

## 第 29 回 日本化学療法学会総会

期日：昭和 56 年 6 月 11～13 日

会場：長崎市公会堂，長崎市民会館，NBC ホール

会長：原 耕平

## 招 請 講 演 (I)

TREATMENT OF  
LEGIONNAIRES' DISEASE

SYDNEY M. FINEGOLD, M. D.

Chief, Infectious Disease Section, Veterans Administration Wadsworth Medical Center, Professor of Medicine, UCLA School of Medicine, Los Angeles, California, U. S. A.

Legionnaires' disease is now recognized as a very serious infection, chiefly manifested as pneumonia, which occurs worldwide, both as sporadic cases and in outbreaks. Although effective therapy is available, the mortality is still significant and much must yet be learned about optimum management of these patients.

In considering the most effective approach to therapy, we must first be appreciative of the problems in diagnosis of Legionnaires' disease and we must be aware of certain other problems and difficulties in evaluation of therapy. During an outbreak cases are recognized readily but the sporadic case may represent a real problem in diagnosis. Most patients to date have been diagnosed by indirect fluorescent antibody testing of acute and convalescent serum. This means that the diagnosis is often not made until four to six weeks after onset of illness. More recently, an increasing number of cases are being diagnosed by direct fluorescent antibody testing of respiratory tract secretions or lung biopsies and by culture of *Legionella* from such materials. It must be recognized that there are both false positive and false negative FA tests and that although culture is presently very efficient and relatively quick (three to four days in most

cases), this represents a relatively recent improvement. Legionnaires' disease is also a problem in that there is not always clear correspondence between *in vitro* susceptibility data (and studies in egg yolk sacs) and experimental animal studies and results in the therapy of patients. This is quite a different situation from the usual bacterial pneumonia that we treat. There are also difficulties in evaluating therapy. First of all, the diagnosis has not always been firmly or correctly established. Then, because these patients are typically very sick, often they receive two or more drugs, sometimes sequentially and sometimes concurrently. The dosages has varied from patient to patient with any given drug and sometimes even in the same patient. Mixed infections are not rare which further complicates analysis of response to therapy. People with Legionnaires' disease often are quite ill with some other serious underlying or associated disease and this makes evaluation of response to therapy difficult. Finally, it has not been possible to date to do any controlled trials with any of the agents which seem useful in this disease.

Let's next consider specific drugs that have been used for Legionnaires' disease. It is quite clear at this time that penicillins and cephalosporins are not effective for the management of this type of infection. This seems to be not entirely related to betalactamase production by *Legionella*, which is common, since certain betalactamase resistant drugs such as cefoxitin are nonetheless ineffective for management of Legionnaires' disease. Aminoglycosides are also clearly without benefit. Some drugs such as chloramphenicol and clindamycin have not been used much but the evidence to date suggests that they are without any real effect. The experience with the various tetracyclines is limited but it does seem that these compounds have

at least a moderate degree of activity in Legionnaires' disease. Experience to date, however, suggests that the tetracyclines are second line agents. Whether one type of tetracycline might be better than another is not clear at this time. Cotrimoxazole also appears to have moderate activity.

The one drug that is clearly effective in Legionnaires' disease is erythromycin. There is now extensive experience with this compound in a number of centers, both for management of sporadic cases and in the course of outbreaks. In patients with an otherwise good prognosis, erythromycin has been quite effective. As will be detailed later in this abstract, however, patients with serious associated or underlying disease may still have a very poor prognosis despite the use of this drug. Erythromycin has been used both orally and intravenously in dosages of 2 to 4 grams per day in average size adults. While there is no definitive data to establish that the higher dosage and the intravenous route offers better results, clearly very ill patients should receive 4 grams per day intravenously. It is now well established that the duration of therapy should be not less than three weeks. There are on record some cases of relapse when therapy was discontinued after some two and a half weeks. Patients with more extensive involvement, and particularly those with cavitory disease which occurs occasionally in the course of this illness, require therapy for even longer than three weeks. Erythromycin has been remarkably well tolerated, even in the 4 grams per day dosage. There are problems with phlebitis in occasional patients but this has not required discontinuation of therapy. An occasional patient on the higher dosage, particularly those with impaired renal function, may develop deafness during therapy. To date this has always been reversible following discontinuation of therapy. In one of our critically ill patients, we continued therapy at 4 grams per day intravenously one week after the onset of deafness because the patient's life was in danger from his pneumonia. Despite this, the deafness reversed promptly when the therapy was finally discontinued.

Rifampin is the most active of all drugs against *Legionella in vitro*, in the egg yolk sac model and

in animal studies. There is very little clinical experience with this compound, however, and it is clear that it would not be appropriate to use this as a single agent because so many organisms of various types develop resistance to it so readily when it is used in this manner. It has been suggested that if rifampin were used together with erythromycin that the induction of hepatic enzymes by rifampin might lead to significant destruction of the erythromycin. This has not yet been formally studied. It has also been suggested that this would likely not occur with tetracycline so that patients who are allergic to erythromycin might be satisfactorily treated with a combination of tetracycline plus rifampin. There is very little data to support this but it seems to be a reasonable approach.

In following a patient who is being treated with erythromycin for Legionnaires' disease it must be appreciated that the radiograph will often show progression for several days after institution of therapy, even though the patient may show other evidence of improvement. It should also be noted that positive DFA's will often persist for a number of days, as will positive cultures for the organism, despite clinical evidence of response to therapy.

Certain factors are known to influence response to therapy and the prognosis of the patient. Dr. Maury Mulligan and I have recently analyzed the data on 33 patients with a well established diagnosis of Legionnaires' disease at our institution who were treated with erythromycin. Twelve of these patients had special blood cultures done for *Legionella*. Among eight who had negative blood cultures, three died and five survived. Four patients with positive blood cultures all died. This information is a little difficult to interpret since all patients with bacteremia were on corticosteroids, whereas only two of the eight people without bacteremia were on steroid therapy. Patients were also analyzed in terms of the associated disease, using McCabe's classification. Of two people with rapidly fatal underlying disease, one died and one survived. Among 25 patients with ultimately fatal disease, fifteen died and ten survived. All six patients with nonfatal associated disease survived. Of ten patients receiving corticosteroid therapy, seven died

and three survived. Of fifteen patients with malignancy (including hematologic malignancy), nine died and six survived.

Finally, other aspects of therapy must be considered. These patients require excellent supportive care usually in an intensive care setting. They must be monitored very closely. It is important that steroids not be used in these individuals. If they are on steroids for an underlying problem, if it is possible to reduce the dose or to discontinue steroid therapy this should certainly be done.

In summary, it is clear that Legionnaires' disease still carries with it a very poor prognosis and that it is important that we search for more effective means of treatment of this problem.

#### 招 請 講 演 (II)

### ANTIVIRAL AGENTS AGAINST RESPIRATORY VIRUSES AND THEIR EVALUATION IN ORGAN CULTURES AND IN VOLUNTEERS

SYLVIA E. REED

Respiratory viruses present important targets for the chemotherapist. Their great diversity makes control by vaccination impracticable and argues in favour of antiviral drugs which should ideally have a broad spectrum. In practice, the potentialities of broad spectrum therapy such as interferon and its inducers are being investigated in parallel with specific, narrow spectrum compounds, particularly those with anti-influenzal, anti-rhinovirus or anti-herpetic activity. The anti-herpetic drugs idoxo-deoxyuridine, adenine arabinoside and perhaps acyclovir are already establishing a role in clinical practice, but against respiratory infections only amantadine, which specifically inhibits influenza A, has attained clinical use. Anti-rhinovirus compounds of sufficient activity are not yet available nor, for varied reasons, are interferon, interferon inducers or other wide spectrum antiviral agents.

Detection of antiviral activity in tissue culture or even in animal models does not accurately predict whether a compound is capable of suppressing

virus growth in the respiratory tract of the infected patient. Clearly, extensive toxicological and pharmacological studies must be done. However, additional evidence about the likely clinical value of a potential new drug against respiratory infection can be sought by examining its effects in organ cultures of respiratory epithelium infected with the appropriate virus. Human embryonic nasal and tracheal tissue is scarce but very valuable because both the toxicity and the antiviral effect of the drug can be examined in the type of cell that is the target in the natural infection. Toxicity can be assessed by microscopic observation of the ciliary activity of the cultures, and virus growth is measured by titration of virus yields from infected and treated cultures. For human rhinovirus the only practicable species of host tissue is human: nasal polyps have been suggested as a possible alternative to scarce fetal tissue. A model that uses bovine rhinovirus and bovine organ cultures has also been described. Influenza virus can be studied in ferret as well as human organ cultures but cultures from mice are less satisfactory. Organ culture models have provided information about the toxicity and relative activity of the anti-influenzal compounds amantadine, spiroamantadine, cyclooctylamine and ribavirin. Prophylactic or therapeutic dose regimes can be mimicked in the cultures by incorporating appropriate concentrations of compound in the culture medium. Compounds highly active in tissue culture have sometimes been found inactive in organ cultures for reasons not yet fully explored.

The final experimental evaluation of candidate drugs is best done in volunteers, using a challenge with unattenuated rhinovirus or an influenza strain of reduced virulence: other viruses can be used if a suitable and safe inoculum is available. Studies are placebo controlled and double blind, and the drug dosage can be accurately timed in relation to the virus inoculation. Challenge studies in volunteers can usually provide results more quickly and reliably than field trials which depend on natural epidemics.

Volunteers have been used to demonstrate that interferon obtained from leucocytes but not from fibroblasts inhibited human rhinovirus infection,

and that the interferon inducers CP 20961 and BRL 5907 appear to be only marginally active in humans. Amantadine and related compounds are active against influenza challenge in volunteers and also under field conditions but ribavirin, which is highly effective in ferret organ culture appears much less so in man. Recently, several anti-rhinovirus compounds including the hydantoin CP 196-J and the benzimidazole LY 122771-72 have been found to be highly active in tissue culture, CP 196-J has shown poor

activity in human nasal organ cultures and none in volunteers, whereas LY 122771-72 (enviroxime), which is highly active in organ culture, showed small but significant effects on indices of infection in volunteers challenged with rhinovirus type 9.

Much remains to be clarified regarding the cooperative activity of antiviral compounds in different host systems, but studies in organ cultures form a useful part of the evaluation of the clinical potential of a compound prior to testing in man.

## 教 育 講 演

## 薬 剤 耐 性 因 子

## 三 橋 進

群馬大学微生物耐性菌研究施設

薬剤耐性因子とは、微生物の染色体とは別に、細胞の中に寄生的に存在する遺伝因子である。この因子が細胞の中にあると微生物は薬剤耐性を獲得する。筆者はこれに対し resistance の略をとって R 因子 (R factor) と名づけた。このように細胞質に寄生的に存在する遺伝因子を、プラスミド (plasmid) と総称することが、国際的に決まっている。

発見の歴史：多剤耐性菌の増加と、異常に早い伝播から、疫学者、細菌学者、遺伝学者はその原因に強い関心をいだいた。混合培養による耐性の伝達 (落合ら、秋葉ら) が、(1) 中間に菌を通過せしめない隔壁をおくことによって阻止されることから、接合による伝達であることが強く示唆された。(2) 多剤耐性菌の保存培養から耐性の脱落した感受性菌が出現し、(3) 耐性は  $F^-$  菌から  $F^+$  の菌、または  $F^-$  から Hfr 菌にも伝達することが明らかになった。

この三つの実験結果より筆者は、F 因子と異なる細胞質因子 (plasmid) であると結論し、R 因子の名称を提唱した。

1963年 (R 因子と別に、伝達性のない小型のプラスミドを発見し、仮りに r 因子の略号を与えた。R(r) 因子は、ヒトの病原菌のみならず、家畜、養殖魚の細菌に広く分布し、大きな問題を提供している。

トランスポゾン (transposon) その後、R(r) 因子上の耐性遺伝子が、染色体やファージ、他のプラスミドに転移しやすいことが発見され、この遺伝子部分をトランスポゾンと定義されている。本講演においては、R(r) 因子の疫学、耐性の生化学的機構について触れてみたい。

## 会 長 講 演

## 感染症治療のための補助療法

原 耕 平

長崎大学第2内科

感染症においては、host-parasite-drug relationship というべき3つの要因の相互関係で治療の体系が成立している。宿主をターゲットとするこれら要因の組み合わせの中で、化学療法は parasite-drug relationship が主体となるが、host と parasite との relationship も、

生体における病原体の免疫学的排除の面からみれば補助的な意義を有していると考えられる。本講演では、この後者に焦点を合わせて、とくに肺癌患者で得られた教室の成績を中心に若干の考察を試みた。

末期の肺炎で死亡した患者の剖検時における肺内および血液中の検出細菌は、大腸菌、クレブシエラ、緑膿菌などのグラム陰性桿菌が多く、次いでエンテロバクターや表皮ブドウ球菌、カンジダなどが検出された。このように基礎に悪性腫瘍を有する患者の感染ではグラム陰性桿菌の関与が多いことは知られているが、これら感染症発症の要因には生体の免疫能ないしは防御能の低下が一般に問題になっている。RUBIN らは、グロブリン低下や補体の低下および顆粒球機能の低下が認められるようなときには細菌感染がみられることが多いのに対し、細胞性免疫能が低下した場合には、結核、真菌、ウイルスや原虫などの感染が起りやすいことを報告している。このような関連が日常の臨床にもみられるものかどうかをまず検討してみた。

## 肺癌患者における免疫能

## 1) 体液性免疫

肺癌患者を臨床病期別に1期より4期に分けて、ステロイドないしは抗癌剤、放射線照射などによる治療を行なった前後の免疫グロブリン値を検討したが、IgG は3ないし4期の患者では高値を示すものが増加していた。これは、慢性炎症の合併によるものと考えられたが、治療前後において変動はみられなかった。IgM, IgA についても、ほとんど IgG と同様、変動を認めなかった。

したがって、これら癌患者の末期においては、低グロブリンによる感染誘発は実際には少なく、むしろ先天的ないしは2次性の低グロブリン血症がない限り、あまり問題になるものではないと考えられた。

## 2) 食細胞機能

感染防御に重要な位置を占める食細胞のうち、まず好中球の機能を肺癌患者について検討した。好中球機能には、その過程をもとにして、chemotaxis, phagocytosis, killing の3つの重要な機能が知られているが、原発性肺癌 57 例と健康成人 36 例を対象として、遊走能 (chemotaxis) を辻らの開発したアガロース・プレート法で、食食殺菌能を QUIE の方法で測定し、さらに最近新しく提唱された polarization の方法も用いて検討を行なった。

原発性肺癌の好中球遊走能は健康成人のそれに比べ、いずれの方法で行なっても有意に低下していた。これは組織型別では有意の差はみられなかったが、病期別では病期の進行につれて低下する傾向がみられた。治療経過との関係は、治療そのものに種々の因子の関与があるた

めか parallel な関係は見出だせなかった。一方、食食殺菌能については肺癌患者には異常を認めなかった。

さらにマクロファージの機能を知る目的で、末梢血中の単球遊走能を Boyden chamber 法で検討した。単球遊走能は、治療前の肺癌患者では健康人のそれに比べややバラツキが広く、治療後になるとさらに幅広い分布がみられた。これを OK-432 投与のものと投与していないものとに分けてみると、投与例で一般に上昇しており、OK-432 が単球の遊走能に影響を与えている例があることが明らかになった。さらにこれを病期別に分類してみると、病勢の進行につれてやや低下するものが多くなる傾向が見られた。またこの単球遊走能は、予後と関連があり、死亡例では低下したものが多く、逆に生存例では単球遊走能が正常か、亢進しているものが多いという興味ある成績を得た (Fig. 1)。

以上のことから、原発性肺癌に難治性感染症が起こり

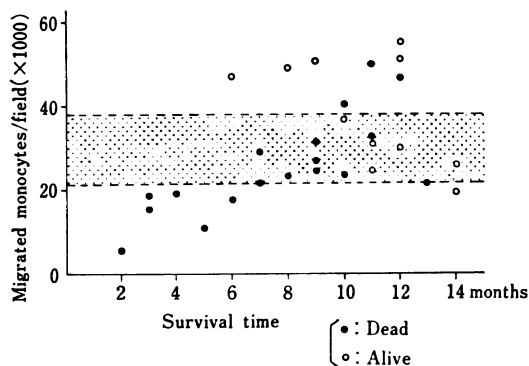


Fig. 1 Monocyte chemotactic response of untreated patients and prognosis

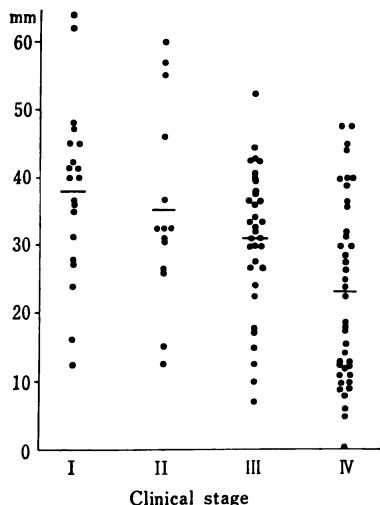


Fig. 2 PHA skin test and clinical stage

得る誘因の一つとして、食細胞の機能不全が関与している可能性が考えられた。

### 3) 細胞性免疫

細胞性の免疫機能は、皮膚反応やリンパ球幼若化、リンパ球の subpopulation を中心に検討を行なった。

末梢リンパ球実数は、治療前 1,500 以下の低下をみとめたものは全症例の 23.9% で、1, 2, 3 期に比べてとくに 4 期では減少するものが幾分増加していた。治療を開始すると、いずれの病期においても低下の傾向がみられ、これは当然のことながら、ステロイド剤や抗癌剤の使用がその機能に影響を及ぼしていることが推察された。皮内反応のうち、PPD は 3 期までは有意の差はなかったが 4 期で減少、これに対し PHA は各病期別ごとにかなりの低下を示した (Fig. 2)。リンパ球の *in vitro* PHA の幼若化反応では、正常人に比べて肺癌患者では低下がみられ、とくに自己血清によって強い抑制を示した。このことは、PHA 反応でみる限りでは、肺癌患者においては細胞性免疫の低下を示し、また患者血清中に免疫抑制因子の存在を示唆する成績と思われる。

以上を総括すると、肺癌患者における細胞性免疫は、その病勢の進行とともに低下がみられ、さらに抗癌剤やステロイドの治療がその低下に一層の拍車をかけていることが確かめられた。

### 4) 症 例

これらのことを示唆する典型的な症例を呈示した。

症例は 67 歳の男性で、右下肺に類表皮性の肺癌があり、左肺にその転移と思われる陰影を呈していた。入院時の PPD, PHA 反応ともに陽性で、リンパ球実数も 2,000 に近く、補体にも異常を認めなかった。FAMT, OK-432 による治療にても改善をみず、病勢の進行とともに細胞性免疫は低下し、リンパ球実数の低下と T-cell の減少、好中球遊走能の低下も現われ、緑膿菌による肺炎を併発し、これが原因で死亡した。本例は癌自体の進行もさることながら、細胞性免疫の低下と好中球機能の低下が発症の誘因になったとも考えられる興味ある例であった。

### 免疫賦活剤の作用と効果

上記の感染防御能に関与する因子としては、マクロファージの機能のほかに、好中球の遊走能や食食および殺菌能が重要な因子を占めていると考えられた。そこで、これらの機能を高めるための賦活剤の効果が臨床的にも問題になるものと思われた。

### 1) 細胞性免疫の賦活

すでに単球遊走能や細胞性免疫能を高めるための OK-432 の効果については知られているが、これらは infection の誘発を阻止する可能性があり、その意味か

らも使用されて然るべきものと考えられた。リンパ球由来遊走因子に与える OK-432 および細菌細胞膜の多糖体やM蛋白の影響を検討したが、OK-432 は高濃度ではかえって遊走に障害を与え、 $10^{-4}$  KE の濃度でこれを活性化した。多糖体や M-蛋白ではほとんど影響がみられなかった。

症例：この考えを臨床に応用した症例を呈示した。上顎歯肉癌で口腔外科に入院した症例であるが、ブレオマイシンの投与と、さらに手術により細胞性免疫能の低下と単球遊走能の低下を認め、この時点において肺内にクリプトコッカスの陰影が認められた。免疫グロブリン、補体価、好中球機能に異常は認められなかった。そこで抗真菌剤は投与せず、OK-432 のみで経過をみたところ、細胞性免疫能と単球遊走能の著明な上昇を認め、陰影も著明に軽減して、退院した。この症例は、クリプトコッカスの自然軽快例とも考えられたが、一応理論に沿った治療で軽快をみた症例と考えた。

## 2) 食細胞賦活剤

近年、muramyl-dipeptide が注目を集めているが、これは細菌細胞壁骨格の基本構造であり、現在この誘導体が人工的に合成され、これらの adjuvant 活性に関しては多くの知見が寄せられている。最近にいたり免疫賦活作用があることがわかり、種々の誘導体について検討が重ねられている。われわれは、これらの誘導体のうち、ステアリン酸を結合した  $L_{18}$ -MDP を用いて、食細胞機能賦活について検討を加えた。以下  $L_{18}$ -MDP を単に MDP と略記する。

i) 基礎的検討：MDP の単球遊走能に与える影響を *in vitro* の実験系で検討してみると、 $2.5 \mu\text{g/ml}$  の濃度をピークとして FMLP に対する単球遊走能の促進作用が認められた。また、好中球の NBT 還元能を高め、チトクロム C の還元でみた superoxide 産生能も高め、好中球のリゾチーム放出を軽度ながら亢進せしめた。近年、好中球の遊走のごく初期の像を表現すると思われる polarization が SNYDERMAN らによって開発されたが、この方法によると、 $0.01 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$  の濃度で亢進を示すことも確かめた。これを肺癌患者に投与して、好中球に与える MDP の影響を検討した。白血球数は投与後 8 時間目にピークを示し、好中球実数も明らかな上昇を認めた。血沈値および血清補体価は、軽度の上昇を示す症例もあったが、明らかな影響は認められなかった。

ii) 症例：本剤を臨床的に投与してみた 1 症例を呈示した。64 歳の男性の小細胞性未分化癌の患者で、発熱がみられ、感染が疑われたが、有意の菌が見出だせず、AMPC の投与で解熱したため、COMP 療法を行なった。

発熱がみられたため再び AMPC を投与して解熱したが、白血球数は 800 にまで低下、superoxide 産生能もほとんど 0 近くに低下した。そこで MDP を 5 日間投与してみたところ、白血球数は翌日より劇的に 2,000 台に増加、superoxide 産生能も正常近くに回復したためさらに COMP を投与した。再度 COMP 療法のため、白血球数と superoxide 産生能の低下を来したが、これも MDP 100 mg 2 日間の投与で早期に回復を認めた。この間抗生剤は投与しなかったが、大した感染の合併もなく、COMP 療法が奏効し、腫瘤状の陰影も縮小した。本例ではこのように極めて良好な経過を辿った一因に、MDP の使用が何らかの役割を果たしたと考えられた。

## 免疫グロブリン製剤の応用

感染症に対する宿主側の要因の一つとして、以上のような細胞レベルのものとは別に、体液性の抗体の問題がある。先に述べたように肺癌患者では、経過を追って観察しても、Ig-G、その他の immuno-globulin の著明な低下をみる例は実際には少ないが、しかし個々の症例においては低下をみるものもあり、また、まれには先天的な低グロブリン血症に遭遇することもある。また、たとえこのような値が正常であっても、細菌に対する特異抗体を多く含む免疫グロブリン製剤をかなり大量に与えれば、感染病因細菌の発育を抑制する方向に働くであろうことは十分推察される。そこでわれわれは、 $\gamma$ -グロブリン製剤投与の問題を掘り下げ、本剤の局所移行について検討を加えた。われわれの実験においては、血清中の 7s-IgG と区別するために、ペプシン処理 F(ab) $\gamma$ -IgG の構造をもつ  $\gamma$ -グロブリン製剤を使用した。

i) 基礎的検討：マウス (DDY 系  $n=20$ ) に緑膿菌を腹腔内に接種し、1 時間放置した後に、セフスロジンを投与しないものと、1 MIC、4 MIC を投与したものと 3 群に区別し、これに  $\gamma$ -グロブリン製剤 1 mg および 20 mg を投与して、その感染防御効果を検討した。接種菌量は  $1.9 \times 10^8$  個および  $1.0 \times 10^7$  個とした。いずれにおいても、セフスロジンの影響は顕著に現われなかったが、グロブリン製剤を 1 mg より 20 mg と増量したものでは軽度の感染防御効果が認められた。とくにこの傾向は  $1.0 \times 10^7$  個の菌量を用いた場合に顕著であった。

ii) グロブリン製剤の移行とオプソニン効果：さらにこれら免疫グロブリン製剤の移行について検討を加えた。本剤をマウス 1 匹当たり 1, 2, 3 mg 腹腔内投与したときの血中濃度を Lc-パルチゲンないしはトリパルチゲン法にて測定した。投与後 30 分にピークがみられ 3 mg 投与で 32, 2 mg で 21, 1 mg で 20 mg/ml の

値を示した。以後 6~12 時間目に消失した。

本製剤を 10 例の慢性気道感染症に 5g を投与し、その後の血中濃度および喀痰中濃度を測定したが、点滴終了時に一時的な血中濃度の低下を認めた。この理由は明らかでないが、以後漸次増加し、ほぼ 4 時間目に 2,700 mg/dl の濃度を示して、24 時間後もなお 2,400 mg/dl の濃度を維持した。この際の喀痰中濃度は (Fig. 3)、投与後ほぼ 4 時間目に 100 mg/dl のピークを示し、24 時間目にもなお 50 mg/dl 前後の濃度を示した。従来ヒトが有している 7s-IgG は喀痰中に 10~20 mg/dl の範囲で持続的に存在していたのに対し、投与したグロブリン製剤は呈示した 1 症例では 3~4 時間目に最高で 98 mg/dl、5~6 時間目には 38 mg/dl にまで低下した。病巣に存在する菌は病巣局所の IgG に coating される、すなわち antibody coated bacteria の THOMAS の考えがあるが、われわれはウサギで  $F(ab')_2$   $\gamma$ -グロブリン免疫抗血清を作成し、この FITC 標識  $F(ab')_2$ -IgG の蛍光に染まる菌の存在を確かめた。また、 $\gamma$ -グロブリン製剤を付着させたラテックスを用いても菌の周りを  $\gamma$ -グロブリンが被覆していることを確認した。このようなグロブリンに coating された菌は、食細胞によって coating されない菌よりも極めて容易に貪食されていることも顕微鏡的にも確かめ、蛍光法にても食細胞に取り込まれた菌の状態を把握することができた。

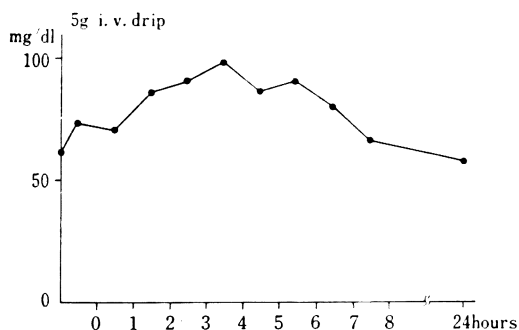


Fig. 3 Time course of  $F(ab)_2$  globulin levels in sputum

このような観察から、われわれは、免疫グロブリン製剤を投与した場合は、通常人がもっている  $\gamma$ -グロブリンの量を遙かに上まわる量で病巣局所に移行し、局所の病因菌を coating し、おそらくはそのオプソニン効果によって、容易に食細胞に貪食されやすい状態になる、あるいは実際に貪食されている状態を確かめ得た。

iii) 臨床的効果：われわれはこのような意味のもとに、 $\gamma$ -グロブリン製剤を臨床的に 6 例の慢性気道感染症の患者に試みた。1~2 週に 5g 投与し、3 か月から 39 か月までの長期にわたって観察を続けた。起炎菌はヘモフィリスや緑膿菌で、AMPC や ST 合剤、さらには第 3 世代のセファロスポリン系抗生剤などによって治療されていたが、本製剤投与の臨床効果はその半数に認められた。

iv) 症例：典型的な症例を呈示すると、71 歳の女性で、慢性気管支炎で、長期にわたりヘモフィリスや緑膿菌が検出され、主としてヘモフィリスによる増悪時に AMPC や ST 合剤で治療が行なわれていた。ヘモフィリスによる増悪時の昭和 53 年 3 月、AMPC 1.0~2.0 g の投与とともに  $\gamma$ -グロブリン製剤を使用し、総量が 400 g になるまで投与を続けたところ、ヘモフィリスは時に極めて少数検出されるだけとなり、抗生物質も AMPC を 0.75~0.25 g に減量したにもかかわらず、感染の増悪はみられなくなり、自覚症状の改善を認めた。

以上、肺癌患者の経過中に併発する感染症を観察点として、その生体の側より、感染の治療ないしは予防的をしほって検討を行なった。

感染症の治療に抗生剤の使用が第 1 であることはいうまでもないが、その抗生剤の効果が顕著に現れない時点においては、生体の病態に目を向け、体液性、細胞性免疫のほか食細胞の機能も観察しながら、生体の免疫能増強、とくにその賦活剤の投与ということも考えながら化学療法を補足してゆくことも、将来の感染症の治療を考えてゆくうえには重要なことと考え、現在までわれわれが行ってきた成績を中心に報告した。