

第 33 回日本感染症学会東日本地方会総会

第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：昭和 59 年 11 月 28～29 日

会場：神奈川県民ホール，産業貿易センター

会長：日本感染症学会 水原春郎（聖マリアンナ医科大学小児科）

日本化学療法学会 河村信夫（東海大学医学部泌尿器科）

特別講演(I)

赤痢アメーバ症：新しい展開について

竹内 勳

慶応義塾大学医学部寄生虫学教室

最近のアメーバ症の増加はすでに大きな問題となっているが、本講演においてはその臨床的側面について概説した。まず本症の罹患者数であるが、1979 年より明瞭な増加傾向を示し、1960 年代初頭と同程度の発生をみるに至っている。最近の本症の特徴をみるとまず年齢分布が以前と異なり、30 歳以上に多く、また男・女の比が増加傾向にある。また、患者の約 1/3 は梅毒血清反応が陽性であった。以上の疫学的特徴はやはり 1978 年前後よりアメーバ症患者が急増している米国の大都市、ニューヨーク、サンフランシスコなどのそれに類似し、またこれらの都市での増加の原因は男性ホモセクシャル間での伝播によるものと結論されているので、わが国においても同様の状況に立ち至っているものと考えられた。事実、1984 年初頭よりすでに 10 例を超える男性ホモセクシャルのアメーバ症患者が見出されている。

以上の状況の把握に対して血清診断法が果たした役割は大きい。本法が糞便検査法より優れていることはすでに確立された事実であり、わが国においても米国同様早急に本法を主体とした診断体系が組み立てられる必要がある。現在、我々の教室では無菌培養している赤痢アメーバを抗原とし、ゲル内沈降反応、間接蛍光抗体法、カウンター電気泳動、ELISA などを実施している。ただし、これらの方法はすべて invasive amoebiasis のみの診断に有効であるという事実は忘れられてはならない。

本症の治療面に関しては最近本症に極めて類似しているにもかかわらずメトロニダゾールが奏効しない例が現われている点を指摘したい。病原体の同定にはまだ問題が残るものの類似の原虫である腔トリコモナスにおいてはすでにメトロニダゾール耐性株が現われており十分な注意が必要であろう。血清診断によってもこれらの症例は negative と判定されている。

特別講演(II)

抗癌化学療法の最近の話題

—Timed sequential combination と新しい抗癌剤感受性試験 Subrenal capsule assay—

坂井 保信

都立駒込病院化学療法科

抗癌化学療法の発展には著しいものがある。しかし単独で決定的な役割りを果たしうる薬剤はまだまだ登場しておらず、臨床的には併用療法が主流を占めている。しかし、その理論的背景は必ずしも充分とはいえず、現在までに実際の臨床に重用されてきた併用スケジュールの大部分は臨床経験的事実からスタートしたものとさえいわれている。また最近、併用療法が必ずしも常に良い結果をもたらすとは限らないことが論議されるようになってきた。

私達は AraC の誘導体 cyclocytidine が単独でも十分な期間の持続投与により多剤併用療法に近い白血病寛解導入効果をあげることを確かめ、次いでこれとその他の薬剤の組み合わせを実験的に検討したところ、AraC 系薬剤の持続投与に DM を同時投与すると、両者間に打ち消し作用のあることを示唆する結果を得た。

また、最近、米国で MTX 投与一定時間後に 5FU 投与を行なう方法が、同時投与より免疫学的作用が大きいことが見つけられ、timed sequential combination として盛んに投与時期をずらした併用療法の検討が行なわれ始めている。私達も MTX の比較的少量投与の 3 時間後に 5FU を投与するというスケジュールにより、5FU 無効例にも効果のみられる結果を得、現在検討を続けている。

しかし一般的にこのような微妙なタイミングによる差異を臨床的にさぐりあてていくことは偶然の他には不可能に近く、種々の基礎的あるいは動物腫瘍における検討の結果から、スケジュールをしばって臨床投与を試みてゆくわけであるが、その結果、しばしば実験的検討が human では全くあてはまらないことを思い知らされる。

ここで紹介したいのが新しい抗癌剤感受性試験 sub-renal capsule assay である。本法は BOGDEN 氏により開発され、ヒト癌小片を普通マウスの腎被膜下に移植、翌日から5日間抗癌剤を投与、6日目に大きさを測り判定するという簡明な方法で、臨床条件に極めて近似しており、評価可能率も極めて高いと報告されている。私達の経験はまだ数少なく、手技的にも充分とはいえないが、それでも第6日にマクロ的にもミクロ的にも思いの外よく保たれた腫瘍が認められ、扁平上皮癌では cisplatin あるいは、MTX が有効、舌下腺癌では 5FU が有効、肺大細胞癌では cisplatin と EX が有効、というように臨床の有効性に似た結果が得られた。また急性白血病の骨髓穿刺材料の移植を試み第4日で明らかな分裂像を観察することも出来た。

症例によっては反応細胞浸潤が強く判定上問題のあるものもあり、いましばらく方法論上の検討を要するが、今後、個々の悪性腫瘍症例に対する薬剤選択のみならず、新抗癌剤スクリーニングあるいは併用療法における微妙なタイミングなどを含めて、種々の検討に役立つものと考えられる。

パネルディスカッション

菌交代とそれに伴う症候の変化

1. 内科領域

渡辺 一 功

順天堂大学内科

化学療法剤、殊に広域抗生剤の発見と、その広い臨床応用が感染症治療に大きな武器となると同時に抗生剤による一次的または二次的副作用、病原菌の耐性獲得という問題のほか、菌交代現象あるいは菌交代症という新しい概念が生まれてきた。

今回、内科領域の菌交代とそれに伴う症候の変化を検討するにあたり、昭和54年より58年までの5年間に順天堂大学内科(呼吸器)に入院した呼吸器感染症、特に慢性下気道感染症、気管支拡張症(38例)、びまん性汎細気管支炎(38例)、慢性気管支炎(16例)の計92症例を対象とした。この他には演者が長期間外来で経過を観察しえた慢性気道感染症を対象とした。

入院時の起炎菌は *H. influenzae* が最も多く31例、*P. aeruginosa* 20例がこれに次いで多かったが、normal flora も23例にみられた。

化学療法により *H. influenzae* は消失17例、不変2例、菌交代2例、*P. aeruginosa* は消失1例、不変19例であり、本菌による気道感染症の難治性が示唆された成績であった。全症例で入院中に菌交代した症例は7例で

あり、*H. influenzae* 2例は *P. aeruginosa*, *S. aureus* に、normal flora 5例は2例が *P. maltophilia*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* 各1例に菌交代した。これらの症例について臨床症状(発熱、咳、痰、呼吸困難、胸痛、ラ音など)、臨床検査成績(白血球数、血液像、赤沈、CRP、動脈血ガス分析、胸部レ線像など)を指標に検討したが、対象症例が大学病院という特殊性のためか、また難治症例が多く、再入院例が多く、入院中に菌交代した症例が少ないため菌交代に伴う症候の変化を殆どとらえることはできなかった。

しかし、外来で長期間経過を観察していた症例では菌交代に伴う症候の変化を詳細な臨床症状の観察、問診によりつかむことが可能であった。特に *H. influenzae* から *P. aeruginosa* に菌交代する頻度の高いびまん性汎細気管支炎、気管支拡張症では喀痰量の増加、粘稠度の増加、喀痰色調の変化(黄色痰より緑色痰)を認めることができた。しかし、これらの変化が原疾患の増悪とどこで鑑別するか判断が困難な場合が少なくなかった。代表的な症例として3例のびまん性汎細気管支炎、1例の気管支拡張症の症例を呈示して、その臨床症候の変化を報告した。

最後に肺アスペルギローム、カリーニ肺炎の症例を呈示した。これらの症例を菌交代とするには問題があるが、病原菌の交代という面のみでみた場合、比較的臨床症候の変化をとらえ易く、前者では血痰の出現、後者では動脈血酸素分圧の低下が特徴的である。

これまでに細菌感染症における菌交代についてはよく報告されているが、菌交代による症候の変化についての記載は殆どない。今後はこのような観点から菌交代をみていき、症例をつみかさねていけば何らかの結果が得られるのではないかと考えられた。

2. 小児科領域

砂川 慶 介

慶応義塾大学小児科

今回は腸内細菌叢を中心に抗生剤投与時の菌叢の変動、下痢、全身感染症、出血傾向、について検討した。

経口抗生剤を投与した時の腸内細菌の変動は、AMPCではブドウ球菌、腸球菌が減少し大腸菌、クレブシエラには変化がなく、AMPC+CVAの投与では更に影響が強いようであった。経口 Cephem 剤では、ブドウ球菌、クレブシエラ、大腸菌がやや減少した。

注射用 Cephem 剤の投与では、第1世代のCETでは腸内細菌に影響はないが第2、第3世代のCephem剤の投与では本剤が無効の腸球菌を除く好気性、嫌気性菌が

著明に減少し代わって真菌が増加した。

経口抗生剤投与後の下痢の頻度を調べると腸内細菌の変動を起こしやすい1歳以下の小児に下痢の出現が多く、腸内細菌に影響が強い薬剤ほど下痢の頻度が高かった。

腸内細菌の変動は尿路感染症の再発の原因菌とも関係が深く、治療に用いた抗生剤の投与によっても減少しないが逆に増加する菌が原因となることが多かった。

腸内細菌叢が形成されないままに病原性を有する細菌が腸管内で定着、増殖すると全身感染を起こす危険がある。新生児の敗血症の3症例(緑膿菌、セラチア、バクテロイデス)を紹介した。

最後に Vit. K 欠乏についての検討をした。ヒトは体内で Vit. K を産生できず、腸内細菌または食事由来の Vit. K を利用しているのでこの産生する細菌が減少すると Vit. K 欠乏の可能性がある。注射用 Cephem 剤使用例では 97 例中 24 例に Vit. K 欠乏が認められたが、単に細菌叢の変動のみならず、経口摂取の低下、抗生剤の構造上の問題が関与していることが明らかとなった。

3. 一般外科領域の菌交代症における検討

相川直樹・鈴木啓一郎

奥沢星二郎・石引久弥

慶応義塾大学外科

一般外科領域の感染症として臨床的に菌交代がしばしば問題となる熱傷患者の創感染ならびに外科手術後の感染症をとり上げ、菌交代の実態とそれに伴う症候の変化について臨床的に検討した。

1. 対象・方法

熱傷の創感染：入院熱傷患者 105 例(平均熱傷面積 21.8% BSA)を対象とした。創感染の判定は膿性分泌物の出現、炎症所見、組織融解などの局所所見と、創より病原菌を検出したものとした。創培養の分離菌の変遷と局所所見の変化の関連を中心に症候の変化を検討した。

外科術後感染症：1983 年1年間の教室における一般外科の手術 703 例を対象とした。術後感染症を創感染、腹腔内感染、呼吸器感染、尿路感染、敗血症の別に、分離菌の変遷と症候の変化の関連を検討した。発熱を症候の指標とし、菌検出の前後計 3 日間の体温について、HAFSTRÖM らの方法に準じて体温をスコア化し、菌交代の前後で比較した。また、白血球数、リンパ球数、血小板の変動についても検討を加えた。以上、熱傷創感染ならびに術後感染症について、分離菌の変遷を、①菌がすべて交代したもの(交代)、②複数菌感染において一部のみ交代したもの(一部交代)、③新たな菌の出現

したもの(増加)の3つに分類した。

2. 結果

熱傷創感染：105 例のうち創感染を認めたのは 31 例(29.5%)であった。31 例中菌変遷を認めたものは 10 例、14 件(交代 6、一部交代 6、増加 2)であった。交代・増加した菌としては、*Pseudomonas* 属 6 株、*S. aureus* 3 株、*P. mirabilis* 2 株などが多かった。菌変遷を認めた群は平均熱傷面積 48.9% BSA で、菌変遷のなかった群(31.8% BSA)に比べ重症例が多かった。症候としては発熱には変化はなかったが、*P. aeruginosa* の創感染に特有な焼灼の黒色斑と緑色の膿が目目された。

術後感染症：703 例の手術例のうち 99 例(14.1%)に術後感染症を認めた。このうち菌の変遷は 25 例、32 件(交代 18、一部交代 7、増加 7)にみられた。感染症の種類別には、呼吸器感染 19 件、尿路感染 9 件、腹腔内感染 4 件で、創感染、敗血症には菌の変遷を認めなかった。交代・増加した主要菌種は *P. aeruginosa* 13 株、その他の非発酵菌 11 株、*S. aureus* 6 株、*Candida* 5 株などであった。症候の変化は、発熱スコアの改善 19 件、悪化 11 件、不変 2 件であった。菌種別に発熱スコアの変化をみると、*P. aeruginosa* を含む非発酵菌あるいは真菌に菌交代した症例では 19 件中 15 件に発熱スコアが改善した。一方、*S. aureus* への交代例では発熱スコアの悪化する例が目目された。感染症別には尿路感染の菌交代において、発熱スコアが 7.2 ± 5.2 から 1.8 ± 1.4 へと有意に改善した。

以上、一般外科領域における菌交代の実際と、症候の変化を発熱スコアを指標として検討した結果を示した。

4. 産婦人科領域における菌交代と症状の変化

高田道夫・久保田武美・和田博美

吉田幸洋・石川克美

順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院産婦人科

女性の性器感染症における菌交代は、各細菌間、細菌と真菌間、各真菌間においてみられる。そのなかで腔真菌症の発症要因としてよく知られている細菌と真菌間における菌交代を除いて各細菌間、各真菌間における菌交代のみをとりあげ、症状がどのように変化するかを検索した。

1. 細菌間の菌交代と症状の変化

感染症に抗生剤を用いた場合に、単一感染から突発的に菌交代が発生したかにみられる現象においても、細菌培養法、分離・同定法の進歩した現状での検索では複数菌感染を基盤として、そのなかでの菌の消長と考えられ

る場合が多い。今回の検索対象とした急性骨盤内感染症 27 例, 35 病巣においても, 16 病巣が単一菌, 19 病巣が複数菌感染である。当科に転送される感染症患者の多くは, すでに抗生剤投与を受けているため初回感染菌とはいえない傾向があるが, これら症例のなかから抗生剤使用にもかかわらず菌が消失しなかった 15 症例について検出菌の交代状況を観察すると, 初回検出菌の一部が残存した 5 例, 初回検出菌が消失し, 他の菌種に交代した 5 例, 初回検出菌の全部または一部が残存し, さらに新しい菌が加わった 5 例の 3 群に分けることができる。以上の 3 群について抗生剤投与後の経過を追って検出菌と症状の変化との関係を詳細に検討した結果では, ① *E. coli* あるいは *Klebsiella* が残存する限り症状は好転しない。② 残存菌が単一菌であろうと複数菌であろうと, 平素無害菌である *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis* あるいは *Enterococcus* の場合には症状が好転する。③ しかし, 残存菌である *Bacteroides* が *E. coli*, *Klebsiella* とともに検出される場合には症状は好転しない, といった傾向が認められる。

2. 真菌間の菌交代と症状の変化

治療前の腔真菌症から分離された 83 株を *Candida* check, API 20 C Auxanogram, Vitek AMS-YBC を用いて同定した成績では *C. alb.* A, B, の出現率は 72.2% であるが, clotrimazole による治療後も消失しなかった 16 株では, *C. alb.* A, B の出現率は 25% と治療前に比べて低率であり, 一方 *T. glab.* の検出率は治療前 19.2%, 治療後 68.8% と急増している。この現象を分析してみると, 治療中に *C. alb.* から *T. glab.* に交代するもの, *C. alb.* が一旦消失し, 治療終了後に *T. glab.* が出現してくるもの, *C. alb.* と *T. glab.* による複数菌感染から *T. glab.* のみに変化するものがある。いずれにせよ *C. alb.* から *T. glab.* に菌が交代すると, 自覚症状は軽症化する傾向があるが, 難治性となり, 反復して再出現を繰り返す場合が多い。このような現象において, 両真菌の, clotrimazole に対する耐性獲得は認められず, 両菌の生物学的特性, ならびに宿主側要因がより大きく関与していると考えられる。

5. 尿路感染症

岡田 敬 司
東海大学泌尿器科

本テーマに合う疾患として慢性複雑性腎盂腎炎をとりあげた。

カテーテル非留置例 2 例では尿中からの検出菌が必ずしも起炎菌とはいえないこと, 同じ菌が 10^5 コ/ml 以上

出ていても何らかの誘因がないと症状の発現がないことを示した。

カテーテル留置 4 例中 2 例はほとんど抗菌薬を投与していないケースで 1 回の尿培養で 10^4 コ/ml 以上検出した株数は平均 4.5, 3.5 株であった。抗菌薬を強力に使用した場合は平均 1.2 株, 経口主体の抗菌薬が投与されている場合は平均 2.9 株で, 抗菌薬を使えば使うほど検出菌株数が少なくなり, 菌交代を起しやすくなると考えられる。

これらカテーテル留置患者での発熱はいずれもカテーテルトラブルによる尿流障害によるもので, 非留置例でも腎結石の位置, 向き, 残尿量の増加などが尿流障害を増強し症状を発現すると考えられた。

この他にも糖尿病の悪化, 感冒などによる感染防御能の低下, 細菌の上皮細胞への付着能, 増殖能などピルレンスの強さによっても症状発現が異なってくるのは当然である。

一方 CRP, 血沈, 末梢白血球数などの検査データは症状の発現, 寛解によって変化し, 菌種によって異なることはない。

以上のことから慢性複雑性腎盂腎炎では尿流障害が症状発現の最も大きな要因であり, 菌交代の要因の最も大きなものは抗菌薬の投与であると考えられた。また *Enterococcus* が検出された時は他の菌による症状発現を考えねばならない場合もあることを指摘した。

シンポジウム

ガンマグロブリンの臨床的評価

司会のことば

鈴木 秀 郎

産業医科大学第一内科

最近ヒト免疫グロブリン製剤が数多く開発され, 臨床の各分野で広く用いられる形勢にある。元来免疫グロブリン製剤の臨床応用は, いわゆる“血清療法”に端を発している。この療法は, 未だ抗生物質が臨床に登場する以前に, 破傷風やジフテリーの患者に対して, 病原体またはその毒素で免疫した動物(多くウマ)の抗血清を投与して, 疾患の治療を行なおうとするもので, 免疫学的にみれば異種特異抗体による受身免疫療法に相当する。

この療法は一方において異種血清注射によるアナフィラキシー性ショックをはじめとする多くの副作用(血清病)のため, 他方においては病原体を直接攻撃できる抗生物質の開発により現在ではほとんど行なわれなくなったが, 麻疹患児に対する母体血清の注射など, 特異抗体の受身免疫という形で, 長い間受けつがれてきたもの

である。

その後先天性免疫不全症候群のなかに、遺伝的に免疫グロブリンを全く、あるいはほとんど生成することのできない病型の存在が明らかにされ、これらの患者に対してヒト γ -グロブリン製剤の投与が行なわれるようになった。

このように免疫グロブリン製剤は、従来免疫グロブリンを欠如するものに対する補完療法として、またウイルス疾患のように他に有効な治療法のない感染症に対する特異抗体の受身免疫療法として用いられてきたものである。

しかし、最近各種抗生物質により有効な結果の得られない、重症の難治性感染症に対して、抗生物質とともに免疫グロブリン製剤を併用する治療が試みられ、一部に良好な成績が得られたことから、このような治療法が各分野において広く用いられようとしている。

このような治療法は、その性質上適当な対照をもうけにくいこと、厳密な効果判定が困難であること、また著しく高価な治療法であることなどから、一部にこの治療法の見直しを主張する意見も認められる。

本シンポジウムではこの治療法に対する上述の批判をふまえて、まず基礎免疫学の最近の知見に基づく免疫グロブリンの生物学的機能、すなわち補体成分の活性化、細胞親和性、抗原抗体反応に伴う免疫グロブリン分子の修飾、抗体分子由来の活性ペプチド、リンパ球表面免疫グロブリンの性状を明らかにし、次いで各種 γ -グロブリン製剤の特徴とその生物学的機能につき解説していただく。

以下免疫グロブリンを殆どあるいは全く欠如する先天性免疫不全小児に対する補完療法の実際、内科および外科領域における重症難治感染症に対する本剤投与の効果と問題点、B型肝炎、帯状疱疹に対する特異抗体を高単位に含有する高度免疫血清の臨床応用とその成績、現時点における免疫グロブリン製剤療法の意義について述べていただきたいと考えている。

〔討論〕問題を各種免疫グロブリン製剤の特徴と適応、免疫グロブリン製剤投与時にみられる副作用、免疫グロブリン製剤の有用性に分けて討論を行なった結果、各種抗生物質投与により効果のみられない重症難治感染症に対しては、他によい治療法もないので、症例によっては免疫グロブリン製剤を使用することも止むをえない。しかし、免疫グロブリン製剤による治療は著しく高価であること、材料であるヒトの血液の供給を国外からあおいでおり人道上的問題もあること、作用機序の点から考えてもはじめに効果がない場合それ以上続けても無駄と考えられることなどから、厳密に症例を選択

し、いたずらな大量または長期投与を厳重に差し控えるなどの慎重な配慮が必要であるとの結論に達した。

1. 重症感染症におけるガンマグロブリンと抗生物質併用の臨床効果（外科）

鳥居 有人

国立立川病院外科

小島 俊彦

国立立川病院産婦人科

田村 潤

国立病院医療センター外科

γ -gl. と抗生物質を併用して、相乗効果を認めた文献は数多いが、その機構が充分解明されていないため、現在においても議論の多いところである。私共は国立病院医療センターおよび国立立川病院において、過去3年間、外科系において静注用 γ -gl. を使用した症例を、同時に行なった輸血を考慮して分析した。まず効果のあった症例、なかった症例と効果判定を保留した数例を表示したのち、全血、または血液成分を輸注する場合、含有される γ -gl. を計算して、 γ -gl. 製剤中の含有量と比較した。すなわち全血1単位中には、1.3g、新鮮凍結血漿80ml中には0.9g、濃厚赤血球液1単位中にすら0.4g含まれている。

輸血を併用した例では、医療センターで、 γ -gl. 製剤297.5gに対し輸血中の γ -gl. 量は886.5gと約3倍、立川病院でも1.6倍となっている。

輸血併用例では有効11例、無効15例、輸血のない症例では有効12例、無効9例。

γ -gl. 製剤のみで計算すると100~300mg/kgで、輸血中の γ -gl. 量を加えて計算すると300~1,000mg/kgの症例に有効例の方が多くなっているが、大量輸血群では有効例が少ない。これは治療困難な重症例が多いことを示している。

現状は重症感染症の定義が不明瞭であるため、適応がかなり広く解釈されて濫用のきらいがある。原料を人体に求め、外国から輸入している高価な製剤であることを銘記すべきである。

2. 低または無ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン置換療法

矢田 純一

東京医科歯科大学小児科

無ないし低ガンマグロブリン血症では化膿菌を主体と

する易感染性がみられる。これは細菌のオプソニン化、免疫溶菌現象に必要な抗体が欠けるためである。ウイルスではエンテロウイルス、肝炎ウイルスの感染が重症化する。また、麻疹・水痘は重症化しないが反復罹患することがある。中和抗体が欠けるためである。カリニ肺炎も起こしやすい。

これらの易感染性を是正するため、抗体を定期的に注射し補充するという方法がとられる。健康人プール血清から分画された免疫グロブリン製剤が使われる。免疫グロブリン置換療法と呼ばれる。製剤は IgG がほとんどであるから IgG 抗体を補充することになる。

血清免疫グロブリン値を 200 mg/dl 以上に保つことを目標とするが、そのためには初回 200 mg/体重 kg、以後 1 か月ごとに 100 mg/体重 kg を追加注射することが一般的であるが、感染予防に有効な投与量は症例ごとに異なるので、臨床経過や血中免疫グロブリン濃度をモニターしながら適宜増減して、その症例に最適な量を設定する必要がある。

相当大量を注射しなければならないので、筋注では苦痛が大きい。また十分に利用されない恐れもある。そこで静注用製剤が使用されることが多いのであるが、酵素処理製剤は半減期が短いので本療法には不向きである。ポリエチレングリコール処理、スルホ化、pH 4 処理など抗体分子に修飾の加わらない製剤が好んで使われる。

本療法で問題となるのは、発疹・発熱・呼吸困難・血圧低下・循環不全・意識障害などの副作用の発生である。微量残存する重合 IgG による補体の活性化がその成因と考えられている。初回治療の際は血中に存在する微生物抗原と投与した抗体との反応によるものも関係するといわれる。免疫グロブリンのアロ抗原、イソ抗原に対する抗体の出現によるものもあると思われる。一般人でのこのような副作用の発生は 1% 以下であるが、免疫不全症に投与した際は 10~20% の多きにのぼる。筋注ではその頻度は低くなるが、発生の危険は変らない。ゆっくり時間をかけ点滴静注するのがその発生を少なくする一法である。

このような治療により、発熱や感染の頻度を 2 か月に 1 回程度に減ずることができ、重症化も少なくなる。抗体生産系の欠陥だけで細胞性免疫の正常な症例はこのような治療でほぼ健康人と変らない生活を送ることができる。

無ガンマグロブリン血症ではしばしば関節リウマチの合併をみるのであるが、免疫グロブリン置換療法によりそれも改善される。

感染に罹患し、重症化の徴候がある場合には、たとえ血中の免疫グロブリンの量が充分に残存していても、当

の微生物に向けられた特異抗体は消費されていると考え、免疫グロブリンを追加注射することが望まれる。

3. Antibiotic-resistant bacterial infectious diseases に対する併用効果

嶋田 基五郎

東京慈恵会医科大学第 2 内科

抗菌・抗生剤の進歩発展にもかかわらず、immunocompromised host に合併する一般細菌感染症は重篤難治なものが多く、今日なお臨床大きな問題を残している。近年、このような antibiotic-resistant bacterial infectious diseases に対し生体防御機構を考慮しての免疫補助療法ともいべき静注用ヒト免疫グロブリン併用療法が盛んに試みられている。本シンポジウムではその臨床的意義と評価について基礎実験を踏まえて述べる。

1. 主要な静注用ヒト免疫グロブリン剤の抗体力価

1) pH 4 処理剤 (IG-100), 2) ポリエチレングリコール処理剤 (PEG-G), 3) ポリエチレングリコール+イオン交換体処理剤 (GV-523), 4) 乾燥イオン交換樹脂処理剤 (SM-4300), 5) スルホ化剤 (S-G), それに 6) ペプシン処理剤 (Pep-G) などの endogenous pathogens や environmental pathogens (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *B. fragilis*, *C. albicans*, etc) に対する凝集抗体価は 4~16 倍であった。Toxic shock syndrome (TSS) の起炎菌である *S. aureus* FRI 1169 の産生する toxic shock toxin に対する抗体価はいずれの製剤も 6 O. D. (1 mg/ml, ELISA 法) 以上あり、入院中の immunocompromised host 血清 (N=15) の平均 2.18 O. D. に比べて有意に高く、その有用性が示唆された。

2. 主要な静注用ヒト免疫グロブリン剤のオプソニン効果、補体依存性殺菌能ならびに感染防御効果 *in vitro* におけるマウス腹腔マクロファージの *E. coli* に対する食作用は Pep-G を除く他剤の添加でいずれも有意の亢進がみられた。

IG-100 と *E. coli* の間で補体依存性殺菌能を検討し、その効果は用量依存性であることが明らかにされた。また、実験的 *P. aeruginosa* 腹腔感染マウスにおける腹腔内ならびに血中生菌数は IG-100 30 mg/kg 投与群では経時的に減少した (1×10^8 /ml \rightarrow 1×10^4 /ml, 24 時間)。

3. 抗生剤と静注用ヒト免疫グロブリン剤の併用効果 対象：連続 3 日以上適性抗生剤使用にもかかわらず治療効果が不充分、あるいは認められない重症感染症。投与方法：臨床症状に応じ 1) 2.5 あるいは 5g を 1 回

2) 2.5g を1日1回, 2日間連続, 3) 2.5g を1日1回, 3日間連続投与のいずれかによった。

併用薬剤: 静注用ヒト免疫グロブリン使用前の抗生剤はそのまま投与終了後3日以上継続させた。その間ステロイド剤や血漿製剤の使用は禁止した。

臨床効果判定: 解熱効果を第一義的にみる(著効: 72時間以内の解熱, 有効: 1週間以内の解熱)と, GV-523, IG-100, SM-4300の有効率はそれぞれ62.9%, 58.6%, 61.9%であり, 基礎疾患, 起炎菌あるいはIgG値の変動による有効率の有意差は認められなかった。しかし, IG-100においてのみ白血球との間に有意の有効率差が認められている(各静注用ヒト免疫グロブリン剤研究会成績より)。

4. まとめ

静注用ヒト免疫グロブリン製剤の一般細菌感染症に対する有効性は基礎的には明らかであり, 臨床治験でも60%前後の有効率が認められている。本剤の効果発現機序として, 1) 特異抗体に基づくもの, 2) 生体の賦活によるものなどが考えられるが, これらについての明解な解析は現時点では行なわれていない。したがって, 長期のプログラミングによる臨床治験の検討が更に必要である。

4. 免疫グロブリンの生物学的機能と製剤

中 村 弘

産業医科大学医学部免疫学

免疫グロブリン(Ig)製剤の治療効果は, 特異抗体の受動免疫が主役であるが, その生物学的な諸機能を考える場合, 免疫複合物の生体内処理過程とともに正常Igの代謝回転も重要な関連をもつと考えられる。こうした観点からIgの生物学的機能発現と分子構造上の特性に関する最近の研究報告を紹介し, 製剤の性状についての考察を試みた。

Ig分子のもつ諸機能は相互に関連しているが, その発現機構は次の通り大別される。

1) 抗体分子単量体が示す活性で, 抗原との特異的結合反応が主体である。抗体分子をコードする構造遺伝子群が解明され, 抗体活性基の構造は, 産生細胞遺伝子の支配下に産生されるV領域アミノ酸配列によって特異性が決まり, その多様性はエクソン間の組み換えによって生ずることが明らかにされている。さらにクラス, サブクラスに関する遺伝的基礎をはじめ, その産生を支配する調節遺伝子群とその産物についても研究が進んでいる。

2) 免疫複合物やIg重合物の形成に伴って生ずる機能で, 補体結合あるいは細胞親和性の著しい増加が主体

であり, 生体反応にとって極めて重要な性質である。特に細胞受容体(FcR)への結合による細胞機能の調節は, 生体防禦の役割として重要であり, 免疫応答の反応機構との深い関連が示されている。さらにB細胞の抗原受容体である表面免疫グロブリン(m-Ig)もまた膜上での架橋による重合体の形成により細胞の増殖分化をもたらす。こうした分子間の重合による機能発現の分子モデルとして, 単クローン性クリオグロブリンの温度に依存した分子会合機構の解析結果を示し, 分子内の各ドメインにおける揺動構造(Fluctuational structure)と分子機能発現との関連について推論を試みた。

3) Ig分子の修飾により生ずる活性で, 酵素分解などによる活性ペプチドの産生が主体である。B細胞マイトゲン作用あるいは好中球活性能をもつそれぞれの活性ペプチド鎖の一次構造解析の結果を紹介し, 免疫グロブリンの生体内代謝におけるFcRとの相互作用を中心に免疫系の自己回転との関連について考察した。

静注用Ig製剤は, 酵素処理または化学修飾処理製品, ならびにIgG精製分画製品に大別される。最大の目標は投与時における副作用と抗原性の減弱であり, 二次的生物学的機能の構造部位であるFc領域の分解, あるいは重合物や変性物の混入の除去のための精製方法の違いによってそれぞれの製品が特徴づけられている。

個体のもつ正常Igとその代謝回転の過程, さらに上記の生物学的機能とを考えると, 可能な限り天然に近い状態が望ましいと考える。

5. HBIG

多 田 裕

東京都立築地産院小児科

抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)は, 現在感染事故治療用に市販されており, B型肝炎ウイルス(HBV)の母子間感染予防に対しても治験として使用されている。

HBVの院内感染に対し, 東京都は1976年3月よりHBIG管理班を組織し, 感染源がHBs抗原陽性であり, 事故者がpassive hemagglutination法(PHA法)でHBs抗体が陰性あるいは8倍以下の場合には感染事故発生後48時間以内にHBIG 5mlを筋注するという方法で感染予防処置を実施した。1980年1月31日までに1,194例の感染事故が報告されたが, このうち842例(70.6%)にHBIGの投与が行なわれ, 1年以上追跡された。

感染源がHBe抗原陽性であった例は19.8%であったが, このうち133例(76.9%)はHBIGの投与に

より感染を免れたが、11例(6.6%)が顕性、23例(13.8%)が不顕性感染を示した。感染源がHBe抗原陰性の場合には、HBIG投与により感染例は認められなかった。顕性感染は842例中では1.3%になり、医療事故によるHBV感染に対するHBIGの予防効果は98.7%にのぼることになる。

HBIGによるHBV感染予防効果が明らかになったため次にHBIGはHBVの母児間感染の予防に用いられた。東京都立築地産院で出産した母児の追跡結果では、全妊婦の1.7%はHBs抗原が陽性でありこれらの妊婦から出生した児を追跡すると、母親がHBe抗原陽性の場合には、児の87.5%はHBs抗原陽性となり、残りの12.5%も一過性の感染を示すHBs抗体陽性となった。一方、HBe抗原が陰性の場合には、キャリアとなる児はなく、HBe抗体陽性の母親から出生した児の2.2%、HBe抗原抗体とも陰性の母親から出生した児の15.8%がHBs抗体陽性となったのみであった。

このような結果から、HBs抗原とHBe抗原がともに陽性の妊婦から出生した児をHBV母児間感染予防処置の対象としている。

HBIGの投与のみによる、HBe抗原陽性妊婦から出生した児の感染予防成績は、HBIG非投与群では約85%がキャリアになるのに対し、HBIG1回投与では約45%、3回投与あるいは2か月ごとの投与では約25%のキャリア率になると報告されている。

我々は日赤より提供された静注用のHBIG、筋注用HBIGにより受動免疫を与え、HBs抗体が維持されているうちにHBワクチンによる能動免疫を与える方法により母児間感染の予防を昭和55年1月より開始している。

HBIGは、 2^{10} PHA価以上のHBs抗体を含む血漿からγグロブリン分画を分離し作製されているが、静注用のHBIGは、これをペプシンで処理しFc部分を除去したものである。静注用のHBIG(F(ab')₂)を用いる利点は、抗体の血中濃度を急速に上げることにより、分娩時に母体から児に移行すると考えられるHBVを抑制できるとともに、出生前に子宮内感染が起こっている児に投与してもFc部分が除去されているため、抗原抗体結合による副作用の危険が小さいと考えられる点である。

具体的には、出生時に臍帯血のHBs抗原の検査を行ない、陰性であることが判明し次第(生後1~2時間)F(ab')₂HBIG 150mgを静注する。24時間後に児より採血し、HBs抗原が陰性でHBs抗体が維持されていることを確認した上でHBIG 1mlを筋注する。以後は1か月ごとに採血してHBs抗体が8PHA価を維持するようにHBIG 1mlの筋注を追加するが、通常2か月ごと

にHBIGの投与が必要となる。以上の方法による受動免疫が与えられている間にHBワクチンを1か月ごとに能動免疫が得られるまで投与する。

本方法による成績は、1年以上を経過した101例中HBs抗原陽性は4例、HBs抗原は検出されなかったが、1年経過してもHbc抗体が認められ一過性感染と考えられる例が2例あり、残りの95例はHBs抗体が陽性でHbc抗体は認められず感染を免れたものと考えられる。

現在、我が国で実施されているHBV母児間感染予防方法には、われわれが用いた方法のほかに出生直後からHBIG筋注とHBワクチンの投与のみを行なう方法もある。F(ab')₂HBIGの必要性については今後の検討を待つ必要があるが、母親の血中のDNA polymerase活性が高い場合には、子宮内感染の危険が高いので、F(ab')₂の投与が望ましいと考えている。

新薬シンポジウム(I)

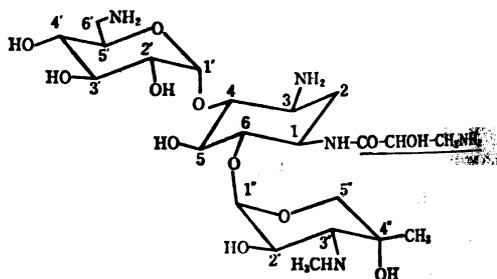
HAPA-B

司会にあたって

勝 正 孝
国立霞ヶ浦病院

斎 藤 篤
東京慈恵会医科大学

HAPA-Bは、米国Schering社によって創製され、東洋醸造(株)とエッセクス日本(株)で共同開発されたアミノ配糖体系抗生剤(AGs)である。本剤の化学構造は下記に示すとおりで、Gentamicin Bの1位のNH₂基にhydroxyaminopropionyl基を導入することにより得られる。



抗菌力の面では、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌作用を示し、かつ殺菌的である。

AGs不活化酵素の中のAAC(6')-4により不活化されるが、AAC(6')-1,3、APH(3')、AAD(2'')などにより不活化は受けない。また、新たに発見されたAMKの