	"
4 Y.E.. 62才男	右 肺 癌	右上葉切除	Kleb. pn., Candida	CBPC, LCM	"
5 S.G.. 62才男	右 肺 癌	左肺全切除	Kleb. pn., Candida	CBPC, LCM, DKB	"
6 S.E.. 75才男	右 肺 癌	右上葉切除	Hemoph. infl., Neisseria	CEZ, DKB	"
7 S.O.. 63才男	左 肺 癌	左下葉切除	Kleb. pn., Strept. hem Candida	CBPC, DKB	"
8 T.T.. 49才女	良性縦隔腫	剔 出	Diplo. pn. Candida	CBPC	"
9 G.M.. 67才男	右 肺 癌	右下葉切除	Serratia, Candida	CET, LCM	死
10 S.F.. 36才男	右 肺 囊 胞	右下葉切除	Kleb. pn., Strept. hem.	CBPC	生
11 T.S.. 59才男	右 肺 癌	右上葉切除	Kleb. pn., Strept. hem.	CBPC, CET, DKB	"
12 S.F.. 71才男	右 肺 癌	試 開 胸	Kleb. pn., Neisseria, Candida	CBPC, DKB	死
13 Y.M.. 51才男	右 肺 癌	右上葉切除	Strept. hem., Neisseria, Candida	CBPC, DKB	生
14 C.E.. 54才男	右 全 膈 胸	右肺全切除	Strept. hem., Neisseria, Candida	SBPC, GM	"
15 Y.S.. 68才男	右 肺 癌	試 開 胸	Strept. hem., Candida	CEZ, DKB	死
16 M.A.. 64才女	右 肺 癌	右上中葉切除	Kleb. pn.	CBPC, GM	生
17 S.I.. 58才男	右アスベルギルス	右下葉切除	Strept. hem., Neisseria	TC, LCM	"
18 I.S.. 71才男	右 肺 癌	右中葉切除	Kleb. pn., Strept. α hem., Candida	CBPC, LCM, CEZ, DKB	"
19 T.S.. 43才男	右 巨 大 プラ	プラ切除	Strept. α hem., Neisseria	CEZ, LCM	"
20 H.K.. 78才男	右 肺 癌	右肺全切除	Pseud. aerug.	CBPC, DKB	死
21 T.T.. 74才男	右 肺 癌	右上葉切除	E. coli, Serratia, Candida	CET, GM, DKB	生
22 K.O.. 80才男	右 肺 癌	右肺全切除	Kleb. pn., Pseud. aerug., Candida	CET, AMK	生

被膜下摘除術の2種の手術について、その術前・術後の尿路感染、とくに混合感染の実態を調査した。

尿検査は、術前は7日以内、術後は10日前後に行なったものを対象とした。なお、2種以上の菌が検出されたものを混合感染と呼ぶことにした。

腎摘除術：86症例の年齢は、30歳から50歳までの合計が49例、61%を占め、0歳から80歳以上まで各年齢層に分布し、平均年齢は45.8歳であった。性別は男50例(58%)、女36例(42%)であった。86症例の原疾患は、腎・尿管腫瘍が36例(41.8%)で最も多く、形成不全11例(12.7%)、水腎症10例(11.6%)、腎結石9例(10.5%)、腎結核9例(10.5%)、腎嚢腫3例(3.5%)、腎血管性高血圧3例(3.5%)などであった。

術前における尿路感染は19例(22%)に認められ、そのうち混合感染は3例(15.8%)に認められた。術後では18例(21%)に認められ、そのうち混合感染は8例(44%)と増加した。また、術前感染を認めた19例のうち、術後陰性になったものが14例あり、逆に術前陰性であったもののうち、術後に感染を認めたものが13例あった。

術前の検出菌は *E. coli* 8例(42%)、*Pseudomonas* 5例(26%)、*Serratia* 4例(21%)と、*Citrobacter*、*Enterococcus*、*Staphylococcus*、*Corynebacterium*、真菌がそれぞれ1例であった。

術後は、*Pseudomonas* 2例(11%)、*E. coli* 2例(11%)と減少し、*Serratia* 9例(50%)、*Citrobacter* 5例(27.7%)と増加、また術前に検出されなかった *Acinetobacter* (3例、16.6%)、*Proteus* (2例、11%)、*Klebsiella* (3例、16.6%) が術後に検出された (Table 1)。

Table 1 腎摘症例(術前・術後における検出菌)

	術前 (19例)	術後 (18例)
<i>Serratia</i>	4 (21%)	9 (50%)
<i>Pseudomonas</i>	5 (26%)	2 (11%)
<i>E. coli</i>	8 (42%)	2 (11%)
<i>Acinetobacter</i>		3 (16.6%)
<i>Proteus</i>		2 (11%)
<i>Klebsiella</i>		3 (16.6%)
<i>Citrobacter</i>	1	5 (27.7%)
<i>Enterococcus</i>	1	1
<i>Staphylo. epi.</i>	1	
<i>Candida</i>		1
<i>Corynebacterium</i>	1	
真菌	1	

術前の混合感染は3例で、いずれも *Serratia* が共存した。術後の混合感染は8例と増加し、*Citrobacter* の共存が増加(6例)し、新たに *Klebsiella*、*Proteus* の共存が出現し、3種混合も認められた (Table 2)。

前立腺被膜下摘除術：前立腺肥大症に対する被膜下摘除術97症例の年齢は、すべて50歳以上で、60歳代、70歳代の合計が83例(86%)で大部分を占め、平均年齢は70.9歳であった。

術前留置カテーテルをおいた56例中、感染を認めたもの30例(53.5%)、そのうち混合感染は10例(33%)であった。留置カテーテルをおかない41例中、感染を認めたもの12例(29%)、そのうち混合感染は5例(41.7%)であった (Table 3)。

術前の菌種は、単独感染27例中、*Serratia* が10例(37%)、*Enterococcus* 8例(29.6%)と多く、混合感染15例中、*Proteus* 60%、*Serratia* 53.3%、*Pseudo-*

Table 2 腎摘症例(術前・術後における混合感染の菌種と組み合わせ)

術 前	術 後
<i>Serratia</i> + <i>Pseudomonas</i> (2例)	<i>Proteus</i> + <i>Citrobacter</i> (2例)
<i>Serratia</i> + <i>Citrobacter</i> (1例)	<i>Serratia</i> + <i>Citrobacter</i> (2例)
	<i>Klebsiella</i> + <i>Citrobacter</i> + <i>Pseudomonas</i> (1例)
	<i>Klebsiella</i> + <i>Enterococcus</i> + <i>Candida</i> (1例)
	<i>Klebsiella</i> + <i>E. coli</i> (1例)

Table 3 前立腺摘除症例(術前・留置カテーテル有無別の尿路感染)

	留置カテ ⊕		留置カテ ⊖	
	菌 +	菌 -	菌 +	菌 -
1975	2	3	2	6
76	4	4	2	3
77	6	7	3	3
78	8	4	2	8
79	10	8	3	9
計	30 (53.5%)	26	12 (29%)	29
	↓ 単独感染…20例 混合感染…10例		↓ 単独感染…7例 混合感染…5例	
	2種混合 5例		2種混合 2例	
	3種混合 2例		3種混合 1例	
	4種混合 2例		4種混合 1例	
	5種混合 1例		5種混合 1例	

Table 4 前立腺摘除症例 (術前・尿路感染の菌種)
(単独・混合感染別)

	単独 (27 例)	混合 (15 例)
<i>Serratia</i>	10 (37%)	8 (53.3%)
<i>Enterococcus</i>	8 (29.6%)	3 (20%)
<i>Staphylococcus</i>	3 (11%)	1 (6.6%)
<i>E. coli</i>	1	3 (20%)
<i>Proteus</i>	1	9 (60%)
<i>Pseudomonas</i>	1	8 (53.3%)
<i>Enterobacter</i>	1	4 (26.6%)
<i>Klebsiella</i>	1	1 (6.6%)
<i>Alcaligenes</i>	1	0
<i>Citrobacter</i>	0	5 (33.3%)
<i>Acinetobacter</i>	0	2 (13.3%)
<i>Hafnia</i>	0	1 (6.6%)

Table 5 前立腺摘除症例 (術前・尿路感染の菌種)
(留置カテーテル有無別)

	留置カテーテル	
	無 (12 例)	有 (30 例)
<i>Serratia</i>	6 (50%)	12 (40%)
<i>Proteus</i>	4 (33%)	6 (20%)
<i>Pseudomonas</i>	3 (25%)	6 (20%)
<i>Citrobacter</i>	2 (16.6%)	3 (10%)
<i>Enterobacter</i>	2 (16.6%)	3 (10%)
<i>Staphylococcus</i>	2 (16.6%)	2 (6.6%)
<i>Enterococcus</i>	2 (16.6%)	9 (30%)
<i>E. coli</i>	1	3 (10%)
<i>Klebsiella</i>		2 (6.6%)
<i>Acinetobacter</i>		2 (6.6%)
<i>Alcaligenes</i>		1
<i>Hafnia</i>		1

Table 6 前立腺摘除症例 (術後尿路感染症例数)

	尿路感染症例数	%	尿路感染症例中の 混合感染症例数	%
1975	12/12	100	9/12	75
76	11/11	100	6/11	55
77	19/19	100	8/19	42
78	16/16	100	7/16	43
79	27/29	93	15/27	56
計	85/87	98	45/85	53

2 種混合, 31 例, 3 種混合, 12 例, 4 種混合, 2 例

monas 53.3%, *Citrobacter* 33.3%, *Enterobacter* 26.6% などが多かった (Table 4)。これを留置カテーテルの有無別にみると, 有る方に菌種の増加を認めた (Table 5)。

Table 7 前立腺摘除症例 (術後尿路感染の菌種)

菌名	単独感染(40例)	混合感染(45例)
<i>Serratia</i>	32 (80%)	27 (60%)
<i>E. coli</i>	2 (5%)	8 (18%)
<i>Enterobacter</i>	2 (5%)	5 (11%)
<i>Acinetobacter</i>	2 (5%)	3 (7%)
<i>Proteus</i>	1	18 (40%)
<i>Klebsiella</i>	1	4 (9%)
<i>Citrobacter</i>		15 (33%)
<i>Pseudomonas</i>		15 (33%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1
<i>Enterococcus</i>		1
<i>Flavobacterium</i>		3 (7%)
<i>Candida</i>		1
その他		5

手術後は全例に留置カテーテルをおき, その留置期間には多くは 1 週間前後で, 最短 3 日, 最長 3 週であった。術後は 87 例中 85 例に菌が検出され, そのうち混合感染は 45 例 (53%) であった (Table 6)。

術後の検出菌種は, 単独感染 40 例中, *Serratia* が 32 例 (80%) で, *E. coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* がそれぞれ 2 例 (5%) であった。混合感染 45 例中, *Serratia* 27 例 (60%), *Proteus* 18 例 (40%), *Citrobacter*, *Pseudomonas* がそれぞれ 15 例 (33.3%) *E. coli* 8 例 (18%), *Enterobacter* 5 例 (11%), *Klebsiella* 4 例 (9%), *Acinetobacter*, *Flavobacterium* がそれぞれ 3 例 (7%) であった (Table 7)。

3) 耳鼻咽喉科領域の混合感染

——慢性中耳炎を中心に——

河村正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域では常在菌が多数存在している場所が多く, 感染症の原因菌の決定, ことにそれが混合感染であると決定することが困難な場合が少なくない。そこで今回は, 通常無菌であると考えられている中耳の代表的な感染症である中耳炎のみを対象とした。

急性中耳炎の場合は大部分が単独感染であり, 混合感染はほとんどないが, 慢性中耳炎の場合にはまったく異なってくる。すなわち集計した 607 例のうち約 38% のみが単独感染で, 残りの 62% (2 菌種混合感染が 44%, 3 菌種混合感染が 12%, 4 菌種以上の混合感染が 6%) が混合感染である。慢性中耳炎の型によりこの割合は異なっており, 中心性穿孔では混合感染が 57% に対し,

Fig. 1 2菌種混合感染例の菌の主な組合わせ

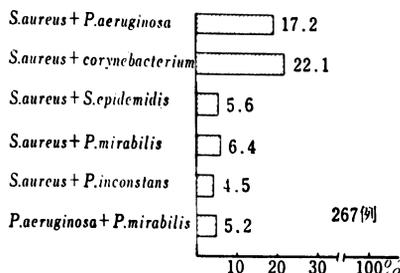
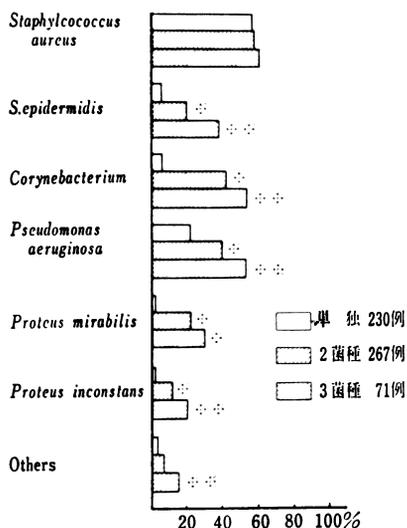


Fig. 2 症例別にみた菌の検出頻度



上鼓室化膿症では 82% で統計学的にも明らかな差を認めた。上鼓室化膿症は中心性穿孔よりも穿孔が通常小さく、したがって外界との交通が少なく、しかも仮性真珠腫などを伴っていることが多い。このような解剖学的、あるいは病態の違いが、混合感染の頻度に関係しているものと考えられる。

混合感染の場合の菌の組合わせは多種多様であるが、2菌種混合感染例の菌の主な組合わせとその頻度を Fig. 1 に示した。最も多かったのは黄色ブドウ球菌と *Corynebacterium* との組合わせで、次いで黄色ブドウ球菌と緑膿菌との組合わせで、この2つの組合わせが他の組合わせよりも群を抜いて多い。さらに頻度が比較的多い組合わせには黄色ブドウ球菌との混合感染が多いことがわかる。このことは、混合感染における黄色ブドウ球菌の検出頻度と関係していると考えられる。

Fig. 2 は症例別にみた菌の検出頻度を、単独感染、2菌種混合感染、3菌種混合感染に分けて集計したものである。黄色ブドウ球菌の頻度は単独感染の場合でも、混

合感染の場合でも最も多いのであるが、他の菌と違って、検出頻度はほとんど増加しないことが特徴と考えられる。これに対して他の菌は混合感染で頻度が明らかに増加している。図中の※印が一つの場合は、単独感染よりも統計学的に5%以下の危険率で有意の差があることを示し、※印が2個の場合は、単独感染にも、2菌種混合感染にも有意の差のあることを示している。緑膿菌、*Corynebacterium*、表皮ブドウ球菌、*Proteus inconstans* は、単独感染から2菌種混合感染へ、さらに3菌種混合感染へと、検出される例の頻度は増加している。これらに対し *Proteus mirabilis* は、単独感染から混合感染へと検出頻度は増加するが、2菌種混合感染と3菌種混合感染との差はなかった。それ以外の菌は、3菌種混合感染になってはじめて増加が認められる。

このようなことから、混合感染における黄色ブドウ球菌は、他の菌とその感染形式が異なるのではないかと考察した。単独感染では、1菌種混合感染へ、さらに2菌種混合感染へ……と仮定した場合、黄色ブドウ球菌が存在しているところへは、他の菌はつぎつぎと侵入してくるが、他の菌が存在しているところへは、黄色ブドウ球菌は侵入しにくいのではないだろうか。一方、急性感染症ではこの逆で、肺炎球菌、インフルエンザ菌、レンサ球菌が急性中耳炎の初期には多いのに、治療が長びいた例では黄色ブドウ球菌が多くなることから、これらの急性感染を起こす菌に黄色ブドウ球菌が交代すると想像される。急性炎症のときの黄色ブドウ球菌の態度と、慢性炎症のときの弱毒菌に対する黄色ブドウ球菌の態度とは、まったく異なっているように考えられる。これらについては、今後さらに研究してゆくつもりである。

4) 眼科領域より

葉田野 博

いわき市立常磐病院眼科

眼感染症における混合感染を検討するため、1980年1月より7月まで、いわき市立常磐病院眼科を訪れた細菌性結膜炎患者の結膜のうより分離した菌を対象とし検討した結果、次の結果を得た。

1. 対象とした細菌性結膜炎 233 例中、単数菌であったものが 182 例 (78%)、2種類以上の複数菌が検出された例は 51 例 (21.8%) であった。

Table 1 急性結膜炎より分離された菌の頻度

種類	頻度 (%)
1 種類	182 例 (78 %)
2 種類	40 例 (17.1%)
3 種類	11 例 (4.7%)

Table 2 2種類の菌の組合わせ

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epid.</i>	<i>Haemo.</i>	<i>D. pneum.</i>	<i>Entero.</i>	<i>Acineto.</i>
<i>S. aureus</i>						
<i>S. epidermidis</i>	1					
<i>Streptococcus</i>		2	1	1		1
<i>Haemophilus</i>			1		1	
<i>D. pneumoniae</i>					1	
GPC	2					
<i>Enterobacter</i>	1					
<i>Acinetobacter</i>		2			12	
<i>Pr. aeruginosa</i>	3	4	1		2	1

Table 3 3種類の菌の組合わせ

	<i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacter</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>Haemophilus</i> <i>S. epidermidis</i>	
<i>Haemo.</i>	2			
<i>S. epid.</i>	3			
<i>D. pneum.</i>	1			<i>Acinetobacter</i> <i>Streptococcus</i> GPC
<i>Enterob.</i>		1	1	
<i>S. aureus</i>		1	1	
<i>Strepto.</i>				

Table 4 3濃度ディスク法による分離菌に対する有効頻度(%)

抗生物質 菌種	濃度			
	GM	EM	CP	CL
<i>Enterobacter</i>	100	34.7	100	100
<i>Acinetobacter</i>	100	75	100	88.8
<i>S. aureus</i>	100	60	100	0
<i>S. epidermidis</i>	100	72.7	100	20
<i>P. aeruginosa</i>	100	10	57.1	90

2. 2種類の菌が検出された菌群の組合わせは *Enterobacter* と *Acinetobacter* との組合わせが一番多く認められた。次いで *Ps. aeruginosa* と *S. epidermidis* が多く認められた。

3. 3種類の菌が検出された菌群の組合わせは、*Acinetobacter*, *Enterobacter*, *S. epidermidis* の組合わせが一番多く認められた。

4. 混合感染には、その起炎菌として *Enterobacter*, *Acinetobacter* が多く認められ、また *Ps. aeruginosa* も比較的多く、細菌性結膜炎の起炎菌が年々変化していることが示唆された。

5. これらの細菌性結膜炎に使用した GM, EM+CL, CP+CL の3種の点眼薬の効果を見るため、GM, EM, CP, CL の4種の抗生物質に対する複数菌として

検出された *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Ps. aeruginosa* の感受性試験を三濃度ディスク法により行なった。その成績中、Ⅲ, Ⅱと評価されたものの頻度をみると GM が一番有効であった。

6. EM+CL 点眼薬が、*S. epidermidis* が分離される混合感染症に対し治療期間が延長されたが、他の GM, CP+CL 点眼薬の使用ではおおよそ2週以内に治癒した。

7. 混合感染に対する治療は、起炎菌が多種かどうかより、各菌の抗生剤の感受性いかんにより影響されることが知られた。

5) 産婦人科領域より

松田 静治

順天堂大学産婦人科

近年 Endogenous infection, opportunistic infection の増加傾向など感染症の様相に変化がみられているが、産婦人科領域の感染症でも弱毒菌によるものが多く、加えて各種病原より2種以上の菌種が同時に分離される頻度が増加している。この場合、グラム陽性菌とグラム陰性桿菌のような好気性菌同士のものに比べ、最近は嫌気性菌の検査技術が進歩し、嫌気性菌と好気性菌との混合感染が高い割合を占めており、両者の Synergism が注目

されている。すでに常在菌叢の主要なものとされる嫌気性菌の役割については指適されているが、本菌は術後感染を中心に分離率は確かに向上しており、かつ好気性菌と混在した型で分離されることが多いため、既往の化学療法とも関連して病原的意義の追究上問題があり、したがって両者の混合感染では、それぞれの分離菌が感染症の原因、病態にどのような意義を有するか、どちらが主役かなど不明の点が多く、複数菌の分離すなわち混合感染と直ちにいいきれない面が多い。今回、子宮内感染、骨盤内膿瘍を代表に下記のような成績を得た。

1) 過去 10 年間骨盤内感染症での嫌気性菌の分離率は 40% を超え、多くは好気性菌との混合分離である。帝切後子宮内感染 (1975 年以降) では、初回検査時嫌気性菌と好気性菌との混合例は 36.9%、それぞれの単独例で複数菌を分離したものを併わせると約 73% が複数菌種からなる。骨盤内膿瘍では嫌気性菌と好気性菌の混合例は 36.4% で、それぞれの単独例は 48.5%、15.1% で複数菌種は約 67% にみられた。一方、対照の外生殖器膿瘍では両者の混合が 32.3% と若干低い結果が得られた。

2) 以上の骨盤内感染での分離菌種では、バクテロイデスが最も多く、好気性のグラム陰性桿菌とともに嫌気性球菌の分離の多いことも性器感染の特徴である。また好気性菌との共存関係は各疾患群で差は認められない。

3) 複数菌に対しては宿主の条件を考慮した起炎菌の判定が必要で、分離時の菌量の差、頻回の検査ならびに治療による菌種の変化、病巣に近い部位の菌叢との関係を参考にする必要はある。

4) 嫌気性、好気性菌の混合分離例では急性症状を起こす率が約 80% と高く、症状も強い傾向がみられ、分離菌も大腸菌+バクテロイデスの混在が最も多い。

5) 他医からの転送例、術後の難治例では菌分離前の化学療法の影響が重要な意味を持ち、バクテロイデスや大腸菌以外のグラム陰性桿菌の分離が高い。

6) 複数菌では病巣、部位によりいろいろな検出パターンがみられるが、結局骨盤内感染症では一応混合感染を疑って対処する必要があり、これをふまえた治療薬剤の選択が必要と思われる。

6) 外科領域より (腹部)

岩井重富
日本大学第三外科

1977 年から 1979 年にかけての、日本大学板橋病院外科系臨床分離菌についてみると、病棟での膿汁では単独感染が 26.9% にすぎず、この 3 年間で、479 検体中 350 検体 (73.1%) に 2 種以上の複数菌の検出を認めてい

る。

現在のところ混合感染の明確な定義はないが、一応 2 種以上の菌が検出されたものとする、この混合感染の内訳は、2 種混合は 25.5%、3 種混合も 25.9%、4 種混合 13.6% となっており、3 種以上の混合感染をまとめても全体の 47.5% を占めている。次に外来の膿汁検体についてみると、単独感染が 46.3%、混合感染が 53.7% となっている。病棟と比較して混合感染率は低い傾向を示しており、混合感染での病原性のある程度示唆しているように思われる。また外来での混合感染率は年代を追って増加の傾向が認められる。入院患者での胆汁における混合感染も膿汁とはほぼ同じく、271 検体中 193 検体 (71.2%) を占めている。

膿汁での検出菌種別での混合感染の比率をみると、好気性グラム陰性桿菌では 80~90% が混合感染であり、また嫌気性グラム陰性桿菌、主として *Bacteroides* sp. も 91.0% が混合感染として出現している。ブ菌では、coagulase 陽性菌が 51.2% と低く、coagulase 陰性菌では 70.9% が混合感染である。coagulase 陽性菌は外来において多く検出され、陰性菌は病棟で非常に多く出現している。なお *S. faecalis* は実に 97.6% が混合感染として認められている。次に胆汁では、*Serratia* sp. および *A. anitratum* を除くグラム陰性桿菌がすべて 80~100% の混合感染率であり、*Bacteroides* sp. も 100% が他菌との混合感染として出現している。*S. faecalis* も 98.3% を占めている。

次に具体的に臨床症例を例示すると、嫌気性グラム陰性桿菌、*Bacteroides fragilis* の単独感染例として次のような症例があった。24 歳男性、14 カ月前に壊疽性虫垂炎にて虫垂切除術を受けており、その 7 カ月後に回盲部膿瘍でドレナージ手術を受けている。今回も 2 度目の手術後 7 カ月目に右下腹部痛で来院、開腹手術で右側腸骨窩に膿瘍形成を認め、ドレナージ手術を行なっている。前回の膿瘍および今回の膿瘍から、ともに *Bacteroides fragilis* の単独検出を認めた。嫌気性菌での単独感染は、このように長い経過で症状の出現するものが多いようである。

次に *Bacteroides* sp. と他菌の混合感染症例を例示すると、63 歳男性、回盲部癌のため、イレウス状態で入院、開腹手術では、切除不能のため、腸管バイパス手術 (回腸横行結腸吻合) を行なった。術後、後腹膜への癌浸潤から感染が拡大し、右側大腿部に発赤腫脹を認めるようになり、各種の化学療法にも抗し、ついに一夜にして、ガス壊疽様症状を呈した。レ線所見でも右大腿から下腿にかけて多量のガス像を認めた。大腿部切開創より悪臭あるガスとともに膿汁を採取し得たが、この膿汁が

ら *B. fragilis*, *B. distasonis*, *Peptococcus* の嫌気性菌とともに, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. morganii* および *S. faecalis* の検出を得た。実に 8 種類の多種混合感染であった。

次に嫌気性菌に焦点をあてて, 混合感染の検索を試みた。嫌気性菌の検出率は, 1977 年では 12.2%, 1978 年では 29.9%, 1979 年では 39.7% と増加の傾向にあり, 他菌との混合感染率も, 1977 年 77.8%, 1978 年 88.6%, 1979 年 97.2% と常に増加している。外来検体についても, 嫌気性菌の検出率は増加の傾向が強く, この 3 カ年間で 31.3% の検出率となっている。しかし, ここでの混合感染の比率は 66.7% と, 入院症例に比較して低い数値を示している。

また胆汁についてみると, 嫌気性菌の検出されたものの 95.0% が混合感染であった。

当病院では, 中検からの, 分離菌の菌数に対する表示法として, 卍, 卅, 十, および“少数”という表現がなされており, 検出菌種ごとの菌数について集計を行なってみた。膿汁では, *P. aeruginosa* は 46.6% が 卍, *C. freundii* は 44.4% が 卍, *Bacteroides* sp. では 53.8% が 卍の表示であり, coagulase 陽性ブ菌も 卍が 44.2% であった。以上の菌種は多数菌検出派といえよう。これに対して, *Proteus* sp. では 44.6% が“少数”の表示, coagulase 陰性ブ菌では 57.0% が“少数”であって, 少数派と分けることができる。これを混合感染の場合でみると, *P. aeruginosa*, *C. freundii*, *Bacteroides* sp. などが多数派に属し, *E. coli*, *E. cloaca*, *Proteus* sp. coagulase 陽性および陰性ブ菌, また真菌などが少数派に属する。これに対し, 単独感染では, *E. coli*, *P. aeruginosa*, coagulase 陽性ブ菌が多数派となり, coagulase 陰性ブ菌は依然として少数派に属している。

胆汁では, グラム陰性桿菌のほとんどが多数派に属し, *Bacteroides* sp., *S. faecalis* なども多数派であり, 胆道感染での重篤性もこのようなことより推測される。このような所見は混合感染の場合でも同じであり, また単独感染においても, 症例数はあまり多くないが, 多数菌として出現する場合が多い。

以上のように, 混合感染において, 各個の菌の菌数ごどの程度病原性に影響をあたえるかは, 今後検討の余地のあるところであるが, 少なくとも, 菌数でみるかぎり, *P. aeruginosa*, *C. freundii*, *Bacteroides* sp. などが多数派に属し, *E. coli*, *K. pneumoniae* などは中間派であり, *E. cloaca*, *Proteus* sp. coagulase 陽性および陰性ブ菌, その他真菌などは少数派に属するといえる。

なお, 抄録において言及した抗生物質の細菌の共生共存に対する影響, および好気性菌の嫌気条件下での薬剤

感受性などの問題については, 一般演題において発表する機会を得たので, 当シンポジウムにおいては割愛した。

7) 微生物学領域より

上野 一 恵

岐阜大学嫌気性菌実験施設

近年の感染症は多種類の細菌による polymicrobial infection が多い。私どもの研究所で最近 1 年間に外科領域の材料で雑菌迷入が考えられないものからの細菌分離率は, 嫌気性菌単独 3 例 (15%), 嫌気性菌 1 種と好気性菌 1 種の混合感染 8 例 (40%), 3 種混合感染 7 例 (35%), その内訳は, 嫌気性菌 1 種と好気性菌 2 種の組み合わせ 4 例, 嫌気性菌 2 種と好気性菌 1 種の組み合わせ 2 例, 嫌気性菌 3 種 1 例であった。また嫌気性菌 1 種と好気性菌 3 種の組み合わせ 1 例であった。これらの分離された細菌は, 嫌気性菌では *B. fragilis* 16 株, *B. thetaiotaomicron* 1 株, *B. asaccharolyticus* 2 株, *P. magnus* 4 株, *S. intermedius* 1 株, *S. morbillorum* 1 株であった。一方好気性菌では *E. coli* 8 株, *P. mirabilis* 4 株, *M. morganii* 2 株, *Ps. aeruginosa* 1 株, *S. epidermidis* 1 株, *St. faecalis* 3 株, *Streptococcus* sp. 3 株であった。

嫌気性菌の感染症を考えるに当たって, まず増殖が必要である。人の正常組織内では嫌気性菌は増殖するこ

Table 1 検出した嫌気性菌の組み合わせ

混合症例	症例数	検出菌の組み合わせ							
		嫌気性菌				好気性菌			
		1	2	3	4	1	2	3	4
1 種	3 (15%)	3							
2 種	8 (40%)	8				8			
3 種	7 (35%)	4	2	1		3	4		
4 種	2 (10%)	1		1		1			1

Table 2 外科系から検出した嫌気性菌

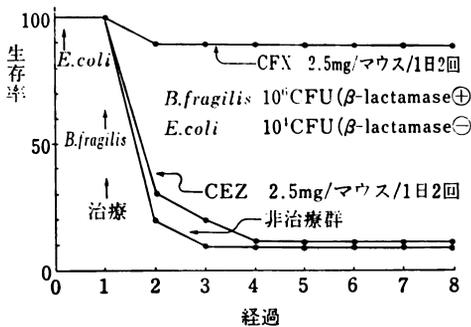
嫌気性菌	菌株数	好気性菌	菌株数
<i>B. fragilis</i>	16 株	<i>E. coli</i>	8 株
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	<i>P. mirabilis</i>	4
<i>B. asaccharolyticus</i>	2	<i>M. morganii</i>	2
<i>P. magnus</i>	4	<i>Ps. aeruginosa</i>	1
<i>S. intermedius</i>	1	<i>S. epidermidis</i>	1
<i>S. morbillorum</i>	1	<i>St. faecalis</i>	3
		<i>Streptococcus</i> sp.	3

Table 3 *B. fragilis* group の SOD, catalase と capsule

	<i>B. fragilis</i>	<i>B. distasonis</i>	<i>B. vulgatus</i>	<i>B. ovatus</i> <i>B. oio</i>
Capsule	+~卅	—	—~+	—~+
SOD* level	+~卅	+~卅	—	—~+
Catalase level	+~卅	+~卅	—	—~+

n=20

* SOD : Superoxide dismutase

Fig. 1 *B. fragilis*・*E. coli* の混合感染マウスにおける CFX と CEZ の治療効果, n=10

とができない。したがって *B. fragilis* などは少量の Catalase, Peroxidase, Superoxide dismutase を産生するが、感染症の原因菌となり得ない嫌気性菌は、これらの酵素を産生しない。

嫌気性菌が組織内で増殖するためには、局所、全身の血行障害、あるいは酸化還元電位の低下が必要である。それには壊死、挫滅創、木片、ケイ酸、カルシウム、好気性菌の感染が必要となる。

菌増殖後に感染症の主役に発展するためには、菌体の有する各種の Virulence factor が決定条件となる。混合感染による感染症の増悪は、複数のそれぞれ有する Virulence factor の協力を考えることができ、実験的に証明することができる。例えば *B. fragilis*, *E. coli*, *C. sporogens* の組み合わせでは感染症は著しく増加する。これは *E. coli* による局所の酸化還元電位の低下と、Hemolysin その他の Virulence factor と、*B. fragilis* の Capsule, Neuramidase, DNase, *C. sporogens* の Lipase, Gelatinase などの Virulence factor の相加によるものである。

一方、*B. fragilis*, *B. oralis*, *B. bivius*, *B. disiens*, *C. ramosum*, *C. clostridiiforme* は β -lactamase を産生する。 β -lactamase は培養条件により菌体外に遊離する。このことは、これらの菌と β -lactam 抗生剤に感性菌との混合感染は、感染症の直接の増強ではないが、抗生剤

の不活化現象により治療を困難にする。

以上の事実から、複数菌の感染は、感染症の成立および増悪に関与する場合と、治療に関与する場合があり、これらは単純に結論しうるものでなく、それぞれの症例により異なっている。

シンポジウム II

感染症の変貌とその対策

——とくに化学療法を中心に——

1) 臨床材料よりみた分離菌と感受性の変遷

小酒井 望

順天堂大学臨床病理

私は、臨床材料からの分離菌の種類の変遷と、主要病原細菌の抗菌薬感受性の推移を、順天堂医院中央臨床検査室の 20 年間の集計を中心に述べた。

血液、髄液、穿刺液、膿など無菌的に採取し得る材料からの検出菌は、好気性菌、嫌気性菌ともにグラム陽性球菌が減少し、陰性桿菌が増加しつつある。そして陰性桿菌も *Serratia*, *Enterobacter*, 緑膿菌などの非発酵菌, *Bacteroides* など、いわゆる opportunistic pathogen の増加が目立つ。これらの菌は、人体あるいは生活環境の常在菌で、常用抗菌薬の多くに耐性であることが特徴である。尿からの分離菌は、菌数が 10^5 /ml 以上についてみると、大腸菌は減少し、*Serratia*, 非発酵菌などが増加しつつある。喀痰、咽頭粘液については、原因菌がどれか決定しがたい場合が多いが、常在菌以外について集計すると、肺炎球菌、溶連菌などは減少し、腸内細菌、非発酵菌の増加が目立つ。

黄色ブドウ球菌では、CEPs, AGs 耐性株が増加しつつあり、肺炎球菌で PCs, CEPs 耐性株が出現した。腸球菌、インフルエンザ菌で ABPC 耐性株が急速に増加の傾向にある。大腸菌で ABPC 耐性株が急速に増加し、GM など AGs 耐性株も増加しつつある。*Serratia*, 緑膿菌でも AGs 耐性株が増加しつつある。緑膿菌を除く

非発酵菌は、菌属、菌種によって差があるが、一般に PCs, CEs, AGs に耐性である。しかし MINO には感性で、耐性株は少ない。*Bacteroides* は、PCs, CEPs に急速に耐性を獲得し、CLDM にも耐性株が増加しつつある。CP には耐性株は少ない。本菌属は従来の CEPs に比べると、CFX, CMZ にはかなり感性である。

2) 敗血症

島田 馨

東京都養育院附属病院内科

池本 秀雄

順天堂大学内科

敗血症の年齢別発生頻度の推移は Boston City Hospital の Finland らが報告しているが、サルファ剤が登場した頃の1935年は、敗血症患者は各年代層にほぼ均一に発生しているのに対し、セファロスポリン剤が臨床的に使用されるようになった1965年には、10歳以下の幼児と60歳以上の老年者に発生の山が認められている。敗血症は患者の年齢のみならず、起炎菌や予後も変貌してきている。1962年～1967年の順天堂大学における血液分離菌は、*Staph. aureus*, *Streptococcus viridans* で全体の6割以上を占めているが、次の1968年～1974年の7年間はグラム陽性球菌よりグラム陰性桿菌が優位となり、前の6年間には検出されなかった *Proteus*, 緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌なども出現してきている。1972年～1977年の養育院付属病院の敗血症351例の起炎菌もグラム陰性桿菌優位であることには変わりなく、経年的に *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* 属の一貫した増加が目立つ。

新しい種類の敗血症ともいえる *Serratia* 敗血症は、宿主が down-hill 状態にあり、感染症死する例や、感染自体は小康状態を得ても基礎疾患が悪化して死亡する例がほとんどで、terminal infection の色彩が強い。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌敗血症（緑膿菌以外）は、抗生物質、とくにセファロスポリン系薬剤投与中に発症する例が多く、*Acinetobacter* 敗血症はショックに陥って死亡する例が半数近くあり、予後不良であった。これに対し *Alcaligenes* 分離例はほとんどが一過性菌血症と考えられ、予後良好であった。

最近注目されるものに複数菌敗血症がある。1957年～1969年の順天堂大学の敗血症86例中6例が、1972年～1977年の養育院の敗血症351例中55例が複数菌敗血症であった。この養育院の複数菌敗血症をみると、好気性菌26例、好気性菌と嫌気性菌の混合26例、嫌気性菌1例、好気性菌と真菌1例、好気性菌、嫌気性菌と真

菌1例で、高率に嫌気性菌が関与しているのが目立つ。この複数菌敗血症の原因となった原発感染病巣は、腹部化膿性疾患23、褥瘡13、尿路感染13、その他6であり、複数菌敗血症の分離菌は、*E. coli* が1位で、*B. fragilis* が2位を占めている。この複数菌敗血症の増加は、血液培養技術の進歩に負う点が大きいと考えられる。

予後の推移をみると、1960年前後の順天堂大学ではグラム陰性桿菌分離例の約80%が死亡しているが、最近の養育院付属病院の成績では死亡率は30%台に低下し、治療成績は着実に向上している。この死亡率低下は、化学療法の進歩に加えて、ショックやDICの病態の解明と対策の進歩もあずかって力あるところである。グラム陽性球菌分離例の死亡率は、1960年前後は30%台であったが、1972年～1973年の養育院では10%台に低下した。しかしその後ふたたび死亡率が増加する傾向にあり、1976年～1977年では40%を超えている。この増加の理由は不明であるが、この傾向が今後続くか否かは注意する必要がある。

次に敗血症の最近の化学療法について述べると、近年セファロスポリン系薬剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌力の向上は目ざましいものがあるが、これが敗血症治療にどの程度反映されているかを検討する目的で、新薬シンポジウム資料から敗血症の治療成績を集計した。各薬剤群別ではCFX, CMZの有効率は14/20, CMD, CXM群では9/14, CPZ, CTM, CTX, CZX, 6059-S, SCE 1365のいわゆる第3世代セファロスポリン群では70/100であり、これに対し第1世代セファロスポリンであるCET, CERの養育院での敗血症に対する有効率は22/34で、各薬剤群間に有効率の有意差は認められない。現在の敗血症は感染に欠陥を有する宿主に好発するので、化学療法剤の効果が額面通り発揮されがたい場合が多々みられる。これらの障害を克服して、第3世代薬剤の強い抗菌力を治療面にいかに引き出すかは、臨床に課された大きな問題である。

抗生物質の投与方法の工夫は、この問題解決の一つの方向である。抗生物質の体内動態の研究が進み、血中濃度の推定が容易になったが、これとEAGLEらの実験を組合せた投与方法の考え方は広く普及してきている。実際に薬剤を使用する際に、one shot 静注か、点滴静注にするかは、薬剤の薬力学的性質と、患者へ与える負担・苦痛から決められるべき問題であるが、現在この点について明確な基準があるとはいえない。各種の文献から得られた抗生物質 one shot 静注時、点滴静注時の血中濃度の推移を比較検討すると、血中半減期の短いCET, CMDでは、仮りに一定時間維持すべき血中濃度を10mcg/mlとした場合、one shot 静注では維持時間は短く、有効

血中濃度を1～2時間持続しなければならぬとのEAGLEらの条件を満足させない。これに対し点滴を1～2時間持続すればこの条件を満足させ得る。半減期が0.75～0.9時間のCTXでも、10 mcg/ml程度の血中濃度維持が目標なら、点滴静注がone shot静注より優れている。しかしCTXをはじめとする第3世代薬剤は抗菌活性が強いので、より低い血中濃度を維持するだけで十分な場合も多く、かかる際には半減期の比較的短いCTXでも、one shot静注と点滴静注で有効血中濃度の維持時間の差は少なくなる。血中半減期が1時間を起えるCZX, 6059-S, Cefoperazoneでは、one shot静注でも点滴静注でも、ある濃度以下の血中濃度の維持時間にほとんど差はみられない。さらに最高血中濃度はone shot静注が点滴静注より高くなる。この最高血中濃度の高さが化学療法の有効性にどの程度の意味をもつかはなお不明であるが、少なくとも不利になるとは考えがたい。以上の点から、血中濃度の血中半減期が1時間～1時間半以上の抗生物質は、患者の苦痛も考えて、あえて点滴静注を行なう必要性はないと考える。

3) 髄膜炎の変貌と化学療法

小林 裕

神戸市立中央市民病院小児科

Boston City Hospitalの化膿性髄膜炎入院数をみると、1935年から1972年の間、入院1,000に対して1.04と2.13の間を上下し、年を追って減少する傾向はみられない。われわれの本邦小児についての集計では、全入院児数に対する本症の百分率は、昭和26年以降5年ごとに0.83, 0.84, 0.68, 0.45, 0.63, 0.66%で、昭和36年以降減少傾向はやはり認められず、平均では0.59%であった。本症は小児、とくに幼児に好発し、男子に多い疾患である。

本症の主要起炎菌は、新生児期はレンサ球菌と大腸菌、乳児期以後はインフルエンザ菌と肺炎球菌、成人では肺炎球菌とブドウ球菌で、髄膜炎による流行性脳脊髄膜炎は流行によって左右される。新生児、高齢者、compromised hostではその他種々の菌が原因となりうるが、なかでもある程度頻度があり、問題なのは腸内細菌群、緑膿菌、リステリア、フラボバクテリウムなどである。

最近の問題としては、外科手術に関連しておこる髄膜炎があげられよう。文献的にみると、髄液シャントの感染の起炎菌では表皮ブドウ球菌が約半数を占め、重要な役割を果たしているところに特徴がある。ついで黄色ブドウ球菌が多く、この両者で全体の3/4を占める。本邦

の報告では、グラム陰性桿菌の比率が高く、山田らは増加傾向を指摘しているが、院内感染で集中発生しているため、全般の趨勢を表すものかどうかは疑わしい。WEINSTEINらの肺炎球菌以外のグラム陽性球菌だけを扱った成績でも、シャント感染では表皮ブドウ球菌、それ以外の術後感染では他の球菌の方が多かった。その他の報告でも、シャント以外の術後感染ではグラム陰性桿菌が多く、シャント感染には明らかに特異性がある。なお、外傷後感染では肺炎球菌が有力菌である。山田らの全国調査によれば、耳性頭蓋内合併症起炎菌は、最近ではグラム陰性桿菌の方が多く、球菌中ではブドウ球菌の著明な増加が目立つ。

3カ月未満児髄膜炎起炎菌の年次的変遷をみると、1970年代に入ってレンサ球菌の著明な増加が目され、他の菌種は横這いと考えられる。レンサ球菌の分類水準には施設差が大きく、記載が区々であったが、そのうちβ-溶血性と考えられるものの年次的変遷をみると、増加しているのはB群およびA群以外と記載されたものだけであった。またβ-溶血性以外のレンサ球菌も横這いで、すなわちレンサ球菌全体の増加は、B群溶連菌の増加に由来すると考えられる。この成績から、本邦でも米国とほぼ同時にB群溶連菌の増加が始まったといえよう。それに対して、3カ月以後児ではインフルエンザ菌が1972年以降著明に増加しており、米国の成績と比べて、本邦では10年弱遅れている。

本邦の流行性脳脊髄膜炎の届出数は、昭和20年をピークに、以後急速に減少し、最近では年間30件前後にすぎない。この非常に稀になった理由は不明であるが、ともかく海外とは著しく異なっている。

次に、化学療法に関連しての重大な変化に耐性の問題がある。ampicillin耐性インフルエンザ菌は、米国では深刻な問題となっており、まずampicillinとchloramphenicolの併用で治療を開始し、検出菌の感受性をみてどちらかを残すという対策が日常化されているが、本邦でも昨年初めて確実に髄膜炎由来耐性株が発見された。今後増加すると思われる。ampicillin耐性大腸菌の増加は周知の通りであり、gentamicin耐性グラム陰性桿菌も無視できない。とくにampicillinは本症化学療法の支柱であったから、代わりとなりうる有力な抗菌剤を早急に検討する必要がある。

本症の化学療法では、有効液中濃度が必須で、適格抗菌剤の条件として、抗菌力が強く、副作用が少ないこととともに、髄液中移行の良いことがあげられる。われわれは黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎を用いて、各種抗菌剤の濃度曲線下面積(AUC)および $T_{1/2}$ の髄液血清比を指標として検討を重ねてきた。最近のβ-lactam剤を

penicillin G, ampicillin, cefazolin と比較すると、最高濃度による髄液血清比百分率は AUC でのそれと必ずしも平行せず、これらの指標をいかに評価するかは今後の問題であるが、総合的にみて 6059-S がもっともよく、次いで ampicillin, cefoperazone, cefotaxime, ceftizoxime, cefazolin の順かと思われる。

髄液中濃度が MIC の何倍以上あればよいかということについては、明確な成績はないが、一応 10~20 倍以上とし、得られる髄液中濃度を 5 $\mu\text{g/ml}$ 前後と仮定すると、MIC 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株には確実に有効と考えられる。そこで新薬シンポジウムの成績から、新 β -lactam 剤 5 種について MIC 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株の比率を抽出してみた。ブドウ球菌では、ceftizoxime が表皮ブドウ球菌を 23.8% 抑制するのが最高で、どの薬剤も有用性が乏しいと考えられる。肺炎球菌に対しては 6059-S 以外の薬剤、とくに cefotaxime, ceftizoxime は 100% 抑制し、インフルエンザ菌には 6059-S の 88.7% が最低で、すべて有用と考えられる。大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス・ミラビリスでは、cefoperazone を除いて抑制率が高く、インドール陽性プロテウスでは ceftizoxime (80.2%), 6059-S (80.3%) が優れていた。

もし 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の髄液中濃度が得られれば、MIC 1 $\mu\text{g/ml}$ までの菌株をカバーできると思われるので、1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で抑制される率を検討すると、6059-S はグラム陰性桿菌全部を 90% 以上、cefotaxime, ceftizoxime, SCE 1365 はインドール陽性プロテウスを除いてやはり 90% 以上、cefotaxime, ceftizoxime は肺炎球菌を全株抑制する。B 群溶連菌に対しては、cefotaxime が penicillin G につぐ抗菌力を示し、続いて ampicillin, ceftizoxime, cefoperazone, cefazolin の順で、6059-S はもっとも悪く、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークがあった。

以上の成績を総合すると、一般的な第 1 選択剤としては cefotaxime, ceftizoxime, グラム陰性桿菌であれば 6059-S が安定した力を発揮すると思われるが、これが人体にもあてはまるかどうかが問題である。

Cefotaxime 小児科領域研究会で集計した 13 例の成績では、起炎菌はインフルエンザ菌 3 例、パラインフルエンザ菌、肺炎球菌、大腸菌、表皮ブドウ球菌、 α -レンサ球菌各 1 例、不明 5 例で、1 回約 50 mg/kg を 1 日 3~6 回、one shot, 30 分または 1 時間点滴での静注が大部分であったが、13 例中 11 例が著効、有効であった。無効は表皮ブドウ球菌、 α -レンサ球菌の 2 症例で、いずれもシャント感染である。その他肺炎球菌の 1 例に subdural effusion がみられ、インフルエンザ菌の 1 例で発育障害を残したが、後者は治療開始の遅れた非常な重篤例で、本剤の効果不足のためではない。副作用とし

て、トランスアミネース値上昇、好酸球増多が 4 例にみられたが、一過性で、重篤なものはない。少数例ではあるが、これで本剤の有用性はほぼ立証されたと考えられる。BELOHRADSKY にも他剤無効の 14 例に使用し、治療 10 例、再発、水頭症各 1 例、死亡 2 例の成績を収めている。

本剤 50 mg/kg 静注後の髄液中濃度は、病日、測定時間その他種々の条件によるばらつきはあるが、急性期には 5 $\mu\text{g/ml}$ 前後の濃度は得られるものと考えられる。なお ampicillin 77 mg/kg 静注時、治療開始 6 日後の 1 例で静注 4 時間後 12.5 $\mu\text{g/ml}$ (15 日後 cefotaxime 50 mg/kg 静注 4 時間後 10.6 $\mu\text{g/ml}$)、4 日後の 1 例で静注 70 分後 5.8 $\mu\text{g/ml}$ (5 日後 cefotaxime 50 mg/kg 静注 60 分後では 8.1 $\mu\text{g/ml}$) であり、cefotaxime の移行は ampicillin に決して劣らないと思われた。ceftizoxime, 6059-S の症例も数例あり、いずれも有効で、十分な髄液中濃度が得られたが、小児科領域研究会がまだ終了していないので、具体的な数字の提示は差控える。これらの新 β -lactam 剤間の優劣決定には今後の検討が必要であるが、少なくとも耐性化によって生じた問題は、これでまったく解消したと考えられる。

しかし penicillin 耐性ブドウ球菌と緑膿菌の問題は依然未解決のままである。ブドウ球菌については最近 nafcillin が推奨され、vancomycin, rifampicin なども試用されているが、われわれには経験がない。緑膿菌にはアミノ配糖体の全身投与と脳室内注入に加えて、抗緑膿菌性 penicillin が併用されているが、主役であるアミノ配糖体の副作用が難点で、効果も十分とはいえないので、cefsulodin の可能性について検討してみた。

しかし、動物実験における AUC 髄液血清比百分率は 2 時間までで平均 4.44% と低く、残念ながら移行がよいとはいえない。1 臨床例において測定した髄液中濃度は、最高でも 1.01 $\mu\text{g/ml}$ にすぎなかった。ただこの症例は血中から緑膿菌が検出された未熟児の髄膜炎で、初めは化膿性と思っていたが、全経過から考えると無菌性の可能性もあるので、結論を得るためにはさらに急性期の化膿性髄膜炎での再検討が必要である。しかし動物実験の成績とあわせて考えると、あまり期待できそうではない。

最後に投与方法にふれたい。家兎で ampicillin 100 mg/kg の one shot および 1, 2 時間点滴静注時の AUC 髄液血清比百分率を比較すると、3 時間まででそれぞれ 11.1, 5.5, 3.5% で、one shot 静注がもっともすぐれていた。cefotaxime でも、one shot 5.62% に対して、1 時間点滴 3.57% で、この 2 剤は one shot またはごく短時間の点滴静注を行なうべきである。しかし他剤で蓄

積を示唆するような成績もあり、他の抗菌剤についてはなお検討を重ねる必要があるが、本症においては投与方法についても安易に考えるべきではない。

なお、嫌気性菌に対する metronidazole、真菌に対する miconazole の応用、自由生活性アメーバによる髄膜脳炎も最近の問題と思われるが、時間の関係もあり、経験もないので割愛した。

4) 呼吸器感染症の変貌と化学療法

谷 本 晋 一

虎の門病院呼吸器科

昭和 46 年から昭和 55 年まで 10 年間の呼吸器感染症における起炎菌の推移を、痰中細菌について検討すると、*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* が増加し、とくに従来はほとんど検出をみなかった同定困難または緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の増加が目立つ。反面 *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella aerogenes* が減少している。

院内発症肺炎や末期肺炎を除いた初回入院の肺炎 176 例の起炎微生物は、細菌 25.6%、マイコプラズマ 9.7%、ウイルス 5.1%、起炎微生物不明 54.0% である。細菌性肺炎 45 例の内訳は、*Streptococcus pneumoniae* 31.1%、*P. aeruginosa* 20.0%、*H. influenzae* 17.8%、*Escherichia coli* 8.9%、*S. aureus* 6.7%、*K. aerogenes* 6.7% などであり、従来からの *S. pneumoniae* の優勢は変わらないが、*P. aeruginosa* と *H. influenzae* が目立

ち、後者は主に基礎疾患患者に発症している。また末期肺炎では、*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. aerogenes* が大部分を占めている。

以上のように、呼吸器感染症は、一次的に発症する肺炎における *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* を除き、グラム陰性桿菌の占める比率が次第に増加してきている。また今回は集計しなかったが、院内発症肺炎では、グラム陰性桿菌のほか、真菌、原虫、ウイルスが有力な起炎微生物となっている。

治療に関して、これらの起炎微生物による呼吸器感染症は、早期に正確な診断ができれば、かなり多くのものが治癒可能となってきている。その診断確定のための診断技術の進歩として、細菌および真菌感染に対する経気管吸引法 TTA と、真菌、*Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus* に対する経気管支肺生検 TBLB があげられる。従来生前診断困難とされてきた真菌や *Pneumocystis carinii* 肺炎なども、これらの方法によって診断され、治療の対象となってきている。

これらの呼吸器感染症のなかから、今後注目されるものとして、1) *H. influenzae* 肺炎、2) *S. marcescens* 肺炎、3) 器質化肺炎、4) 複数菌感染、5) *P. aeruginosa* 菌交代、6) ノカルジア肺炎などの症例をとり上げ、診断と治療を中心に述べた。

5) 尿路感染症の変貌と化学療法

未 着