

第 34 回日本化学療法学会総会

会 期：昭和 61 年 6 月 5～7 日

会 場：倉敷市民会館，アイビスクエア

会 長：副島林造（川崎医科大学呼吸器内科教授）

シンポジウム (I)

抗癌剤の投与法に関する原理と臨床応用

司会のことば

太 田 和 雄

愛知県がんセンター第二内科

酒 井 克 治

大阪市立大学医学部第二外科

抗癌剤の効果増強のために投与法を工夫することは臨床的に重要な課題である。本シンポジウムにおいて、抗癌剤の薬理、動態からみて各種の投与法によって効果が如何に増強されるか、その原理と臨床応用について論ずる。大量投与では、MTX, Ara-C など標準量とどのような薬理学相違があり、どのようなメリットがあるか。持続投与では、BLM, ADM, 5-FU, Ara-C などが、効果と副作用の点から間歇投与とどのように違うか。最近 MTX-5-FU 交代療法から出発した biochemical modulation とは如何なる投与法か。これによって成果のあげられているものは何か。抗癌剤の併用投与は今日最も広く用いられている投与法であるが、その理論的根拠は何か。真に効果増強につながる併用組合せは何か。動脈内投与法は直接腫瘍内に高濃度の薬剤を配給する有効な投与法であるが、抗癌剤の動注の場合の薬理動態からみて、持続か、間歇か、また濃度、注射速度など如何にあるべきか。近年肝癌では栓塞療法によってその治療成績は著しく向上してきた。これに抗癌剤を加えた化学栓塞療法がさらに有効な治療法と考えられるか。その適応、併用抗癌剤の選択、量、投与間隔など如何にあるべきか。最後に癌性胸膜炎など胸水中に抗癌剤を注入する方法も局所に高濃度の薬剤を配給でき、その効果も大きい。抗癌剤の種類によって作用機序、薬理動態からみて、効果、副作用はどのように違うか。また抗癌剤の選択、至適投与量は如何か。

以上、本シンポジウムにおいて抗癌剤の投与法について現時点における考え方を整理しておくことは有意義なことと思う。

1. 大量投与法

藤 本 孟 男

愛知医科大学小児科

全身性疾患である造血器腫瘍や広汎転移性癌にとって、癌化学療法は必須の治療手段である。ほとんどの抗癌剤の *in vitro* 実験での殺細胞効果は、dose response curve をとるので、臨床的にも高い血中濃度は、治療効果を増強させることは明白である。しかし抗癌剤の大量投与は正常細胞への致死的毒性の危険から常に制約を受ける。

しかるに最近の臨床薬理学の進歩は、薬剤の血中 pharmacokinetics に基づいて濃度をできるだけ高め、高度の補助療法および救助療法により毒性を制御して、腫瘍組織への選択毒性を向上させる臨床研究が可能になった。特に抗葉酸拮抗剤の Methotrexate (MTX) は、その毒性が 5-formly tetrahydrofolate (citrivorium factor: CF) により救助できることから、超大量投与の道が開かれた。この MTX 大量療法に続き cytosine arabinoside (Ara-C) 大量療法、さらに cis-platinum (CDDP) も大量投与が用いられた。

この抗癌剤の投与量増加に伴う効果は、細胞回転の面で比較的均一で、その腫瘍に感受性の高い薬剤であればより著明である。これまでの過去のデータより適応条件にある腫瘍は、白血病、悪性リンパ腫、睾丸腫瘍、小細胞性肺癌などが考えられる。しかもこれらの薬剤感受性の強い腫瘍では、その薬剤の比較的少量や併用療法によっても寛解期または術後にアジュバント療法としての役割が重要と考えられる。

MTX の 400 回に及ぶ大量療法（投与量：5-500 mg/kg, 急速静注-24 時間持続投与）の血中濃度を 2 コンパートメントオープンモデルで解析すると、 $V_d = 6.9 \pm 2.71/m^2$, $t_{1/2\alpha} = 1.81 \pm 0.35 \text{ hr}$, $t_{1/2\beta} = 16.2 \pm 9.2 \text{ hr}$ で、血中濃度は投与量に従い 1×10^{-7} より $9 \times 10^{-4} \text{ m}$ の超高濃度が得られた。骨髄細胞の増殖は $1 \times 10^{-8} \text{ m}$ 、消化器上皮細胞の DNA 合成は $5 \times 10^{-9} \text{ m}$ で阻害されるので、血中高濃度の MTX の腫瘍細胞殺作用は著しく向上する。薬剤濃度に加えて細胞毒性を規定する他一つ

の因子は作用時間である、MTX ではいかに高濃度でも 48 時間以内であれば毒性は CF で救助されることが判明した。しかも MTX の排泄はほとんど腎からで、高濃度の MTX を 48 時間以内に急速に排泄されるには、充分な補液 (100 ml/m²/hr) と尿のアルカリ化が必須条件であることを明らかにしている。特に重要なことは血中濃度モニターで、48 時間値: 1×10^{-6} m 以上、78 時間値: 1×10^{-7} m 以上では毒性の危険が予知できる。この安全投与条件下による MTX 大量-CF 救助療法の臨床効果は常用量に抵抗性の白血病にも有効で、さらに我々は急性リンパ性白血病高リスク群 71 例に行ない、3 年完全寛解率 (CR) を従来の 21% から 61% に、悪性リンパ腫 (18 例) でも 54% と著明に向上させた。骨肉腫には著効し、病理組織学的変化を指標にした Neo adjuvant 療法の術前投与にとり入れ、患肢温存を可能にしている。

Ara-C 大量療法は、その pharmacokinetics から、 $t_{1/2\alpha} = 10 \sim 23$ 分、 $t_{1/2\beta} = 2.26$ 時間で、血液・脳関門を比較的良好に通過し、血漿濃度の 40% 前後の髄液中濃度を占め、半減期は 2 時間である。水溶性が大なること、消失の速やかなること、副作用の比較的軽微なことから大量投与ができ、3 g/m²/1 時間静注で 12 時間後まで 100 mg/ml の血漿濃度が維持される。Ara-C 抵抗性になったヒト白血病細胞が *in vitro* 培養系で高濃度の Ara-C に反応し、Ara-C 大量療法の臨床共同研究班の成績でも治療抵抗性白血病 30 例の CR 率は 40%、部分寛解率 17% が得られている。副作用は悪心、嘔吐、下痢の消化器症状のほか傾眠、構語障害など中枢神経障害、羞明、結膜炎など眼症状がみられる。

これら抗癌剤の大量療法の利点は、その常用量に抵抗性になった腫瘍にも反応し、治療係数の増加と耐性防止およびその pharmacokinetics の特性から、血液・脳関門を越えて高濃度の薬剤が中枢神経系に移行する点にある。中枢神経系転移の予防および治療にも高い効果が得られる反面、特異な毒性 (白質脳症等) の発現の危険もあり、pharmacokinetics の理解と薬理学的および毒性学的モニターを含む厳重な臨床管理が重要である。

この抗癌剤の大量または超大量療法の特性は、薬剤に感受性の高い腫瘍に対して、寛解期または術後にアジュバント療法として治療率を増大させると同時に、治療全体の期間を減少させる方向に用いるのが、より効果的な臨床応用であろうと考えられる。

2. 持続投与法

太田 和雄

愛知県がんセンター第二内科

持続投与の原理は、その殺細胞作用が時間依存性の薬剤の場合、その薬理動態よりみて体内より非常に早く消失する薬剤においては持続投与によって効果を増強することができ、一方副作用によっては薬剤のプラズマピークレベルを低下することによって、これを軽減することができる。

抗生物質の bleomycin (BLM) と adriamycin (ADM) は持続投与によって薬剤のプラズマピークレベルを低下することによって BLM の肺毒性、ADM の心毒性を軽減することができる。BLM は尿中よりの排泄が早く血中よりの消失が早い、持続投与によって低くとも血中濃度を維持することによって DNA 損傷の repair を阻害する機序でもって効果も増強する。ユーリッヒ癌を用いて、BLM の間歇投与、連日投与、埋め込み式ミニポンプを用いた持続投与による効果を比較したところ、総投与量を等しくした場合、持続投与は他二者に対し有意に優れた効果を示した¹⁾。乳癌に対し、ADM の 60 mg/m² の標準量を 2~4 日持続静注することによってプラズマピークレベルは 2 日間、4 日間投与ではそれぞれ bolus injection の 10 分の 1、100 分の 1 に低下した。心内膜生検による心筋細胞の変性度は有意に低下した。一方奏効率は 50% で抗腫瘍効果は充分保たれた²⁾。

代謝拮抗剤である 5-fluorouracil (5-FU)、cytosine arabinoside (Ara-C) も持続投与によって効果が増強される。両者の血中濃度の半減期は約 15 分と短い。共に時間依存性の薬剤で血中濃度を持続投与によって維持することによって効果が増強される。大腸癌に対する 5-FU の 30 mg/kg 5 日間持続静注と、標準的用量 12 mg/kg 5 日間の bolus injection とを比較したところ、他覚的有效率、臨床的有用寛解率、生存期間において持続静注が優れ、悪心、下痢は同様であったが、口内炎、皮膚炎は逆に持続静注で強く、一方白血球減少など骨髄抑制は持続静注で非常に軽減された³⁾。我々も種々の 5-FU を用いた併用療法において、1 日 1,000 mg を 5 日間持続静注しているが、骨髄抑制は全くみられず、5-FU の持続静注は有用な投与方法と考えている⁴⁾。Ara-C の持続静注は理論的には良い投与方法であるが、臨床的には 12 時間毎の投与で、白血病細胞の回転上、S 期をカバーすることができ、その方法がもっぱら多く用いられている。またその masked compound である behenoyl Ara-C が多く用いられている。以上 4 種の薬剤について述べ

たが、持続静注で最も臨床にも有用性が認められている薬剤は bleomycin とその誘導体である peplomycin であり、5-FU もさらに多く用いられてよい方法と考える。その他 vinca alkaloid や cisplatin などについても持続静注が研究されているが、特に cisplatin の副作用軽減にとって有用な投与方法となろう。

以上、持続静注法についての現状を示したが、基礎的、臨床的に持続静注の有用性に関し、suggestive な data のある薬剤は以上の4剤であるが、randomized control study によって証明した成績は極めて少なく、本療法の有用性を実証するためにはさらに研究が必要である。

文 献

- 1) 加藤武俊, 他: Peplomycin の連続投与方法による抗腫瘍効果。癌と化学療法 10: 763~767, 1983
- 2) LEGHA, S. S., et al.: Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. Ann. Inter. Med. 96: 133~139, 1982
- 3) SEIFERT, P., et al.: Comparison of continuously infused 5-fluorouracil with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma. Cancer 36: 123~128, 1975
- 4) 太田和雄: 持続投与。癌と化学療法 12: 798~805, 1985

3. 併用投与

木村 郁郎

岡山大学医学部第二内科

今日、多数の抗癌剤が臨床の場で用いられているが、単剤投与では一部の腫瘍を除いてはその臨床の有効率はたかだか 30% ほどであり、治癒への第一関門である完全寛解を得ることは例外的といつてよい現状である。癌化学療法における効果増強のための方法として多くの試みがなされているが、現時点において最も普遍的で確実な手段は、抗癌剤相互の併用、すなわち、多剤併用であるということができよう。

すでに成人悪性腫瘍においても Hodgkin 病, non-Hodgkin's lymphoma (NHL) の中の一部の組織型、単発性腫瘍、絨毛癌などは化学療法により治癒しうる腫瘍とみなされるが、これらにおける治癒は多剤併用療法を導入することによってはじめてもたらされてきたものである。また明らかに多剤併用療法の恩恵に浴している腫瘍として、肺小細胞癌、成人急性白血病、卵巣癌、頭頸部癌、乳癌などをあげることができよう。このような腫瘍において効果的と評価される多剤併用療法は、いずれも経験的にいくつかの薬剤を組み合わせたものであり、明

確な理論的根拠に裏打ちされたものとはいえない。はっきりいえることは、これらの併用療法が次の3つの条件を具えていることであろう。すなわち、1) 対象とする腫瘍に対し明らかな活性を有する薬剤の併用であること、2) それぞれに異なる作用機序を有する薬剤の併用であること、3) 副作用の重複が軽微で各薬剤の full dose あるいはそれに近似の投与量がなされること、などである。

われわれは、上記の条件を満足する多剤併用療法として、NHL に対し bleomycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone 併用療法 (BCOP) を行ない比較的優れた成績をあげてきたが、NHL に対し単剤で最も active とされる adriamycin をこれに加えることにより (CHOP-bleo)、血液毒性の重複はみられたものの極めて満足すべき成績を得ることができた。すなわち、NHL, diffuse large cell type 52 例についてみると、完全寛解 (CR) 率では大差はなかったものの (BCOP: 59%, CHOP-bleo: 70%), 予測5生率は BCOP: 25%, CHOP-bleo: 55% であり、curable potential は後者において明らかに強いことが示されている。

sequential, concurrent および complementary inhibition などの概念は、多剤併用療法に対してひとつの理論的根拠を提示するものであるが、いずれも実験腫瘍による特定条件下での所見であり、臨床の場において普遍性を有しているとはいえない。L₁₂₁₀ leukemia, P₈₈₈ leukemia などは臨床効果をよく予言する実験腫瘍系とみなされており、多剤併用療法のスクリーニング系に供しようとする試みもある。しかしこのような系が、“ある特定の腫瘍、たとえば NHL とか肺小細胞癌に用いて効果的である”とする薬剤の組み合わせを予言できるかは疑問である。この点については、臨床腫瘍材料を直接用いた human tumor clonogenic assay (HTCA) による検討、あるいはヒト株化腫瘍細胞を用いての HTCA, nude mice などによる検討を通して、個々の腫瘍について多剤併用療法のスクリーニングが必要であることを強調したい。臨床第一相試験、第二相試験を通して蓄積された知見が、多剤併用療法を立案実施する上で最も重要であることは論をまたない。

多剤併用療法の目的の中には、薬剤耐性の発現を阻止しようとする意図も含まれている。しかし、多剤併用療法であっても治療コースを重ねれば耐性の発現は必至であろう。Goldie-Coldman の数理モデルは、非交叉耐性の2つの多剤併用療法を交互に投与する、いわゆる alternating combination chemotherapy に理論的根拠を与えるものである。われわれは肺小細胞癌において

COMP (cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, procarbazine 併用), VAN (VP-16, adriamycin, ACNU 併用) の交替療法を 1981 年以降実施してきた。胸部照射の併用が行なわれなかった 78 例の成績をみると, limited disease (LD) の全奏効率は 85%, CR 率は 50%, extensive disease ではそれぞれ 88%, 31% であった。また生存期間中央値は, LD で 15 か月, ED で 11 か月であった。この成績は COMP のみの投与が行なわれた症例との historical な比較において明らかに優れており, また従来の他施設からの報告との比較においても優れたものであった。Goldie-Coldman の理論を満足するためには, 2 種類の多剤併用療法が equipotential であり, しかも non-cross-resistant であることが必要である。臨床的にはこの条件を満足することは極めて困難であるが, 薬剤耐性が発現する以前に active な薬剤をすべて投与するという臨床的理念からすれば肯定すべき方法と思われる。本法の有用性は, 今後比較試験によって明らかにして行く必要がある。

4. Biochemical modulation

涌井 昭・金丸龍之介・角田 英樹

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

癌の化学療法における薬剤の併用が意図する効果は相乗効果, 少なくとも相加効果であるが, それを得るための一つの方法として, 最近, biochemical modulation が注目されている。Biochemical modulation とはある抗癌剤 (effector) の殺細胞効果を, その活性化を促進するか, 分解を抑制するか, あるいは癌細胞内代謝をかえるような薬剤 (modulator) の併用によって増強させることをいう。このような併用は主に代謝拮抗剤について検討されたが, 5-FU, Ara-C の modulation が臨床応用されている。本シンポジウムにおいては, これらの modulation 研究の現況を述べ, 問題点を指摘したい。

1. 5-FU の modulation

5-FU の細胞障害は, 細胞内で FdUMP になって methylene tetrahydrofolate (MTF₄) とともに, thymidylate synthetase と ternary complex を形成し, thymidylate synthetase 反応阻害による DNA 合成障害とリン酸化で生じた FUMP がさらに FUDP, FUTP になって RNA へとり込まれることによる RNA 代謝障害によって発現する。したがって, これらの代謝過程を修飾するような modulator の併用によって 5-FU 効果の増強が期待できる。この場合, modulator として methotrexate (MTX), N-(phosphonacetyl)-L-aspartic acid (PALA), Leucovorin (Le) などが用いられて

いる。

MTX は dihydrofolate reductase を阻害して MTF₄ の生成を抑制することによって, thymidylate synthetase 反応を阻害して DNA 合成を障害するが, また, プリン de novo 合成を阻害して phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) の利用を抑制し, 細胞内 PRPP を増加させる。実際, われわれの検討では, L1210 細胞, HeLaS₃ 細胞などを MTX で処理すると, 細胞内 PRPP プールが増大し, ³H-5-FU の RNA へのとり込みが亢進するとともに, ternary complex へのとり込みの増加もみられた。興味あることは, 5-FU 耐性 L1210 細胞では rRNA への ³H-5-FU のとり込みはほとんどみられないのに, MTX 存在下においては耐性細胞でも 5-FU の RNA へのとり込みが認められるようになり, 32S から 28S へのプロセッシングが阻害されたことである。これらのことから, 5-FU の効果は MTX との併用により増強され, 耐性の打破も期待できる。MTX 処理によりマウス骨髄細胞では PRPP プールの増大はみられない。このことは, MTX による 5-FU 効果の増強はある程度癌細胞選択的であることを示唆するものである。わが国でも MTX と 5-FU の併用の第二相試験が多施設共同で進行中であるが, MTX 100 mg/m²/週, 5-FU 600 mg/m²/週を投与し, Le. で rescue する方法によるこれまでの奏効率は胃癌 44% (16/36), 大腸癌 20% (3/15) であった。

PALA はピリミジン de novo 合成に関与する aspartic transcarbamylase を阻害するので, 細胞内の uracil nucleotides プールを減少させ, PRPP プールを増加させる。したがって, PALA は 5-FU と併用した場合, 5-FU の RNA へのとり込みを増加させて効果を増強させ得る。

Le. は生体内で MTF₄ にかえられ, FdUMP の thymidylate synthetase との結合を亢進させるので, 5-FU 効果を増強すると考えられている。Le-5-FU 併用の第一-二相試験の報告によれば, 進行大腸癌の奏効率は 39% (9/23) で, 5-FU 耐性症例にも有効であったという。UFT は tegafur と uracil をモル比で 1:4 の割合で含む抗癌組成物であるが, uracil が tegafur から遊離した 5-FU の分解を特に癌細胞内で抑制することにより, 5-FU 効果の増強を狙った併用である。

2. Ara-C の modulation

Ara-C は deoxycytidine kinase により Ara-CTP になって DNA polymerase を阻害し, DNA 合成を障害する。Ara-C の modulator としては MTX, thymidine などが用いられている。

MTX との併用により Ara-C の効果は増強するが,

この効果は MTX による細胞内 dATP の増加, dTTP 減少の結果, ribonucleotide reductase および dCMP deaminase 活性が阻害されて, dCTP が低下し, deoxycytidine kinase 活性が亢進して Ara-C のリン酸化が促進されるためと解されている。Thymidine は CDP reductase レベルで dCTP 生成を抑制する。したがって, thymidine との併用で Ara-C の Ara-CTP への活性化が促進されるので, Ara-C 効果の増強が期待される。本併用の成績としては, 非リンパ性白血病に対し 20~40% の奏効率が得られた報告や, 他剤に耐性となった慢性骨髄性白血病の急性転化例の 60% に奏効例が得られた報告がある。

以上, biochemical modulation の現況を報告したが, 問題点として, modulation が奏効するには 標的癌細胞が effector のみでなく, modulator にも反応しなければならぬこと, 効果の発現には両薬剤の投与順序, timing が重要であり, かつ, 効果は癌細胞内代謝, 増殖動態によっても異なること, などがあげられるので, これらに関する検討が必要である。

5. 動脈内投与法

田口 鐵男・太田 潤
大阪大学微生物病研究所外科

動注癌化学療法は, 抗菌剤を腫瘍の栄養動脈に直接投与することにより高濃度の薬剤を腫瘍に分布させ抗腫瘍効果を高め, 全身に循環する薬剤を少なくして副作用の軽減をはかろうとして始められた治療法である。

しかし, 抗癌剤の腫瘍内とり込みや全身への分布は多数の要因により影響を受けるものである。すなわち, ①抗癌剤の投与法, ②注入速度, ③局所血流, ④血管透過性, ⑤組織と薬剤の親和性, ⑥薬剤の代謝, 分解と排泄の速度などが考えられる。

動注療法の最大の特徴は抗癌剤投与後, 初回の循環時に高濃度の薬剤が, 腫瘍の栄養動脈に分布することにある。薬剤が心臓に還流し 2 度目の循環に入る時には肝, 腎を薬剤が通過するために解毒あるいは排泄されてしまい, 血中濃度は静注と変わらない。したがって, 動注を静注と比較して, より効果的に作用させるためには, この最大の特徴を生かさなければならない。そのために, a) 初回の循環で高濃度に流れてきた薬剤が腫瘍組織に吸着されるか, b) 組織内に入り活性型として腫瘍細胞内に取り込まれるか, または細胞内で速やかに活性化され殺細胞効果を発揮し, c) ほぼ完全に分解あるいは不活性化されるか, d) 心臓に還流した薬剤が体循環に入るまでに肺から排泄されることなどの条件が満たされるこ

とが必要である。特に a), b) のうちどちらか一つでも欠くようなことがあれば, 動注はまったく意味をなさないといえる。

腫瘍細胞や正常細胞に対する薬剤の化学的な作用様式については, なお不明な点が多どのように触媒されるのか, おそらくは活性代謝物質に変化してゆくであろうけれども, わからないことが多い。

いま, 動注と静注における薬理動態を比較検討してみると, 静注においては投与された薬剤は腫瘍内を通過する間に, 投与薬剤の X% が接触するものと仮定すれば, 動注においては, その動脈の血流が全身の 10% を占めているとすれば, 投与された薬剤の 10 X% が腫瘍内を通過する間に接触またはとり込まれるということになる。すなわち, 挿管動注した動脈の太さというか血流量に比例することになり, 動注においてはより多くの薬剤が腫瘍に選択的に分布されることになる。しかし, 初回循環後においては, 先に述べたように, 薬剤の分布はほぼ同じであり, 後は肝, 腎における薬剤の解毒あるいは排泄の能力, 能率によって薬剤の全身に及ぼす影響が変わってくる。

教室における 5-FU の動注に関する実験的検討では, 抗腫瘍効果は 5-FU が同量の場合には動脈内投与が全身投与に勝ったが, これは動注では注入中および注入直後の腫瘍内 5-FU 濃度が高いためと考えられた。また, ワンショット動注は持続動注より抗腫瘍効果が優れ, その理由としては腫瘍内に 5-FU が長時間, かつ高濃度に維持されることによると推察された。

肝臓は薬剤の活性化, 不活化などに大きくかかわっているためか, 5-FU 動注後の肝臓内 5-FU 濃度は特異な変化を示した。すなわち, 肝臓に流入する 5-FU が少量の場合には, 肝臓内に 5-FU はまったく検出されず, 大量では投与 24 時間後でもなお検出し得た。これは少量の 5-FU では肝臓で分解されるが, 大量になると肝臓の代謝能力が飽和されるためと思われた。

以上述べたように, 動注とひと口にいっても投与方法の違いにより, その薬物の動態は単純でなく, 今後なお一層の検討が必要であろう。

次に, 進行再発胃癌に対する重選択的大動脈内動注療法の臨床成績を示した。薬剤は, 5-FU を中心とし, これに加え MMC, ADR などをワンショットで投与する方法をとっているが, 過去 15 年間に進行再発胃癌 114 例に対し動注を行ない, 5-FU の総投与量が 5g 以上の症例に生存期間の延長を認め, 有効例も多くみられた。また 1 年以上の生存例も, 26 例にのぼった。

副作用は, 大きく動注チューブに起因するものと薬剤そのものに起因するものに分けられ, 前者では, チュー

ブ挿入部の感染と血栓形成、動注支配領域の皮膚色素沈着などがみられた。

最後に、動注療法が奏効を示した2症例を紹介した。第1例は、34歳女性の切除不能ボルマンⅣ型胃癌症例で、5-FU, MMC, ACNUなどの動注により3年10か月の延命をみ、内2年間の社会復帰を果たした。第2例は、61歳女性直腸癌再発肝転移例で、5-FU, ACNUなどの動注により再発後2年11か月の延命効果および1年11か月の社会復帰を果たした。いずれも動注に加え、フッ化ピリミジン系薬剤などの維持療法を行なういわゆる集学的治療が行なわれた症例であった。

以上、動脈内投与法の基礎的検討、および臨床成績について述べた。

6. Chemoembolization

木下博明

大阪市立大学医学部第二外科

最近、抗癌剤の投与方法の一つとして抗癌剤の動脈内投与と栄養動脈の塞栓療法 (transcatheter arterial embolization, TAE) との合併療法、いわゆる transcatheter arterial chemoembolization, TACE が開発された。これには種々の方法があり、2～3の臓器で試みられているが dual blood supply を受けている肝は embolization によく耐えるために肝癌に対して積極的に行なわれている。その目的は切除不能肝癌に対する姑息的治療、切除可能肝癌に対する集学的治療、再発肝癌に対する延命治療に分けられるが、今回は肝切除前に embolization の行なわれた肝細胞癌症例を分析し、その臨床的意義を検討した。

対象は、最近4年6か月間に肝切除の行なわれた肝細胞癌109例のうち術前に何らかの方法で肝動脈内に抗癌剤の投与された67例である。これら症例を抗癌剤の投与方法別に次の5群に分けた。すなわちⅠ群 (肝動脈内に抗癌剤の one shot 注入のみの行なわれた群: one shot 動注群) 9例, Ⅱ群 (Lipiodol—抗癌剤懸濁液の one shot 注入の行なわれた群: Lpd 動注群) 4例, Ⅲ群 (抗癌剤を染み込ませた Gelfoam® を用いて TAE の行なわれた群: TACE 群) 33例, Ⅳ群 (Lpd 動注後 TACE の行なわれた群: Lpd 動注+TACE 群) 9例, Ⅴ群 (one shot 動注後 TACE の行なわれた群: one shot 動注+TACE 群) 12例である。これら各群の AFP 値の推移, 副作用, 肝切除標本における組織学的な抗腫瘍効果, 治療成績について検討した。なお抗癌剤として ADM は 10～20 mg, MMC は 6～10 mg, Carbazyl-quinone は 4～16 mg 使用され、肝切除は chemoem-

bolization の約1か月後を目標に施行された。

まず chemoembolization 後の AFP 値の推移をみると、Ⅰ, Ⅱ群の AFP 値は約半数例で、TACE 群はほぼ全例で低下したが、いずれも3～4週間より再上昇した。TACE 症例では発熱、腹痛が2日～1週間持続するものが多く、また GOT および GPT 値の上昇もみられたが、その多くは1～2週間以内に施行前値に復した。しかし TACE 非施行のⅠおよびⅡ群ではこれらの副作用はほとんどみられなかった。次に各群の組織学的な抗腫瘍効果をみると、主腫瘍の完全壊死はⅠ群9例中1例, Ⅱ群4例中0例, Ⅲ群33例中17例, Ⅳ群9例中4例, Ⅴ群12例中2例で観察された。すなわちⅠ, Ⅱ群では1例を除いてすべて25%以下の壊死率であったが、TACE の行なわれたⅢおよびⅣ群における主腫瘍の完全壊死は高率にみられた。次にⅠ, Ⅱ群の肝内転移巣は壊死に至らなかったが、TACE 症例における直径0.5 cm以上の肝内転移巣の多くは完全壊死に陥っていた。また被膜浸潤に対する TACE の効果は著明であった。しかし被膜外浸潤や門脈内腫瘍栓に対する TACE の効果は低かった。

これら67例の肝切除後在院死亡は6例8.9%にみられたが、この成績は術前抗癌剤非投与42例の在院死亡4例(9.5%)よりもむしろ低かった。また術前抗癌剤投与症例の遠隔成績は抗癌剤非投与群38例の成績よりも良好であり、特にⅢ群の遠隔成績(1生率96.2%, 2生率78.7%, 3生率78.7%)は抗癌剤投与群のなかでも最も良好であった。また、Ⅱ, Ⅳ群の経過期間が短い、1年6か月間の累積生存率はいずれも100%であり、今後も良好な遠隔成績が期待される。

したがって chemoembolization は非癌部肝組織に特定の影響を及ぼさず、塞栓による酸素不足と塞栓子内の抗癌剤の徐放効果によって著明な抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。特に肝内転移巣に対する抗腫瘍効果は再発の防止やその遠隔成績の向上さらに再発時の延命治療としても意義あるものと考えられる。

7. 抗癌剤の胸腔内投与に関する原理と臨床応用

本間 威

埼玉がんセンター呼吸器科

癌性胸膜炎の治療には種々の抗癌剤の胸腔内投与とチューブドレナージ法の併用が広く行なわれ好成績をあげている。局所療法の主な目的は薬剤の胸膜刺激作用により、胸膜を癒着させ胸水の産生を阻害することである。しかし薬剤の投与量、投与方法などについては一定の見

解はなく、各研究者によりそれぞれ異なる。以下薬剤の選択、使用に当たって考慮すべき 2, 3 の点について検討する。

1. 胸腔内投与時の体内動態

6種類の抗癌剤を癌性胸膜炎患者の胸腔内に注入し、その体内動態を検討した。薬剤の投与量は ACNU 200 mg, Aclacinomycin 40 mg, Adriamycin 20~40 mg, Mitomycin C 10~20 mg, Neothramycin 30~40 mg, Cisplatin 60 mg/m² であった。胸腔内投与後の胸水中薬剤濃度は時間とともに減衰し、一相または二相性の減衰曲線で表わされた。胸水中濃度に最も影響を与える slow phase の parameter の半減期を各薬剤について比較すると、ACNU が最も短く 0.7 時間、次いで MMC 2.3 時間、TNM 4.4 時間、ACM 15.7 時間、ADR 19.4 時間、CDDP が最も長く 81.2 時間であった。

局所効果のみを考えると、胸水中に長時間残存する薬剤がより有効と考えられ、排出の早い薬剤を使用する場合には繰り返し注入する必要がある。

2. 血中への移行

血中への移行は胸腔内投与後 15 分後にはみられ、1~2 時間でほぼ最高濃度に達し、以後次第に減少する。どの薬剤でも血中最高濃度は胸腔内注入直後の胸水中濃度の 1% 以下であった。AUC から血中薬剤濃度と胸水中濃度の比を求めると、ACNU 4.2%, CDDP 2% で、胸腔内に投与した場合血中への移行は少ないといえる。したがって、静脈内投与の場合より副作用は少ないが、大量を投与する場合にはそれだけ血中へも移行すると思われるので注意を要する。

3. 家兎胸膜に対する刺激作用

各種薬剤の胸膜刺激作用の強さを比較するため、家兎の胸膜内に薬剤を投与した後の胸膜病変を検討した。MMC および ADR では多量の胸水がみられ、注入薬剤量に比例して増加した。ACM では中等度に、CQ では少量の胸水が認められたが、ACNU, BLM, VDS では胸水は全く認められなかった。

正常家兎の胸腔内に薬剤を注入すると刺激の強さによって種々の反応がみられた。すなわち胸膜中皮細胞は膨大し、種々の大きさの空胞が出現し、刺激が強くなると広範囲にわたり中皮細胞の剝離がみられるようになる。中皮下層には炎症細胞の浸潤、浮腫がみられた。薬剤投与 3 週目にはこれらの変化は快復しほぼ正常に近づくが、ADR, MMC では中皮下層に血管の増生、膠原繊維の増殖がみられ、次第に繊維化が進み胸膜は肥厚する。このような胸膜の反応が胸膜炎の治療中にもみられ、胸水は消失するか、あるいは胸水貯留が抑制されるものと思われる。

4. 局所療法の臨床成績

最近の治療成績をみると、奏効率は 50~90% で、抗癌剤単独使用よりも抗癌剤と OK-432, BCG-CWS などを併用することにより成績は向上する。また有効例では明らかな延命効果が認められている。

まとめ：癌性胸膜炎の局所療法は薬剤の種類を問わず症例の半数以上に有効であるが、癌性胸膜炎の病態については未だ不明の点も多く、治療成績向上のためにもその解明が急がれる。また使用薬剤については、1) 体内動態、2) 胸膜刺激作用、3) 抗腫瘍効果などの検討が必要である。

シンポジウム (II)

老人の感染症とその対策

司会のことば

大森 弘 之

岡山大学医学部泌尿器科

島田 肇

東京大学医科学研究所感染免疫内科

老人の感染症として頻度の高いものに呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症があり、寿命が延長した今日、これらの感染症によって日常の活動に支障を来している老人は極めて多い。さらに、化学療法が発達した今日でも、老人の死因の約 30% は感染症で占められている。

臨床細菌学的には、老人だけに感染する病原体は知られていない。老人の感染症から分離される微生物は青壮年層にも感染をおこし得るもので、かかる観点に立てば、老人の感染症は一般成人のそれと本質的な差異はないはずである。しかし感染症の病態は起炎菌のみによって規制されるものではなく、宿主-寄生体の相互関連に則って考えなければならない。老人自体がすでに病人であることが多く、また時間的加齢にともなう各臓器の形態や機能の低下も加わってくるため、ここに成立する感染症は、宿主老人の状態によって大きく修飾を受けてくる。原則的には慢性複雑性感染症の病型をとるが、急性増悪の時には激しい症状を呈し、また敗血症性ショックや急性化膿性閉塞性胆管炎のように電撃的に経過する症例をみると、老人患者が多いのも実状である。

老人の化学療法に際しては、抗菌剤の選択、投与経路、投与量、投与間隔、投与期間について一般成人とは異なった配慮が求められる場合もでてくるし、難治感染症の老人には化学療法のほかに宿主側因子の是正が必要であり、免疫賦活療法がどの程度の役割を果すかは検討を要する問題である。また感染抵抗力の低下している老

人で、真菌感染の頻度や発症要因の解析も必要である。

これらの背景や課題をもとにして、老人感染症の病態の解明と、治療上の問題点の整理のため、本シンポジウムの開催のはこびとなった次第である。

〔討論〕

問題を老人の感染防禦能の障害部位、起炎菌の特徴、症状の特徴、化学療法スケジュールに分けて討論を行った。老人は *compromised host* と表現されるが、ツベルクリン反応で代表される細胞性免疫能は低下しているものの、免疫グロブリン濃度、好中球機能など今日の臨床検査で測定可能な感染防禦のパラメーターでは、明らかな欠損を証明し得ない例が多い。それよりも脳血管障害や大腿骨頸部骨折ともなる ADL の低下が易感染性の背景となる場合があり、また呼吸器では気管支拡張や肺気腫、さらには喀痰の喀出障害、尿路では前立腺肥大や神経因性膀胱による尿流障害など各臓器の局所的防禦能の破綻の比重が大きい。加えて老人が糖尿病、悪性腫瘍などの疾患の持主である場合には、この基礎疾患による易感染性と感染の難治化に注目しなければならない。

起炎菌としては、自宅発症の肺炎では老人でも肺炎球菌が最も問題となるものの、慢性気道感染になればインフルエンザ菌や緑膿菌を重視すべきで、呼吸器感染症に限らず他の感染症でも、健康人には無害な弱毒菌も起炎菌になり得るし、しかも複数菌が病巣から検出される場合が珍しくない。

症状は各臓器感染の定形的症状を呈することが多いが、なかには非定型であったり、無症状に経過する例がある。

化学療法については、多くの抗生物質は腎を主要な排泄経路とし、腎硬化症でクレアチニン・クリアランスの低下している老人では血中半減期の延長がみられるので、投与間隔についての配慮が望ましく、特にアミノ配糖体の投与例では、血中濃度をチェックする必要性が論じられた。

特別発言の慈恵医大上田名誉教授は、過去に行なわれた注射用抗生物質の第二相第三相試験の対象例の解析から、感染症、特に呼吸器感染症における老人症例の急増を提示され、今後の薬剤開発を進める上で、老人感染症を特に重視すべきことと、臨床面においては経済性をも考慮した老人の感染症の治療を検討すべきことを指摘された。

1. 呼吸器感染症

二木 芳人

川崎医科大学呼吸器内科

老人は加齢にともなう臓器の障害、各種免疫能の低下さらに様々な疾患の合併などを背景として、若年者に比して易感染性でかつその感染症は難治傾向を示すと考えられている。今回、老人の呼吸器感染症の特殊性を再確認する目的で、まず最近全国レベルで実施された細菌性肺炎に対する7つの薬効比較試験成績および当科で過去12年間に経験した *Community acquired pneumonia* 258例について臨床的検討を行なった。

対象とした7比較試験は経口剤4試験、注射剤3試験で、臨床的有効性の評価対象例は797症例であった。これらについて、便宜上65歳以上を高齢者群とし、それ未満の若年者群とて、種々の背景因子、起炎菌、副作用、レ線改善率などについて群間比較を行ない、併せて有効率と各要因の相関性について検討した。初診時の白血球数やCRP値、脱水の有無については、両群間に顕著な差はみられなかったが、発熱の程度はやや高齢者群で軽く、また、感染重症度は高齢者でやや高い傾向が示されていた。当然の結果ながら基礎疾患、合併症の保有率は高齢者群で69.5%、若年者群で38.9%と著差がみられた。起炎菌については全体の起炎菌判明率は35.9%と低率であったが、高齢者群では肺炎球菌の分離率がやや高い傾向がみられた。薬剤の有効率は各々72.3%、84.4%と高齢者群で有意に低かったが、無効症例の解析からは起炎菌、感染重症度、副作用などにその有効性低下の原因を求めることはできなかった。唯一、基礎疾患の有無と種類で両群間に差を認めたのみであった。また胸部レ線の改善、吸収は明らかに高齢者で遅れる傾向が認められ、これも有効性の評価に影響する要因と考えられた。

次に *Community acquired pneumonia* の検討では、まず症状の初発から医療機関の受診までの日数、ならびに受診動機となった症状について年代別に比較した結果、高齢者程、症状初発から初診までの日数は延長する傾向を示し、40歳以下では90%以上が7日以内に受診しているのに対し、70歳以上では7日以内の受診率は68%と低く、14日以上経過して後の初診も15%認められた。また受診動機となった症状をみると、高齢者では意識障害や食思不振あるいは全身倦怠感などの漠然とした全身状態の変化や他覚的な症状の頻度が高く、このような症例ではやはり受診までの日数も延長する傾向が認められた。

さらにこれらの症例について、高齢者での肺の機能的、器質的障害を検討する目的で、初診時の動脈血ガスあるいは肺機能について若年者群との比較を試みたが、高齢者では感染時 PaO₂ の低下は若年者に比して強く、また PaCO₂ も高値を示す例が多かった。このことは老人肺で閉塞性換気障害や肺泡低換気が高頻度にみられることを裏づけると同時に、高齢者では容易により重篤な低酸素血症が感染によって惹起され、二次的な組織や臓器の障害の原因となることを示すものと考えられた。

臨床効果と種々のパラメーターとの相関をみてみると、年齢や呼吸器系の基礎疾患とは治療効果は明らかな相関性を示し、また PaO₂、PaCO₂ は特に高齢者で予後と若干の相関を認めたが、1秒率や1秒量あるいは $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ などでは明らかな傾向を認めなかった。

以上の臨床的検討で、高齢者の肺炎が若年者に比し、より重症化、難治化傾向を示すことが再認識されたが、臨床的には従来からいわれるように、基礎疾患の存在や感染時の強い臓器障害などに加え、感染の認識と治療開始の遅れ等も重症化の一因と考えられ、この点から高齢者と生活を共にする家族の疾患に対する意識の向上を計ることも対策の一つと考えられた。

また、54~60 週齢の老齢マウス、Papain 吸入により作製した肺気腫マウスを用い、若干の感染実験を行なった。Type B の *H. influenzae* を鼻腔滴下感染させ、感染後の肺内残存菌数を経時的に追った結果、コントロールに比し、両群のマウスでは除菌が遅れる傾向が認められた。特に老齢マウスでその傾向は顕著であり、組織的には炎症細胞の肺腔内への出現が老齢マウスで遅れることが示され、肺胞洗浄で得られた Lavaged cell でも同様の傾向が認められた。しかし非感染時の肺胞マクロファージの NBT 還元能などは正常であった。二次的な好中球を主体とする炎症細胞の動員の遅れが、除菌率低下の一因と考えられる。

2. 尿路感染症

公文裕巳

岡山大学医学部泌尿器科

老人における尿路感染症 (UTI) の特徴ならびにその対策について述べる。

一般に老人の UTI は若年者の UTI に比較して明らかに難治性であると考えられているが、基礎疾患のない老人の場合には必ずしも難治性とはいえず、化学療法に対する反応性も悪くはない。しかし、老人の UTI において基礎疾患の全くない単純性 UTI はむしろ少なく、顕性ないし不顕性の基礎疾患を有する症例が多数を占め

ている。今回、その特徴評価を行なうにあたり、主として尿路に顕性の基礎疾患を有する複雑性 UTI 症例を対象とし、また、便宜上 70 歳以上を老人として検討を加えた。

1977 年より 1985 年までの 9 年間に本邦で行なわれた複雑性 UTI に対する注射薬の比較試験 (28 トライアル、有効性評価対象 6,000 余例) をもとに、年齢を 50 歳未満、50 歳代、60 歳代、70 歳代、80 歳以上の 5 群に層別化し、各群の背景因子、原因菌分布、臨床効果、副作用などについて解析した。

(1) 背景因子：年齢構成は 70 歳以上の老人群が 50.6% と約半数を占め、性別では加齢にともない明らかに男性構成比が高くなり、50 歳未満では 58.0% であるのに対し、老人群では 88% であった。基礎疾患では、50 歳未満では腎結石をはじめとする上部尿路疾患が過半数を占めていたが、加齢とともに上部尿路疾患の占める割合が減少し、老人群では前立腺肥大症をはじめとする下部尿路疾患が 92.7% を占めていた。UTI 疾患病態群別では、上述の基礎疾患の差を反映して 1 群、5 群のカテーテル留置例ならびに 2 群の前立腺術後感染症が加齢とともに増加し、3 群の上部尿路単独感染症が減少していた。

(2) 原因菌分布：他臓器の感染症と同様に老人のみに特異的な原因菌は認められなかった。*E. coli* は 50 歳未満群約 20% に対し、老人群約 10% と加齢にともなって明らかに減少していたが、これにともなって特定の菌種が増加する傾向はなく、極めて多彩な分布を示した。混合感染の占める割合も加齢にともなって増加していたが、特にカテーテル非留置例において加齢とともに混合感染の占める割合が高くなっており、カテーテル非留置の老人群では混合感染が約 40% を占めていた。

(3) 臨床効果：加齢にともない全体として有効率は低下しており、50 歳未満群では 65.0%、老人群では 70 歳代群 53.8%、80 歳以上群 49.6% であった。しかし、カテーテル留置例のみを対象とした場合には、各年代群ともに有効率は 40% 前後であり差を認めなかった。同様に、単独感染群に比して混合感染群では加齢にともなう有効率の低下傾向は軽微であった。また、全般的には細菌尿に対する効果に比して膿尿に対する効果が加齢とともに低下する傾向を認めた。

(4) 副作用：自他覚的副作用ならびに臨床検査値異常の発現頻度は、加齢にともない上昇するという傾向は認められなかったが、BUN、Cr の上昇ないし電解質異常例は老人群にやや多い傾向を認めた。

細菌尿に対する効果に比して膿尿に対する効果が加齢にともなってより低下する傾向を認めたこと、ならびに

老人では腎機能に関する副作用が多いことより、老人における白血球機能、腎機能についても検討を加えた。

末梢白血球機能については、パラメーターを個々に比較した場合、老人群において必ずしも有意に低下しているという成績は得られなかったが、総合的には機能低下が存在するものと思われた。一方、腎機能については、当科の過去 10 年間の入院患者を対象に検討した成績においても、BUN, s-Cr 正常例において、50 歳未満群の Ccr は平均 81.7 ml/min であるのに対し、老人群では 59.8 ml/min と有意に低下していた。

以上の成績より、老人感染症の特徴をひとことであるならば、難治性の高い下部尿路の基礎疾患を有する易感染性宿主に発生する UTI であり、その治療の大原則は基礎疾患を積極的に除去することである。また、化学療法を行なう際には、老人の諸臓器機能低下、特に潜在性の腎機能低下を考慮に入れて施行すべきであると考えられた。

3. 胆道感染症

品川長夫

名古屋市立大学医学部第一外科

機能的あるいは器質的障害の存在する諸臓器および内在する併存病変などを有する高齢者は易感染性であり、一度発症した感染症は重篤で難治性となり易い。高齢者の胆道感染症および胆道系手術後の感染症について各種の背景因子について検討し、その対策と治療についての指針をさぐってみた。

正常のヒト胆汁は無菌と考えられているが、胆道系疾患で手術を施行した症例においてはかなりの率で胆汁より細菌が分離されている。細菌が分離されたすべての症例が直ちに胆道感染症とはいえないが、これらは術後感染症の起炎菌と一致する場合が多いことや、これらの細菌が急性胆嚢炎や胆管炎などの胆道感染症の起炎菌となり得ることはよく知られている。まず胆石症について胆汁中細菌の陽性例の背景因子を検討した。胆石症における胆汁中細菌陽性率は全体として 45.2% であり、年齢では 50, 60, 70 歳代と高齢になるにしたがって有菌率は有意に高く ($P < 0.05$)、70 歳以上で 69.6% の陽性率であった。胆嚢結石、総胆管結石、肝内結石の順に有菌率は高かったが ($P < 0.05$)、70 歳以上の症例とそれ以下に分けたそれぞれの有菌率には差が認められなかった。胆石の種類別ではビ系石群で有菌率は 69.5% と高く、70 歳以上のビ系石例ではさらに 95.7% と高い有菌率を示し有意差 ($P < 0.05$) を認めた。胆石症手術時の胆汁より分離された細菌は、70 歳以上とそれ以下で比

較し差は認められなかった。胆石症と併存病変の有無をみると、70 歳以上の症例では併存病変をもつものが 69.0% であり、高齢者に有意に併存病変合併率が高かった。胆汁中細菌の陽性率に関与する因子としては高齢者、黄疸、総胆管結石、肝機能障害、総胆管の拡張などが有意に関与する因子である。70 歳以上の症例において臨床検査値異常と胆汁中細菌の有無について検討したのが有意の差は認められなかった。しかし、Hb, TP, GOT, GPT, AI-P, BUN, creatinine の項目では検査値が正常例であっても高齢者に有菌例が多かった。以上が胆石症例における胆汁中細菌とその背景因子である。

感染症状のみられた胆道感染症の 111 例について検討した。このうち 25 例は 70 歳以上の症例であり、胆嚢炎 12 例、胆嚢炎+胆管炎 11 例、胆管炎 2 例であった。この 25 例中 8 例、32.0% に胆道感染症に合併する腹膜炎、ショック、腎不全、敗血症あるいは肺炎などの合併症が認められた。この合併症の発症率は 69 歳以下では 16.5% であったが有意の差ではなかった。111 例中 95 例で胆汁中細菌の検索が施行されているが、そのうち 59 例、62% に細菌が分離された。胆嚢炎では 53% の分離率であり、一般に、胆道感染症といわれているものであっても、すべてが細菌感染でないことを示している。しかし胆管炎では細菌分離率は高く、さらに肝膿瘍では全例細菌が分離された。分離菌では大腸菌、*Klebsiella*, *Enterobacter* が多くグラム陰性桿菌が高齢者においても問題となる細菌と考えられた。

胆汁中より分離頻度の高い細菌に対してセフェム系薬剤は優れた抗菌力を示す。また胆汁への移行も良好なものが多く胆道感染症の治療に用いられることが多い。CPM, CBPZ, AZT, 6315-S の胆道系組織移行と年齢との関係を検討した。いずれの薬剤も胆汁への移行は良好であり、胆嚢壁への移行も治療上有効と考えられるものであった。しかし加齢による変動はほとんど認められず、肝胆道系の器質的あるいは機能的異常の影響を強く受ける傾向にあった。CPZ を投与した高齢の急性胆嚢炎症例では総胆管胆汁あるいは胆嚢胆汁への移行は不良であったが、胆嚢壁への移行は良好であった。若年者における CPZ の移行も同様のパターンであった。胆嚢壁の病理標本にていずれも血行性の移行を示唆する血管拡張、出血の所見が認められる。

まとめ：高齢者における胆道感染症の診断と治療においては、加齢による胆汁中細菌の陽性率の増加と分離菌の種類の違いを知る必要がある。また基礎疾患、併存症およびその他の背景因子の把握とその改善策が不可欠である。セフェム系薬剤の胆道系への移行は加齢による影響はほとんどなく、その抗菌力よりみて高齢者の胆道感

染症治療薬剤として有用と考えられる。

4. 真菌感染症

稲松孝思

東京都老人医療センター感染症科

加齢にともなう感染防御能の低下を指摘される老人において、日和見感染症の代表的な原因菌である真菌が、どのような態度をとり、実地臨床上どのように対応すべきかを明らかにすることが、演者に与えられた課題である。これに応えるために、老年者における各種臨床材料からの真菌検出状況、剖検例における深在性真菌症の実態、抗真菌剤投与にともなう問題点などについて検討した成績を報告する。

1. 臨床材料からの真菌検出状況

主として老年者を対象とする当院における 1984 年度の各種臨床材料からの真菌検出率は、菌量の少ないものも含めると、喀痰 20.1%、尿 10.8%、皮膚化膿巣 7.7%、血液 3.6%、胸・腹水 2.5%、胆汁 3.8% であった。入院患者では外来患者に比して真菌検出率は高かった。真菌検出を目的として培養した、1983~1984 年度の検体について分離菌種をみると、*Candida albicans* 55.3%、*Candida glabrata* 25.5%、*Candida tropicalis* 12.0%、その他の *Candida* 属 3.4% などと、殆どが *Candida* 属であった。喀痰より *Candida* が検出された症例について、臨床像を検討したが、いずれも各種抗真菌剤投与を受けている症例であり、経過などから、*Candida* 肺炎を疑う所見は得られなかった。

過去 12 年間に、当院で経験された血液培養陽性例 1,039 症例中、51 例、4.9% で真菌が検出された。分離菌種は、*Candida albicans* 33.3%、*Candida tropicalis* 27.5%、*Candida glabrata* 23.5% などであり、ほとんどが *Candida* 属であった。88.2% の症例は広域抗生剤の前投与があり、侵入門戸不明例が多いが、10 症例は静脈留置カテーテルの関与が強く示唆された。真菌血症診断後 1 か月以内に死亡した 33 例中 28 例が剖検されたが、深在性真菌性の証明されたものは 2 例のみであり、*Candida* 血症の大部分は一過性のものであることが示唆された。

2. 老年者の抗真菌抗体保有率

明らかな感染症状を有さない外来通院老人患者 34 例 (69~89 歳) を対象に Rosch HA test を用いて抗カンジダおよび抗アスペルギルス抗体を測定した。抗カンジダ抗体が 320 倍以上のものは 50%、抗アスペルギルス抗体が 20 倍以上のものは 10% であり、老年者で *Candida* の不顕性感染の既往が約半数にみられることが示

唆された。

3. 剖検例における深在性真菌症

60 歳以上の老年者剖検例 1,613 例について深在性真菌症の有無を検討した。33 例、2.05% において病理組織学的に深在性真菌症が認められた。8 症例は複数臓器に病変を有する全身型であり、局所型は肺 18 例、尿路 3 例、消化管 4 例、中枢神経系 1 例であった。アスペルギルス症の 15 例中 13 例は肺型、2 例は全身型、クリプトコッカス症 8 例中全身型 3 例、局所型 5 例、カンジダ症 7 例中全身型 3 例、局所型 4 例であり、同定不明が 4 例であった。

これらの症例の基礎疾患は、血液疾患 6 例 18%、固型癌 11 例 33.3%、ステロイド投与中のリウマチ性疾患 1 例、その他 15 例 45% であった。その他例の大部分は中枢神経疾患などにより 3 か月以上ほぼ寝たきり状態で、白血球減少はないが、リンパ球数は 1,000/cmm 未満であり、全身状態の著しく疲弊した症例であった。

奥平らの 1972~1981 年の日本剖検輯報に基づく集計成績と比較すると、深在性真菌症の頻度は 60 歳以上では自験例とほぼ同じであり、若年者層の 1/2 以下であった。全年齢層を含むこの集計成績に比して、自験例では血液疾患を有するものが少なく、カンジダ症の割合が少なかった。

4. 治療成績

クリプトコッカス 髄膜炎 5 症例に対して、Amphotericin-B と 5-FC の併用療法を行ない、3 例は治癒した。経過中各種副作用は必発であり、悪寒戦慄をともなう高熱、腎障害、消化器症状などが治療上の大きな障害となった。発熱に対する充分な premedication、腎障害軽減のための Amphotericin-B の髄腔内注入や投与間隔の工夫、適正な輸液などの重要性が示唆された。

真菌血症 51 例中 6 例に Amphotericin 単独投与 (総投与量は最大 78 mg)、4 例に 5-FC 単独投与、1 例に両者の併用療法が行なわれた。抗真菌剤投与例 11 例の 1 か月以内の死亡率は 45%、非投与例では 65% であるが両群間に有意差はみられなかった。

5. 考察・結語

老年者において各種臨床材料よりかなりの頻度で *Candida* 属が検出されるが、その大部分は colonization ないしは subclinical な感染にとどまる。剖検所見の検討成績からみて、抗真菌剤投与を要する深部真菌症に進展する症例は、老年者において必ずしも多くはなく、血液疾患、放射線治療、抗腫瘍療法中の悪性腫瘍例、steroid 投与例、長期臥床中のリンパ球数の少ない極度に疲弊した症例に限られる。Amphotericin-B などの副作用の強い抗真菌剤の適応となる症例はかなり限定して

選択すべきであろう。

5. 化学療法とその問題点

山本 俊 幸
名古屋市厚生院内科

高齢者は高齢であることだけで compromised host であり、その上、基礎疾患、合併症を複数でもつものが多く、感染症そのものが難治になり易く、また、軽症あるいは単純性のものでも有効性が低下し、細菌学的効果はみられても、十分な総合効果が得られない場合がある。今回は高齢者に対する化学療法の問題点を臨床成績、体内動態、白血球機能の面から β -lactam 剤の成績を中心に報告する。

1. 臨床成績

内科系感染症 85 例（呼吸器系 56 例、尿路系 22 例、その他 7 例）、男性 45 例、女性 40 例、年齢 52 歳から 97 歳（平均 80.1 歳）に対する β -lactam 剤 5 剤（Azthreonam 14 例、Carumonam 25 例、Cefminox 25 例、Imipenem/Cilastatin 13 例、Clavulanic acid-Ticarcillin 8 例）の有効率は 25% から 68%（平均 49.4%）であり、各新薬シンポジウムでの内科領域の成績では 65.2% から 79.4%（平均 71%）であった。この差は症例に占める 70 歳以上の高齢者の頻度の差（当院 95.3%、全国 37.2%）によるものと考えられた。

当院の 85 例における年齢別有効率は加齢に伴い低下する傾向を認め、疾患別には尿路系でやや良好（59.1%）であったが、RTI では低率（33.3%）であった。また、有効例の年齢および体重は平均で 78.3 歳、37.5 kg であり、無効例では 81.7 歳、34.1 kg であった。その他の背景要因の比較では、無効例で白血球増多をみない例が多く、赤沈 1 時間値が 50 mm 以上の亢進を示す例が有意に多かった。しかし、症例の基礎疾患、ADL、好中球数、総蛋白値、アルブミン値、免疫グロブリン値などでは明らかな差はみられなかった。

2. 体内動態

Cefotiam 1 g 静注時の血中濃度推移を 70 歳以上の高齢者 18 例（男性 8 例、女性 10 例、71 歳から 96 歳、平均 83.0 歳、70 歳代 7 例、80 歳代 6 例、90 歳代 5 例）で観察した。18 例の平均尿素窒素値（BUN）13.9 mg/dl、平均クレアチニン値 1.0 mg/dl は正常範囲内にあったが、平均クレアチニン・クリアランス値（Ccr）は 47 ml/min と低値を示していた。薬動学的係数を健康成人 14 例の成績と比較すると、高齢者群で有意の $t_{1/2\beta}$ の延長（0.95→1.85 hr）、CR の低値（219→99 ml/min）、AUC の増加（82→204 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ）〔いずれも $P <$

0.01〕がみられた。年代別には加齢によってさらに血中濃度の上昇、 $t_{1/2\beta}$ の延長、AUC の増加がみられた。

Carumonam 0.5 g 点滴静注時と筋注時でクロス・オーバーにより比較した。症例は男性 1 例、女性 2 例の 3 例で、平均で年齢 79.7 歳、体重 30 kg、BUN 18.1 mg/dl、Ccr 45.5 ml/min であった。薬動学的係数は点滴静注時で C_{\max} 48.1 $\mu\text{g/ml}$ 、 $t_{1/2}$ 1.9 hr、AUC 118 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり、静注時にはそれぞれ 34.9 $\mu\text{g/ml}$ 、3.8 hr、233 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ で C_{\max} は点滴時に高値であったが、 $t_{1/2}$ および AUC は筋注時で約 2 倍の延長、高値であった。尿中移行は血中濃度を反映する成績で、1,000 $\mu\text{g/ml}$ 程度の高い尿中濃度を示し、総排泄率では点滴時 61%、筋注時 57.1% と著しい差はなかった。

経口投与時の体内動態では、現在開発中の新経ロセフェム剤 200 mg 食後投与時で健康成人 3 例（平均年齢 32.7 歳、体重 63.7 kg）と高齢者 3 例（平均年齢 82.7 歳、体重 31 kg）で比較した。 C_{\max} は 3.00、3.29 $\mu\text{g/ml}$ と差はなかったが、 T_{\max} 3.33、6.00 hr、 $t_{1/2}$ 1.60、3.30 hr、AUC 20.6、41.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と高齢者で約 2 倍の延長、増加がみられた。尿中移行では濃度、移行率ともに高齢者で低値であった。

坐剤については、CZX 坐剤 500 mg 1 回投与時で健康成人 10 例（平均年齢 38.2 歳、体重 62.7 kg）と高齢者 4 例（平均年齢 73 歳、体重 30 kg）で比較した。 C_{\max} (4.16、1.16 $\mu\text{g/ml}$)、AUC (9.68、5.90 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) は明らかに高齢者で低値を示し、 $t_{1/2}$ (1.14、3.02 hr) は約 3 倍の延長がみられた。尿中移行も高齢者で低値であったが、濃度では 6 時間目まで 40~90 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が維持されていた。

3. 白血球機能

ケミルミネッセンスによる白血球機能（CL 値）について高齢者の感染発症時と非発症時で比較した。非発症時の CL 値と年齢に相関はなく、発症時の CL 値は非発症時に比して有意に高値を示し、その傾向は発症時に白血球数が 1 万から 2 万に増加した群で明らかであった。さらに、CL 値に対する各種抗生剤の影響を *in vitro* でみると、その態度は様々で一定の傾向はみられなかった。

4. まとめ

易感染宿主である高齢者の化学療法は、感染臓器、原因菌、体内動態、副作用を勘案して選択するとともに宿主のもつマイナス因子の改善に努めるべきである。しかし、今回の臨床成績では高齢者のもつマイナス因子には著しい差はなかった。

体内動態では潜在性腎機能障害を反映する成績で $t_{1/2}$ の延長、AUC の増大する結果で、投与方法の面での配慮が必要と考えられた。

白血球機能上 *in vitro* の成績で一部の抗生剤により抑制された点、興味ある所見と考える。

6. 免疫増強療法の検討

関根理

信楽園病院内科

高齢者の死亡原因の上位は悪性新生物、心疾患、脳血管疾患が占めているが、直接死因あるいは死亡の誘因ということになると、肺炎を中心とする感染症が関与していることは日常よく経験されるところである。これら重篤な疾患に合併する感染症は抗菌剤のみで制御することは困難なことが多く、その観点から免疫増強という補助療法を導入することが必要であろうと考え、数年前からこれに取り組んできた。

今回は呼吸器系に基礎疾患があり、感染を反復する高齢患者に、抗腫瘍性免疫増強物質として開発、使用されてきた OK 432, レンチナン, PSK を用い、感染抑制効果と免疫学的なパラメーターの変動を検討した。

対象を3例ずつの3群とし、レンチナンは0.5mg 筋注を週3回、OK 432 は5KE 内服を週3回、PSK 1g 内服を連日行ない、3か月にわたって観察した。対照として高齢者2名、若年ボランティア3名をおいた。

臨床効果は季節的な変動を勘案しつつ、患者の過去数年間の感染エピソードと観察期間のそれとを対比して判定した。

免疫学的なパラメーターとしては主として細菌感染症に対する効果を検討することから好中球機能に重点をおき、あわせて末梢血単核球のNK活性を測定した。下記のごとくである。

(1) 好中球 NBT 還元試験 (酒井らの方法の変法)

① NBT 還元能

② 細菌加 NBT 還元能 (使用細菌: *S. aureus* ATCC 25923 株—DIFCO, 以下諸検査に使用の細菌はすべて同じ)

③ 好中球の細菌貪食率 (細菌6個以上貪食)

(2) 全血の貪食殺菌能: 全血と細菌浮游液の等量を incubate し、30分後の残存生菌数から殺菌率を算定

(3) 好中球の貪食殺菌能: 好中球浮游液と菌浮游液を混釈したものにオプソニン血清を加え、120分後の残存生菌数から殺菌指数を算出。

(4) NK 活性: target cell K-562

これらの検査は免疫増強療法開始前に1週間の間隔をおいて2回行なってその平均を前値とし、以後治療開始1, 2, 3か月後に測定して変動を観察した。

レンチナン3例中2例, OK 432 3例中3例, PSK 3例

中3例計9例中8例に感染発症抑制効果がみられた。無効の1例は全血の貪食殺菌能が経過中低下し、分離好中球の貪食殺菌能は逆に上昇して両者に解離がみられた。NK活性は終始30%以下の低値であった。レンチナン使用にもかかわらず感染防御免疫能が改善せず、易感染状態が持続したものと考えられる。全血と分離好中球の貪食殺菌能が解離していたのはもう1例あり、これは当然有効例で全血が上昇、分離好中球が低下であった。この2つの解離例から判断すると、全血を用いた貪食殺菌能が好中球のみでみるよりも臨床を確実に反映するようと思われる。全血の場合は好中球のみでなく、単核球や特異的、非特異的オプソニン、補体などの関与も考えられ、厳密な意味で好中球機能を評価するものとはいえないが、宿主の感染防御能の指標としては総合的、全体的にみて適切であるといえるであろう。

NBT還元能に関連した各検査は対照群にも測定毎のばらつきと変動が大きく、治療群にも特定の傾向は見出せなかった。この試験は感染群と非感染群とに分けて測定すると有意の差がでるようであるが、個体の変動という面では適切な方法とはいえないように思われる。NK活性は全血殺菌能ほどには臨床と合致しないが、臨床経過を裏付ける症例もみられた。

上記の成績は症例数も少なく、検討期間も充分とはいえない。また貪食殺菌の標的とした細菌は標準菌株であって自家感染株ではない。免疫増強剤の使用量、間隔などについてはある程度基礎的な検討を行なった上で設定したとはいえ、最善のものといいきることもできまい。したがって今回の成績から決定的な結論が導かれるものとは毛頭考えていない。しかし、このような治療法が老人感染症を考えるにあたり、今後多くの研究機関で広く検討されるべきものであることを示唆するものということではできよう。

特別発言:

わが国感染症患者の高齢化推移の状況

上田 泰

東京慈恵会医科大学

今日の感染症で最も重視すべきものの一つに老人感染症患者の多発とその対策がある。わが国には感染症患者の年齢の変遷について、特に多数例についての調査成績はない。演者らはわが国の感染症患者の変遷を多数例について年齢の推移を検討したので、ここにその成績の2, 3を紹介する。

今回の調査対象は1969年~1984年の16年間にわたって日本化学療法学会の新薬シンポジウムで検討した際

の感染症患者である。15年前、10年前、現在の3群に分けて検討したが、総数は29,739症例である。

(1) 内科系感染症、泌尿器科系感染症患者の年齢の推移の調査では、1969年～1971年(15年前)、1976年～1978年(10年前)と比べて1982年～1984年(現在)では感染症患者は確実に高齢へ移行している。ことに1982年～1984年では年齢のピークは60～70歳台にあり、このピークは顕著である。注射用抗菌剤の化学療法を必要とする感染症患者の高齢化傾向の著しいことが多数症例の検討で立証されたわけである。

(2) 呼吸器系感染症患者の年齢推移について、前記の3群に分けての検討でも高齢化傾向は顕著であったが、今回の調査で特に興味ある成績の得られたのは、年代の推移にともなって内科系全感染症患者に対する呼吸器感染症患者の占める比率が大きく変化してきていることである。この比率は15年前は1/4～1/3であったものが、10年前、現在では2/3と呼吸器感染症患者が著増していることである。この成績は高齢者内科系感染症では呼吸器感染症患者の著増を示すものであり、また内科系感染症の変貌の一端を示唆するものである。

(3) 内科系呼吸器感染症患者の化学療法成果についての今日までの幾つかの検討では、青・壮年患者に比べて高齢患者ほど化学療法剤の反応の不良傾向が指摘されている。演者らの調査成績でも高齢患者ほど反応は不良の傾向が認められた。このことは高齢者呼吸器感染症がいわゆる難治感染症のカテゴリーに入ることを示唆するものである。

以上わが国における細菌感染症患者約3万人について16年間にわたって、その高齢化傾向の実態を調査してその一端を紹介した。わが国の感染症患者は着実に高齢化に向かって進んでおり、このために宿主因子は一段と増大し、同時に原因微生物も変化しつつある。このことは化学療法難治感染症の多発にも大きく関連することは明らかである。これからの化学療法においては高齢者感染症に対する適正な対応が何より必要と考える。

シンポジウム (III)

New Quinolones, その臨床応用と展望

司会のことば

上 田 泰
東京慈恵会医科大学

小 林 宏 行
杏林大学医学部第一内科

1962年、Nalidixic acidの登場以来、ピリドンカルボ

ン酸系抗菌剤との接触はすでに約25年の期間が数えられている。

当初はその抗菌スペクトラムが主としてグラム陰性桿菌のみであったが、Norfloxacinの出現によりこれがグラム陽性菌へも拡大されたこと、さらにOfloxacin, Enoxacinなどが登場することによって、その抗菌力は一層強化、拡大され、またこの系統の抗菌剤の難点であった組織移行性にも改善がみられ、臨床の有用性も期待されるに至っている。

Norfloxacin以後の合成抗菌剤の中にはNaphthyridine系抗菌剤も含まれており厳密にはキノロン系という範疇には入らないものもあるが、現時点ではこれらを含めて国際的にも“New Quinolones”, または“6-fluoroquinolones”と呼称されており、本シンポジウムでもこの慣例に従った次第である。本来は“gyrase inhibitors”という名称が適切かとも考えられたが、未だ普遍性に乏しいこと、また将来像としてのこの言葉の妥当性なども考慮し、さきの名称を用いたことをまずおことわりしたい。

いわゆるNew Quinolonesは、その抗菌力および体内動態の改善などとあいまって、感染症治療の場での位置が主流的薬剤の一つになりつつあることは周知の事実である。そのこと自体が果して望ましい姿であるかどうか、まずこの種の課題について、特に構造活性、体内組織あるいは細胞分布および臨床の有用性などの面から各演者が見解を述べる。

次に、この種の抗菌剤がいかなる種類と程度の感染症に用いられた場合、その特性が発揮できるであろうかなどの課題について、抗菌性、体内動態を含めて臨床各科からの見解が報告される。これらのことは、単に本系統の抗菌剤のみを論ずるものではなく、他系統の抗生剤をも背景に意識した上で討議され、“New Quinolones”の臨床的位置づけを明確にするわけである。幸い、各演者はそれぞれの分野における見識豊富な研究者であり、示唆に富むいくつかの有用な意見が期待される。これらにより、感染症治療における広い視野からの“New Quinolones”のあるべき姿が正しく把握され、その抗菌剤としての特性がさらに明確になると思う。このことは単に臨床の場における使用指針を明示するのみならず、近い将来における本系統の抗菌剤の開発・発展の礎ともなる。

かかる意味から、最後に“New Quinolones”に対する臨床面からの要望や問題点をとり上げ、その構造活性、抗菌作用、体内動態などとの関連の上でこれらを明確にするとともに、この種の抗菌剤のさらに新しい展開と将来像についても論議する。

1. キノロン系抗菌剤の開発の経緯

清水 當 尚

大日本製薬株式会社

キノロン系（ピリドンカルボン酸系）抗菌剤は近年著しく進歩し、抗菌スペクトルが拡大するとともに抗菌力が増強し、抗生物質耐性菌にも有効なことならびに優れた組織移行性を示すことから、種々の感染症の治療に使用されるようになってきた。キノロン系抗菌剤の進歩の過程を歴史的に振り返ると、大きく三段階に分けることができるように思われる。

最初の段階は、1962年から1969年までの段階である。この間に報告された *nalidixic acid*, *oxolinic acid* および *piromidic acid* は主としてグラム陰性菌に抗菌作用を示し、一部の菌種を除きグラム陽性菌にはほとんど作用しない。経口吸収は良好であるが、体内で代謝を受けやすい。しかし尿中、腸管内および胆汁中の抗菌活性物質濃度は十分に高いので、臨床的には尿路、腸管、胆道感染症などの局所感染症に使用されてきた。

第二の段階は、1970年から1977年までの段階である。この期間に報告された化合物のうち、*droxacin*, *tioxacin*, *rosoxacin*, *miloxacin* および *flumequine* などは第一段階の化合物を凌ぐに至らなかったが、*cinoxacin* と *pipemidic acid* は代謝的に安定で、大部分は未変化体として尿中へ排泄されるので、尿路感染症などには、より低用量で有効である。さらに、ピペラジニル基の導入された *pipemidic acid* は抗菌スペクトルが緑膿菌にまで拡大するとともに、同系統の薬剤である *nalidixic acid* 高度耐性菌にもある程度の抗菌作用を示し、かつ良好な組織移行性を示すことから、有効菌種も増え、適応症も耳鼻科領域感染症にまで拡大するようになった。

第三段階は1978年から現在までの段階である。この期間に報告された *norfloxacin*, *pefloxacin*, *enoxacin*, *ofloxacin* および *ciprofloxacin* は、基本骨格は異なるが、いずれもフッ素とピペラジニル基を有する化合物で、抗菌スペクトルはグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵菌にまで拡大し、抗菌力はそれまでの同系統化合物に比較し、約1オーダー以上高い。現在、日本では *norfloxacin*, *ofloxacin* および *enoxacin* が市販されているが、これらはいずれも代謝的に安定で、組織移行性も良好である。薬剤により若干異なるが、概して有効菌種および臨床適応の範囲が広く、尿路、腸管、胆道、耳鼻科領域、呼吸器および皮膚感染症などの治療に用いられている。

最近のキノロン系化合物の抗菌作用の特徴は、グラム

陰陽両菌種に及ぶ広い抗菌スペクトルを有すること、とりわけグラム陰性菌に対する抗菌力が強いことである。また、他の系統の抗菌剤とは交差耐性を示さない。その作用は殺菌的であり、作用機作は原核細胞にのみ存在するDNAの複製、転写に必須の酵素DNAジャイレースの阻害であると考えられている。この作用機作と関係が深いと思われるが、キノロン系抗菌剤にはRプラスミドによる耐性伝達がみられず、またRプラスミド伝達阻害作用やRプラスミド脱落作用が認められている。このような性質が臨床上にどのような意義があるかは現在不明であり、今後明らかにされねばならない点である。また、良好な組織移行性もこの系統の薬剤の特徴の一つである。

一方、キノロン系化合物には問題点もある。例えば、中枢性副作用、幼若動物における関節障害作用、テオフィリンとの相互作用にみられるような薬物相互作用などである。また安全域も比較的狭いので、投与量を増加しなければならない場合には十分な注意が必要である。これらの副作用または毒性を軽減することはこの系統の薬剤をより広く使用するために重要であり、今後に残された大きな研究課題であろう。またこの系統の薬剤は現在まですべて経口剤であるが、今後注射剤、吸入剤、点耳剤、点眼剤などの研究も必要かも知れない。

キノロン系抗菌剤の二十数年にわたる研究を顧みると、この系統の化合物は確かに大きな進歩を遂げた。しかし臨床的有用性をさらに高めるためには、肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミディアなど低感受性の病原菌に対する抗菌作用を強めるとともに、充分量使用しても副作用の少ない化合物を見出す努力を今後さらに続ける必要があるであろう。

2. 抗菌作用機序（含耐性獲得）

佐藤 謙一・三橋 進

エビゾーム研究所

合成抗菌剤のキノロン系（ピリドンカルボン酸系）誘導体は、広域抗菌スペクトルと、強い殺菌力を示す。その作用は、細菌のDNA合成系酵素の一つ、DNA gyraseの活性阻害であることが明らかにされつつある。

ここでは、DNA gyraseの働き、酵素精製法、および *in vitro* における薬剤の阻害作用を中心に述べる。

(1) DNA gyrase (gy) の作用: Gy (トポイソメラーズII) は、細菌の弛緩型2本鎖DNAを負の超らせん構造 (supercoiling form) に変換する酵素である。Supercoiling 活性には ATP, Mg^{2+} が必須である。ただし、 Mg^{2+} の代りに Ca^{2+} , Mn^{2+} でも反応は進む。し

かし、ATP が消費されたり、少ないと逆の反応 (relaxing) を行なう。これらの作用から、Gy は、菌体の約 200 倍の長さのある DNA を細胞内に効率良く収納したり、DNA の複製・転写・修復に関与する酵素と考えられる。大腸菌の gy は菌体内で分子量 105,000 の subunit A と、95,000 の subunit B の 2 種の分子から構成され、全体として 2 分子ずつの 4 量体で存在する。Subunit A は、DNA に結合後、2 本鎖 DNA を一時切断し、再結合する機能をもち、subunit B は ATP を分解してエネルギー変換に関与する。Gy の反応は、2 本鎖 DNA を一時的に切断し、相対する DNA 鎖を通過させた後に再結合させると考えられると理解できる。

(2) Gy 精製法: Gy を菌体より分離・精製するには、まず菌体をおだやかに溶菌する必要がある。我々は lysozyme と Brij-58 を使用している。次に遠心上清を、除核酸を行ない、42% 硫酸分画により濃縮粗酵素とする。次に DEAE-Sepharose CL-6B, novobiocin をリガンドとした Epoxy-activated Sepharose 6B および Heparin-Sepharose により subunit A および B を分別精製可能である。これらの方法により、我々は *E. coli*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, および *B. fragilis* より gy の subunits を精製している。

(3) キノロン誘導体の gy 活性阻害: Subunit A と B を混和させると、gy 本来の supercoiling 活性阻害および relaxing 活性を示す。例えば弛緩型 DNA (pBR 322) を基質として、ATP, Mg^{2+} および subunit A, B を添加し、37°C, 2 時間反応させると supercoiling された DNA がアガロース上で確認できる。この反応系に各種薬剤を添加すると、gy 阻害率 (ID_{50}) が計測可能となる。我々の結果では、*E. coli* KL-16 より精製した gy に対し、オフロキサシン、ノルフロキサシン、エノキサシン、エノキサシンの ID_{50} 値は、それぞれ、3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 11 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。Gy 阻害濃度は、MIC 値の 20 倍以上の高値ではあるが、*in vitro* の実験系と、菌体内環境の相違を考慮すると興味ある結果であった。菌体内では、DNA に gy を含む種々の蛋白質が、その相互作用によって効率よく複製・転写が進行すると想像されている。*In vitro* における新キノロン誘導体の阻害効果は、その作用機作を解明する上で重要である。

(4) 耐性機構: 大腸菌では、遺伝子 *gyr A* および *gyr B* それぞれの変異によって、ナリジクス酸耐性になることが知られている。しかし、臨床分離株の耐性機構については報告がない。我々は、大腸菌のナリジクス酸感受性株、耐性株より、subunit A, B を分取し、その組み合わせで耐性化の機構を解析した。その結果、種々の

耐性菌の subunit A それぞれと、感受性菌の subunit B の組み合わせで、耐性度に応じて酵素活性も、耐性発現することが明らかになった。逆に感受性 subunit A と耐性菌の subunit B では、感受性になることから、新キノロン耐性には subunit A の耐性変異が関与していると思われる。

以上、キノロン誘導体の作用機作、耐性機構を DNA gyrase を中心に要約したが、さらに gyrase 阻害による波及効果、あるいはキノロンと DNA の直接の結合、および菌体外膜透過性の関与など、今後解析しなければならない課題が残されている。

<共同研究者: 井上喜雅, 藤井 正, 青山 博, 横田 栄作, 加藤たか子, 伊予部志津子, 井上松久>

3. 吸収・排泄・体内分布

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

new quinolone 剤はいずれも広域性であって、強力な抗菌力を有するものの、その吸収・排泄・体内分布には必ずしも一定の傾向がみられない。この相異点は化学構造に起因する物理化学的性質によって生ずるものであり、本系剤の吸収・排泄・体内分布の特徴を系統的に解析するためには各種 new quinolone 剤における物性と体内動態との関連性を検討することが必要と考えられる。

この観点から本シンポジウムでは薬剤の吸収・排泄・体内動態を規定するとみなされている分配係数を基準とした new quinolone 剤の吸収・排泄・体内分布の特徴について報告する。

1. new quinolone 剤の分類

ピリドンカルボン酸は基本骨核の環中の N 数とその位置によって、naphthyridine, pyridopyrimidine, cino-line, quinoline など 4 系統に分類されるが、物理化学的性質からみると親油性、親水性およびその中間型の 3 群に分けることができる。

new quinolone 剤は中間型に属し、NFLX, OFLX, ENX, CPFX など 4 剤の分配係数 (occtanol/phosphate buffer pH 7.4) はそれぞれ 0.06, 0.11, 0.05, 0.07 であって、OFLX が特異的に高値を示している。

2. 吸収

本系剤を成人にそれぞれ 200 mg 空腹時使用したときの血中濃度を資料とし、その C_{\max} と分配係数との相関をみると、分配係数が最も高値である OFLX の C_{\max} は 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに対して他剤のそれは 1~1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であって、血中濃度の高低は分配係数によ

で規定される可能性が示される。また C_{max} と AUC を指標として new quinolone 剤の dose response を検討すると、いずれの薬剤も dose response がみられるものの分配係数の高い薬剤では dose response がさらに明瞭となる傾向がみられ、分配係数と吸収性との関連性が示唆された。

3. 排泄

new quinolone 剤は腎排泄型であって、いずれの薬剤も生体内で安定であることから、従来のピリドンカルボン酸に比して、その尿中活性物質濃度は高い。24 時間までの尿中回収率は OFLX が 90% で最も高値を示し、他の薬剤は 40~70% に分布する。この差異については吸収性、enterohepatic circulation、生体内での代謝率などが考慮されるが、OFLX の高い尿中回収率は良好な吸収性と生体内での極めて高い安定性によるものと想定される。

本系剤の胆汁内濃度は測定対象症例毎にばらつきが大きく、一定の傾向を示さないが、いずれの薬剤も 5~10 $\mu\text{g/ml}$ (200 mg 経口) の濃度を得ることができるので、胆汁内移行は良好といってもよい。ただし胆汁内濃度は一定傾向を示さないために分配係数と胆汁内移行との相関性は検討しえなかった。

4. 体液中濃度

本系剤の体液中濃度のうち喀痰・前立腺液中濃度について検討した。抗菌剤の体液中濃度は測定対象症例の病期、病型、採取時期・方法などの差によって著しく変動するために評価しにくい。new quinolone 剤の喀痰中濃度はいずれの薬剤とも高く、その対血中濃度比は 0.1~0.5 であり、前立腺液中濃度のそれも 1~2 であって、両者とも良好な移行率である。この成績は β -lactam 剤に比べると明らかに高率であり、 β -lactam 剤の低い親油性を考慮すると、本系薬の良好な移行性はその適度な親油性によるものと推定される。

5. 体内分布

ラットにおける脳、肺、肝、腎など主要臓器内濃度の最高血中濃度に対する比率すなわち臓器内濃度/血中濃度比はいずれの new quinolone 剤とも脳を除けば 1 以上であって、肝・腎内濃度が圧倒的に高く、肺内移行性も良好であるが、各薬剤の分配係数と臓器移行性との相関をみると、分配係数が大きい薬剤ほど脳内移行率が高い傾向があり、肺内移行は分配係数に関係なく、ほぼ同等であることが特徴的所見であった。この成績は new quinolone 剤は組織内移行が良好であっても、分配係数が一定以上になると脳内移行率が増大する可能性を示唆するものであり、臨床使用に関連した事項として注目される。

以上が new quinolone 剤の吸収・排泄・体内分布の特徴と分配係数との相関性の概要であり、本系剤はその適度な親油性によって良好な吸収性と組織内移行性を得ることができたものと理解されるが、分配係数が一定以上の高値を示した場合にはその脳内移行の亢進によって向中枢神経系作用が増強される可能性があるため、将来における new quinolone 剤の開発は分配係数を一定範囲内に保持しながら抗菌力の増強を実現する方向に向けるべきものと考えられる。

4. 臨 床

内科領域 (呼吸器感染症)

谷 本 普 一

虎の門病院呼吸器科

新キノロン剤が登場して 2 年余、呼吸器感染症の領域にも、その特性が評価される時期に達している。新キノロン剤の特徴は、その薬理学的特性を背景に、抗菌力の広さ、臓器内分布、経口剤などに示されているが、それらの特徴が果して呼吸器感染症の臨床の場で十分に生かされ得るか、さらにそれに基づく将来の展望を含めた新キノロン剤の位置づけが、私に課せられたテーマである。以下テーマに沿って要約する。

1) 起炎菌からみた適応

呼吸器感染症の主要起炎菌は、肺実質系感染症で、*Streptococcus pneumoniae*、*Mycoplasma pneumoniae*、*Staphylococcus aureus*、*Haemophilus influenzae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae* など、気道系感染症で *H. influenzae*、*P. aeruginosa*、*S. pneumoniae*、*Branhamella catarrhalis* などであるが、新キノロン剤はこれらの中 *S. pneumoniae*、*M. pneumoniae* を除き広い抗菌力を示す。臨床的にも、*in vitro* の成績にほぼみあった治療効果が認められる。特に最近増加している ABPC 耐性 *H. influenzae* 気道感染には優れた効果を示す。PC、AG、セフェム薬などに難治となっている *P. aeruginosa* 気道感染に、限界はあるが奏効する場合がある。MRSA に関しては、なお臨床例が少ないのでその効果は未確定である。

起炎菌からみた適応のまとめとして、新キノロン剤は *S. pneumoniae* や *M. pneumoniae* 優位の日常健康者に発病する肺炎 Community acquired pneumonia には、適応ではないがグラム陰性桿菌や複数菌感染を生じやすい基礎疾患のある患者に発病する肺炎にはよい適応となる。また、気道感染の主要起炎菌の大部分をカバーできる。

2) 病変部位からみた適応

肺実質系感染症の治療効果は、肺胞壁の毛細管の密な

分布により、抗菌力および血中濃度など *in vitro* の成績を比較よく反映するが、blood-bronchial barrier とよばれ、肺胞に比し毛細管の分布の少ない気道では、気道内滲透性の優れた新キノロン剤の特性が明らかに発揮できる。新キノロン剤は、痰中への移行率で示される気道内滲透性がよく、その血中濃度の約 40~70% が痰へ移行する。臨床効果はそれらの基礎的成績をうらづける成績が得られており、気道系感染症への効果は、新キノロン剤の特性のひとつとしてあげられる。

3) 経口薬としての意義

従来入院を要する程度の気道感染症あるいはその急性増悪例でも、経口剤である新キノロン剤により、入院せず外来治療によりコントロールできる症例が認められており、家族的および社会的な経済負担の軽減が期待される。また、その適応は極めて限定されたものとなるが、呼吸不全をとまう重篤な難治性気道感染症に対する新キノロン剤長期投与も今後検討される課題である。

4) まとめ

新キノロン剤は、抗菌力の幅が広く、副作用の少ない経口剤で、呼吸器感染症に有用な抗菌剤である。その優れた特性を生かし、呼吸器感染症への強力な治療薬剤として長く使用していくためには、濫用を慎み、適応例を厳密に選択し、慎重に使用する必要がある。

外科領域

馬場 駿 吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

最近の優れた New Quinolones のめざましい開発と臨床応用は、抗菌化学療法の新しい局面をつくりつつあるとの感が深い。そのような実感の背景となっている事項を整理してみると、抗菌範囲が従来の同系統のものに比し、大幅に拡大され、グラム陰性菌から陽性菌にわたる数多くの菌種に有効性をもつようになったこととともに、抗菌力そのものもかなり増強されたことがまずあげられよう。耳鼻咽喉科領域を例にとれば、その急性感染症から高頻度に検出される *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, また慢性感染症からしばしば分離される *P. aeruginosa*, *Proteus* sp. などを幅広くカバーできる点では、現存する他系統の経口剤に優っている。

次に、最近の New Quinolones に共通の特徴として、組織内移行がよいという点である。胆汁中、皮膚、眼組織、副鼻腔粘膜、扁桃などへの移行が極めてよく、血中を上回る濃度が得られることが少なくない。特に耳鼻咽喉科領域では既存の経口用抗生物質の組織内・病巣内濃

度が血中濃度の 1/3 程度のもが多かったことから考えると大きな進歩であるといえよう。なお唾液腺、唾液中への移行も一般に良好で、唾液腺の感染症の治療にも好都合である。このような特徴が生かされて外科領域全般にわたって幅広い適応が得られており、経口剤で治療が可能な中等症および軽症の感染症の治療剤としては高い有用性をもつものと考えている。ただし、本系統の各薬剤の問題点として小児に対する安全性が確立しておらず、小児期に多い上気道感染症、中耳炎、表在性皮膚感染症などに使用できない点があげられる。また頻度は低いとしても、本系統の薬剤に共通の性質としてもつ中枢神経系への影響の可能性などを考慮し、濫用は慎みたい。

泌尿器科領域

熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科

いわゆる弱毒菌群が複雑性尿路感染症の尿中分離菌に占める割合が最近顕著な増加傾向にあることは周知の事実であるが、それら細菌に対する抗菌剤の開発も急速な進歩を遂げている。その中で New Quinolones は経口剤とはいえ、その抗菌 spectrum が著しい拡がり、特に球菌群に対しても有効性が高くなったことは注目されることである。そこで、それら薬剤の特徴が複雑性尿路感染症の治療にどのような効果をもたらしているかを種々検討してゆきたい。

また、それらは血中半減期の長いものが多く、その点を利用した 1 日 1 回投与が臨床上興味あるところであるが、その有効性について検討したところを述べたい。

なお、UTI と並んで、STD としての尿道炎も性の自由化とともに著しく増加しているため、その主たる病原微生物である淋菌および *Chlamydia* に対する New Quinolones の治療効果をまとめてみたい。ことに淋菌感染症の約 3 割に *Chlamydia* 混合感染がみられる現状を踏まえて、両者に有効な治療対策が望まれており、そのような観点から治療成績を分析することにする。

副作用

那須 勝

大分医科大学内科

近年、新しい優れた化学療法剤がつぎつぎに開発され、臨床応用されている。優れた化学療法剤とは、抗菌活性、吸収・排泄などの体内動態が感染症の治療に充分適応され、また耐性獲得などの細菌側に及ぼす影響の少

ない薬剤が考えられる。そのほか最も重要なことは、細菌には強い作用を示すが、ヒトに対する作用は全くみられない選択毒性の優れた薬剤が、将来の化学療法に期待される薬剤であると思われる。

ニューキノロン剤は、従来のキノロン剤に比べて抗菌力、組織移行性、代謝などの面で優れたものとなっている。これらの副作用の発現、性状について、厚生省の医薬品副作用情報および本学会新薬シンポジウムにて発表された成績を資料とし、また、収集し得た世界の文献的事項に基づいて、広く使用されている経口抗菌剤と比較して検討し、考察を加えた。

NFLX, OFLX, CPMX, ENX の副作用発現頻度は 3.6~6.2%, 総じて 4.8% であった。この発現頻度は、テトラサイクリン (DOXY, MINO), ST 合剤, AMPC, BAPC などよりも低く、セフェム剤よりもやや高く、マクロライド剤とほぼ同等な発現率であった。いずれの薬剤も経口剤であることから、悪心、嘔吐、胸やけ、胃部不快感などの消化器症状が多く、ニューキノロン剤は 2.7% に消化器系副作用がみられ、下痢は 0.4% の発現率であった。しかし、偽膜性大腸炎の発症は、調べ得た範囲では報告がなかった。

ニューキノロン剤は、神経系症状をもつ副作用が 0.7% にみられ、ほかの経口抗菌剤に比べ最も高かった。従来のキノロン剤の共通した副作用は、めまい、頭痛、不眠、眠け、ふらつき、視覚異常、精神不安、げん覚、錯乱、けいれんなどの中枢神経系症状が特徴であったが、ニューキノロン剤においてもこれらの発現傾向は認められ、その発現頻度は変りがなかった。しかし、その他の消化器系、アレルギー症状の副作用は、ニューキノロン剤にやや少なくなっていた。症状の内容は、本質的には従来のキノロン剤と同様なものと思われた。副作用の発現は、投与量の多いもの、投与期間が長いもの、高齢者ほど頻度が高い傾向にあった。臨床検査値の異常は、ペニシリン、セフェム、マクロライド剤とほぼ同様の発現頻度であり、性状も同様であった。

ニューキノロン剤は、市販されてから日が浅いが、注意すべきものとして結晶尿、腱鞘炎、けいれん誘発、血中テオフィリン濃度の上昇、血尿などが報告されている。結晶尿は尿細管での薬剤の結晶化による腎障害の発症が推定され、投与量が多いと起こり易い。血中テオフィリン濃度の上昇作用は、ENX のみに認められ、OFLX, CPMX, NFLX では認められていない。ENX がテオフィリンの代謝を競合的に抑制するためであると考えられている。

ニューキノロン剤の個々の副作用の発現率は、ペニシリン、マクロライド、セフェムなどの抗生物質と同等か

もしくは低く、使用され易い薬剤と思われた。しかし、めまい、不眠、頭痛、けいれんなどの中枢神経症状の発現率は、従来のキノロン剤とほとんど変わっていない。中枢神経系の症状は、患者にとっても不快であり、臨床医にとってもやっかいな好ましくない副作用である。この精神・神経症状の発現を少なくすることが、この系統の薬剤の大きな課題と思われた。

中枢神経系への作用は、薬剤の脳内移行性、脂溶性、薬剤そのものの作用などが関与していると思われる。脂溶性を知る目安としての *n*-オクタノールと 0.1 M リン酸 buffer による分配係数は、ENX, NFLX, CPMX は 0.02 以下であり、すなわち脂溶性が低く、NA, PA は 3 以上の値を示し、脂溶性が高い。ラットにおける脳への移行性は、分配係数での成績とほぼ同様であり、分配係数が高い薬剤ほど中枢神経系への移行が高いので、ニューキノロン剤の中枢神経系への移行は軽減されていた。しかし、実際の臨床では、神経症状の発現頻度は従来のキノロン剤のそれと変りはなく、けいれん誘発も報告されている。

このような新しく開発されるキノロン剤の脂溶性と水性の分配係数のバランス、ペニシリンや INH の中枢神経作用機構のような中枢神経系への抑制性の化学伝達物質の一つである γ -アミノ酪酸 (GABA) に対する影響、さらにその他の機構についての解明がなされて改良されれば、さらにキノロン剤は将来の化学療法剤として期待されるものと思われる。

パネルディスカッション (I)

腸球菌感染症

司 会

清水 喜 八 郎

東京女子医科大学内科

熊 澤 浄 一

九州大学医学部泌尿器科

近年、腸球菌感染症の報告がかなりみられるようになってきた。腸球菌感染症が増加傾向にあるといわれているが、現在の実態はどのようであるのか必ずしも明らかでない。

現在、腸球菌感染症に関して三つの問題点があげられる。

その第一は、近年増加傾向にあるといわれるが、何時から増加し始め、その理由は何によるのかということである。セフェム系抗生物質の抗菌スペクトルからはずれていることから、菌交代現象として単に臨床材料よりの

分離頻度が増加しているだけなのか、確かに本菌による感染症が増加しているのかということである。

第二は本菌の臨床的意義である。本菌は、腸管の正常細菌叢として常在し、ときに血中に侵入し、敗血症、感染性心内膜炎をおこすことは知られているが、本菌の病原性については、現在のところ必ずしも十分に解明されているとはいえない。

臨床材料よりの分離頻度の増加、感染症の原因菌になっているものは、*E. faecalis*のみならず*E. faecium*, *E. avium*の増加が注目されており、それらの菌種についての検討も必要になってくる。

第三の問題は、腸球菌はセフェム系抗生物質の抗菌スペクトルからはずれるものが多い。その理由は何故であるのか。しかし一部のセフェム系抗生物質、すなわち7位 oxyimino-cephem 誘導体は培地の製品間においてかなりの相違がみられディスク法においてもその差がみられる。このことは直接薬剤選択に影響するだけに大きな問題として提起される。

従来、腸球菌による敗血症、感染性心内膜炎が治療に抵抗することが問題にされていたが、近年は泌尿器科、婦人科などの領域においても本感染症がかなりみられるようになり、複数菌感染のかたちで検出されることが多い。

今後の cephem 系薬剤の使用、キノロン剤の使用によって、本感染症がどのように変わっていくのかが注目される。

今後は *Enterococcus* 属として分けて表示し、さらに感受性パターンに差がある場合は *E. faecium*, *E. avium* を表示すべきである。

1. 腸球菌感染症の臨床

臨床材料検査成績・内科領域より

山口 恵 三

長崎大学医学部第二内科

腸球菌は感染性心内膜炎の原因菌の一つとして従来より重要な役割を果たしていたが、ヒトの腸内細菌叢の一部を構成している常在菌で、その病原性は本来極めて低いものとされており、临床上あまり問題とはされていなかった。しかし、近年臨床の場においてセフェム系抗生物質が多用されるようになって以来、それと併行して臨床材料、特に尿などから本菌が高頻度に分離されるようになり、その臨床的意義が注目を浴びようになってきた。

今回は、検査部細菌室および内科の立場から、腸球菌の分離状況に検討を加えるとともに、本菌の病原的意義

についても、臨床症例やマウスを用いた実験モデルの成績を基に述べる。

〔腸球菌の分離状況とその背景〕

長崎大学附属病院検査部における臨床材料からの腸球菌の分離頻度を年次的にみてみると、1968年から1980年までの約10年間は、ほぼ横ばい状態が続き6%台の分離頻度であったものが、1979年頃から7~9%と次第に増加の傾向がみられており、これは臨床の場におけるPCs消費量の減少および第2,3世代CEPsの増加と関連性があるように思われる。図(1,2)。

現在、腸球菌は9菌種に分類されているが、臨床材料から分離される主な菌種は*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*の3菌種であり、その比率はほぼ7:2:1の割合である。これを腸球菌として教室に保存してあった10年前の菌株68株を対象に再同定を行なった成績に対比させてみると、近年*E. faecalis*の占める割合は明らかに減少してきており、これは菌株間における薬剤感受性の相違に起因しているものと考えられる。図(3,4)。

検体別に腸球菌の分離頻度を比較してみると、絶対数としては尿由来のものが圧倒的に多いが、それぞれの検体数に対する頻度からみると、胆汁からが約24%と最も高い頻度で検出されている。一方、尿、腹水、膿などからは10~16%程度で検出されており、血液や髄液などからも低率ながら分離されている。

これを菌種別にみてみると、尿、喀痰に比し、腹水、胆汁では*E. faecium*と*E. avium*の分離頻度がやや高い傾向にある。

通常は無菌的とされている血液、髄液、胸水、腹水などから、本菌が分離された症例は44例認められたが、腸球菌が単独で分離された例は、セフェム系抗生物質による治療が強力になされた症例を除けば比較的少なく、特に胆汁、腹水、尿などでは複数菌のかたちで検出されている場合が多い。

腸球菌と同時に分離された菌をみても、腹水の場合には腸内細菌を中心に幅広い分布が認められたのに対して、髄液や胸水では糖非発酵菌が、また血液ではグラム陽性球菌が主なものであった。

剖検肺からの分離菌の年次的推移をみても、臨床材料由来株の分離状況とほぼ同様で、ここでも腸内細菌群の著明な減少とグラム陽性球菌の増加が認められる。最近の3年間の成績では全分離株の8.1%が腸球菌によって占められている。

腸球菌感染症が疑われた臨床症例および剖検時の心血より本菌が分離された症例についての背景因子について検討してみると、全例何らかの重篤な基礎疾患か医原的要因を有しており、かつ広域スペクトラムの抗生物質によ

る濃厚な治療を有していた。

〔マウスを用いた腸球菌感染症の実験〕

私達の臨床例にもみられるごとく、腸球菌感染症の多くは、免疫不全状態にある宿主に広域スペクトラムの抗生剤が強力に投与されたことによって生じた菌交代症であるとの考え方が一般的であることから、このことについてマウスを用いた実験を試みた。

その結果、cyclophosphamide 処理マウスの中で、抗生剤の投与を行なわなかった群では肺から緑膿菌と大腸菌が、また ABPC を連日投与した群では緑膿菌とエンテロバクターが高い頻度で分離され、前者では 43.3%、後者では 70% のマウスが死亡した。一方、CAZ と MINO を併用した群ではグラム陰性桿菌は殆ど検出されず、それに代わって腸球菌の分離頻度が高くなった。しかし、この群では死亡したマウスは一例も観察されなかった。

〔まとめ〕

腸球菌は従来、感染性心内膜炎の起炎菌としてはその病原的意義がすでに認められていたが、その病原性は極めて低いものとされていた。しかし近年になって、敗血症や髄膜炎および尿路感染症の患者などからも本菌がしばしば分離されるようになり、これらの疾患における起炎性についても注目を浴びようになってきた。

腸球菌感染症が増加してきた主な理由としては、臨床およびマウスの実験成績などからも示唆されるように、①腸球菌にさほど抗菌活性を有しない広域スペクトラム抗生剤の多用による菌交代現象、②無菌的臓器内に菌を持ち込む可能性がある医療行為の増加、③医療の進歩にともなった immunocompromised host の増加などが挙げられ、これらの因子がお互いに深くかかわり合うことによってはじめて、本菌感染症が成立するものと考えられた。

泌尿器科領域の腸球菌感染症の臨床

熊澤 浄一・尾形 信雄

九州大学医学部泌尿器科

従来より尿路感染症の起炎菌はグラム陰性桿菌が主体となっているが、近年グラム陽性球菌の一つである腸球菌が増加してきた。この増加はセフェム系抗生剤をはじめとするグラム陰性桿菌に抗菌力を有する抗生剤の開発・使用と関連するものと考えられている。尿路における腸球菌感染症の現状を把握しその臨床的問題点を明らかにするため、腸球菌分離症例の統計的観察を行なった。

はじめに当科外来、および入院患者で尿より腸球菌が

10^3 cfu/ml 以上で分離された症例について、次に当科および関連施設で行なった 27 剤の新薬使用時に膿尿があり腸球菌または腸球菌を含み 10^4 cfu/ml 以上で菌の分離された症例について検討した。

1966 年からの当科外来患者よりの尿路感染分離菌の年次的変遷をみると、近年その分離比率が増加し 1983~1984 年では *E. coli*, *P. cepacia* に次いで多く検出された。入院でも同様に近年になるに従い増加傾向を示し 1984 年では腸球菌が 17.3% と最も多く分離された。そこで 1984 年 1 月より 1985 年 6 月までの当科外来および入院患者で尿より腸球菌が 10^3 cfu/ml 以上で分離された 108 症例、122 株について検討した。腸球菌属には *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* をはじめ 7 種が知られているが、この 122 株については各菌種を区別せずに腸球菌として一括検討した。

108 症例の内訳は外来 68 例、入院 40 例であった。98 例 (91%) は尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症であり基礎疾患として膀胱腫瘍 22 例 (20.4%)、前立腺癌 16 例 (14.8%)、神経因性膀胱 13 例 (12.0%) などがみられた。基礎疾患のみられないものは 10 例でありその内 4 例は膿尿や症状をとまわらない無症候性細菌尿と考えられた。カテーテル留置症例は 108 例中 28 例 (26%) であり、留置のないもの 78 例 (72%)、自己導尿中のもの 2 例 (2%) であった。

腸球菌分離時に単独菌感染であったものは 122 株中 59 株 (48.4%) であり、他の細菌との混合感染であったものは 63 株 (51.6%) であった。混合感染時の同時検出菌としては *E. coli* 12 株 (14.6%)、*P. aeruginosa* 12 株 (14.6%)、*Proteus* 属 9 株 (11.0%)、*Pseudomonas* 属 8 株 (9.8%) などがありグラム陰性桿菌が多くみられた。単独菌感染時に限って膿尿反応 (Donné 反応) の有無をみると、48 株中陽性例 75%、陰性 25% と、感染時膿尿をとまうことが多いことが示された。複数菌感染時における同時感染菌との分離菌数の多少をみると、腸球菌優位のもの 17 株 (28.8%)、同等のもの 22 株 (37.3%)、同時感染菌優位のもの 7 例 (11.9%) と、複数菌感染の場合には、腸球菌は他菌種と同等ないし優位の菌数で検出された。腸球菌分離時の分離菌数をみると、 10^4 , 10^5 cfu/ml にピークがあり比較的多い菌数で分離された。腸球菌分離時の使用抗菌剤の明らかな症例は 87 例で、抗菌剤の使用されていないものが 49 例 (56%)、使用されているもの 38 例 (44%) 中ピリドン・カルボン酸系 21 例 (24%)、セフェム系 13 例 (15%)、ペニシリン系 2 例 (2%) であった。検出された腸球菌の薬剤感受性を栄研の 3 濃度ディスクを用い、(卅)と(卅)を感受性菌として調べた。ABPC, PCG, PIPC の

ペニシリン系薬剤には極めて良好な感受性を示した。セフェム系薬剤には CER に対してのみ感受性を示したが CEX, CMZ, LMOX には極めて低い感受性であった。GM, AKM などのアミノ配糖体系薬剤にも感受性を示さなかった。EM, TC, MINO, ST には中等度, PPA には極めて低い感受性を示した。

次に 1978 年 9 月から 1984 年 11 月の間に当科および関連施設での新薬使用症例 1,371 例の内 UTI 薬効評価基準で評価可能であった症例すなわち膿尿を認めかつ 10^4 cfu/ml 以上で細菌の分離された 929 例について検討した。前立腺炎, 尿道炎などは含まれていない。尿路に基礎疾患を有しない単純性尿路感染症は 177 例あり, 腸球菌の分離されたものはその内 5 例のみでしかもすべて複数菌感染であった。基礎疾患を有する複雑性尿路感染症は 752 例あり, 腸球菌感染例は 94 例 (13%) であり, 複数菌感染 68 例 (9%) が単独菌感染 26 例 (4%) より多かった。薬剤投与後に新たに出現した交代菌は 213 株あり, *Candida* など 30 株を除いた 183 株中, *E. faecalis* が 37 株と最も多く, *P. aeruginosa* 34 株, *S. marcescens* 15 株と続いた。交代菌中に占める腸球菌の割合を薬剤別にみると, セフェム系で 89 株中 20 株, 合成抗菌剤で 22 株中 1 株であった。

以上の結果から, 腸球菌による尿路感染症は複数菌感染の形で基礎疾患を有する患者に多くみられ, 膿尿をとまない分離菌数も多い場合もあるが, 本菌単独による急性感染例は殆どなく, 交代菌として高頻度に出現することなどから新しいセフェム剤などの使用と関連し病原性も再評価されるものと考えられる。

産婦人科領域における腸球菌

二宮 敬宇

多治見市民病院産婦人科

腸球菌は婦人膣内に 10~15% 常在するといわれ, 婦人科感染症より多く分離されている。しかし, この細菌群に対する病原的意義には, 外科領域と同様に本領域でも否定的な立場をとってきている。しかし, アメリカの Faro, Hensell らは *Enterococcus* の病原的意義を認め始めている。今回, *Enterococcus* の分離状況, 実験的子宮内感染, 薬剤感受性などを検討し, 本細菌の病原的意義を推察した。

1. 腸球菌の分離状況

CTX (1979), CTM (1979), CZX (1980), FOM (1980), CMX (1980), CTT (1981), CPM (1982), CMNX (1983), AZT (1983), CPIZ (1983) の 10 剤の研究會での成績では *Enterococcus* は 2,020 株中 365

株, 23.5% に分離され, *E. coli* に次いで高い分離率であった。*Enterococcus* の分離率を年次的に検討すると, CTX, CTM (1979) で分離率は 8.2~10.1% であり, *E. coli* (29~34.4%) の 1/3 に過ぎなかったが, CTT (1981), CPM (1983) では 16.3~17.9% と上昇し, *E. coli* の 2/3 となってきた。そして, AZT, CPIZ (1983) に至り, *E. coli* の分離率を超え, *Enterococcus* の分離は第 1 位となってきた。

本細菌の疾患別分離の年次推移では, *Enterococcus* はバルトリン腺膿瘍から CTX (1979)~CPIZ (1983) まで低い分離率であった。Endometritis からの *Enterococcus* の分離率は CTX, CZX, FOM において 18.5%, AZT, CTRX, IPM/CS では 40.7 とほぼ 2 倍の上昇であり, 子宮癌術後死腔炎にいたっては前者 (CTX, CZX, FOM) で 20% であったのが後者 (AZT, CTRX, IPM/CS) では 74.5% と著しく上昇している。

CTRX, AZT, IPM/CS での Endometritis, 子宮癌術後死腔炎の 2 つの感染症について, 臨床効果, 細菌学的効果, 投与前抗菌剤などについて検討した。*E. faecalis* の単独感染による Endometritis (18 例) では比較検討した *E. coli* 単独感染例 (11 例) に比し, 投与前抗菌剤および投与率 (66.7%, 63.6%) と差異がなく, 帝王切開術, 子宮筋腫核出術後の Endometritis が *E. faecalis* 分離例に多くみられた。*E. faecalis* 分離例における臨床効果は 77.8%, 細菌学的効果は 42.9% であり *E. coli* 分離例ではそれぞれ 90.9%, 90% と両効果がよく一致していた。

E. faecalis と他菌種との混合感染例 (37 例), *E. coli* の混合感染例 (*E. faecalis* との混合例, 10 例を除く 14 例) の比較では, 投与前抗菌剤では PC 系が *E. coli* 例に多くみられた。*E. faecalis* 例での臨床効果は 91.9%, 細菌学的効果 (*E. faecalis* に対する) は 45.5% であり, *E. coli* 例ではそれぞれ 92.9%, 100% であった。*E. faecalis* の単独例に比し, 混合感染例での臨床効果が良好であった。

子宮癌術後死腔炎においても Endometritis と同様な検討を加えた。*E. faecalis* 単独例 (16 例), *E. coli* 単独例 (2 例), 他細菌による 4 例では, 臨床効果が 62.5%, 83.3%, 細菌学的効果が 14.3%, 80% であった。ここでも, *E. faecalis* 例における両効果の不一致がみられた。*E. faecalis* の混合感染例 (20 例) では 80% の臨床効果がみられた。

2. ラットによる感染実験

E. faecalis を皮下に接種, 皮下膿瘍形成能を *E. coli*, *B. fragilis* と比較した。*E. faecalis* の膿瘍形成率は 10% と低く, その直径も 0.5 cm と 2 cm であった *B. fra-*

gilis に比し小さかった。*E. faecalis* と *E. coli* の混合感染では膿瘍形成率は 20% とわずかな上昇であったが、死亡率は 80% と著しい上昇であった。

E. faecalis の子宮内感染では子宮は腫大し、その病理組織像は *E. coli* を感染させた際と同様に粘膜の脱落、好中球の浸潤、一部に壊死もみられた。*E. faecalis* の感染菌量を 10^4 , 10^6 , 10^8 としても、感染菌量による炎症像の著しい変化はみられなかった。

E. faecalis 感染前に CPM, カラゲナンを 4 日間投与した場合は、CPM 処理群で易感染状態となったが、カラゲナン処理群でのマクロファージの関与はみられなかった。

E. faecalis と *E. coli*, *E. faecalis* と *B. fragilis* との子宮内混合感染では、その炎症像は *E. faecalis* 単独感染例より著しく増強された。

3. *Enterococcus* の薬剤感受性

ABPC, MZPC, PIPC, CTM, CMD, CPZ, IPM/CS, FMOX, CNOZ, GM, MINO, VCM に対する *Enterococcus* 480 株の薬剤感受性を調べた。*E. faecalis* に対し、ABPC, MZPC, IPM/CS, VCM が最も強い抗菌力を示し、次いで、PIPC, MINO, GM であった。*E. faecium* には VCM が最も強い抗菌力を示し、次いで ABPC, MINO, GM であった。臨床材料別（性器、膿、尿）での感受性の差異の検討では、*Enterococcus* では膿由来株の CPZ, CMD への感受性が性器、尿由来株より優位に劣っていた。また、尿、膿由来株の GM 感受性は性器由来株に比し優位に低下していた。

全国アンケート成績より (腸球菌検査を中心とした)

熊田 徹平

東京女子医科大学臨床中央検査部

腸球菌の臨床材料からの分離頻度の増加、分離菌の意義づけ、感受性検査の問題点などはすでに提起されているが、今回、腸球菌に関する臨床細菌検査の実態を知る目的で、全国の大学病院・主要大病院を対象とし、昭和 60 年 7 月の 1 か月の期間についてアンケート調査を行ない、102 施設より得られた回答をまとめた成績を報告した。

1) 病態あるいは感受性パターンの面より腸球菌同定の必要性が知られているが、各施設での腸球菌の同定の現状は、菌種名まで同定している施設が 35、検査材料（主に血液、髄液）により種名まで同定している施設は 26 であり、約 60% の施設で菌種名まで同定されていた。

同定方法として、簡易キット類を用いる施設は 44 施設であり、他に従来法や凝集反応などの方法を利用または併用していた。

2) 腸球菌の臨床材料別分離頻度では、尿・胆汁で分離菌のうち腸球菌が 25~30% を占め、また膿とともに混合分離例が多かった。血液・髄液では単独分離例が 70% 前後と高い比率を示した。この成績では検査時の抗生剤投与の有無については考慮されていないので、臨床との関連は明確ではない。

菌種別の分離頻度では、*E. faecalis* は各臨床材料で分離率が高く、*E. faecium* は胆汁・血液で約 20%、尿・膿でも 10% 以上に分離された。*E. avium* は尿を主体に約 2% に分離された。

3) ヒト腸内フローラでの腸球菌検出頻度を健康成人 5 名の大便について調べたが、*E. faecalis* は 2 名、*E. faecium* は 4 名、*E. avium* は 3 名より検出された。近年、ヒト便中において、*E. faecium*, *E. avium* の比率が増加し、各種臨床材料での検出率の増加に影響していることが推測された。

4) ディスク感受性検査では、使用培地は栄研感受性ディスク用培地が 38 施設、ニッスイの同培地が 46 施設と多かった。ディスクは栄研培地利用施設で 3 濃度ディスク（栄研）、ニッスイ培地利用施設で 1 濃度ディスク（日水）の使用が多かった。

ルーチンに施行される感受性検査対象薬剤は、ABPC (92 施設) などの PC 群、EM (83 施設) など ML 群、MINO (70 施設) など TC 群が一般的であったが、腸球菌を有効菌種としないアミノ配糖体なども含まれていた。cephem 剤については、91 施設で対象薬剤に含めており、CEZ 66 施設、CET 30 施設、CTM 22 施設、CPZ 15 施設などのほか、7 位 oxyimino 型の CTX, CZX, CMX, さらに CMZ 39 施設なども含まれていた。このことは対象薬剤をグラム陽性菌用または連鎖球菌用として一括して選択しているためであろうと推察された。

5) 感受性成績では、*E. faecalis* は PC 群に対しては栄研培地・3 濃度ディスク群で 95% の感性を示し、日水・1 濃度ディスク群では ABPC を除いて感性度が低下した。*E. faecium*, *E. avium* では PC 群で高い耐性を示し、培地での差はみられなかった。

cephem 剤のうち、CTX では腸球菌の場合、栄研培地で感性が 68%、日水培地で 41% と感性度に差がみられ、CZX, CMX でも同様であった。*E. faecalis* に限ると、両培地とも感性度が高くなり、培地間での差もより明確となった。これらの感性度の差は日常診療への影響が大きいことが考えられた。

6) 次に, cephem 剤特に 7 位 oxyimino 型薬剤の MIC とディスク感受性成績と臨床的意義(細菌学的効果)について, 経口の oxyimino 型である cefixime の尿路感染治験例のうち, 分離された *E. faecalis* について MIC, MAC, ディスク感受性を Difco の MH, BHI 培地, 栄研感受性培地で検討した。

腸球菌単独分離例 5 例では, 投与前分離株は栄研培地の MIC は 3.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$, MAC は 0.4~3.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し, これらの症例は cefixime 200 mg \times 2/日の投与で 5 日目には菌消失がみられた。1 例で 5 日目に残存した菌の MIC, MAC は栄研培地でも 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。栄研培地でのディスク感受性は栄研培地の成績と平行していた。Difco の MH 培地ではすべて 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。

したがって, 細菌学的効果は, MIC より MAC の方が, 培地では栄研培地の成績が, 中等度以下の尿路感染では比較的平行するような傾向であると推察された。

E. faecalis を含む複数菌が分離された 15 例の尿路感染例でも, 分離された *E. faecalis* の栄研培地での MIC, MAC が細菌学的効果と比較的一致する傾向がみられた。一部一致しない例もあったが, 複数菌分離例では, 本菌の意義づけがむずかしいこともその一因と考えられた。

追加発言: 腸球菌敗血症の臨床的検討

岡 慎一・島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

腸球菌敗血症の臨床的解析を通じて, 腸球菌の感染症における位置づけについて検討した。東京都老人医療センターにおいて, 1972 年 6 月から 1984 年 3 月までの期間に, 血液からの腸球菌検出例は 70 例であった。これは, 全敗血症の 7.5% を占め, *E. coli*, *Klebsiella*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* に次ぐ頻度であった。このうち, 菌株が保存してあり, 同時に臨床的解析を行ない得たのは 46 例であった。46 例中 30 例 65.2% が複数菌敗血症であり, 同時検出菌はグラム陰性桿菌が多かった。species level に分類すると, *S. faecalis* 33 例, *S. faecium* 8 例, *S. avium* 6 例, 同定不能 1 例であった(2 例で 2 種の腸球菌を検出)。18 例は敗血症発症前 2 週間以前に抗生剤投与歴があり, 抗生剤はペニシリン系 9 例, セフェム系 8 例などであった。敗血症発症後 1 か月の生存の有無から死亡率を算出すると, 死亡率は 41.3% であった。同じ基準で他の菌種の敗血症死亡率をみると, 黄色ブ菌(99 例) 46.9%, 緑膿菌(66 例) 59.1% であった。腸球菌単独の敗血症と複数菌敗血症の死

亡率に有意差はなかった。また, 腸球菌敗血症のペニシリン系薬剤治療群と, それ以外の薬剤による治療群の間の子後に有意差はなかった。

腸球菌敗血症の予後は, 宿主側要因に大きく支配されていると考えられた。

追加発言

小林 芳夫

川崎市立川崎病院内科

昭和 49 年 1 月から 60 年 12 月までに川崎市立川崎病院内科で経験した細菌性心内膜炎(infective endocarditis: IE)は 15 例であった。このうち原因菌は *Streptococcus viridans* (*S. viridans*) が 12 例と最も多く, 残る 3 例中 2 例が腸球菌で 1 例が黄色ブドウ球菌であった。このうち腸球菌の 2 例は昭和 58 年および昭和 60 年に各々 1 例ずつ認められ比較的発症年は新しいものであった。

昭和 54 年から 58 年にかけて関東地方の大学病院および主要病院 69 施設 79 機関で経験された IE を調査し, 第 48 回日本循環器学会学術集会において発表した。その成績をみると, 原因菌の確定した IE 187 例中 *S. viridans* が 116 例を占めていた。腸球菌はわずか 7 例(3.7%)であった。勝らによる 1971 年から 1978 年の全国集計 679 例の成績では腸球菌の占める割合は 25 例(3.7%)で頻度において差は認めることはできなかった。

本菌による IE は以前より難治性であることが知られているが, 自験例 2 例において 1 例は診断の遅れにより十分な治療が行ないえず死亡していた。もう 1 例は十分な治療は行ないえたが, *Candida* による IE に菌交代を認めた。調査例 7 例では 6 例が軽快していた。これには ABPC とアミノ配糖体との併用が主力の抗生剤療法が行なわれていた。すなわち現在のところ腸球菌による IE は的確な診断が早期に下され十分な治療が行なえれば治療可能と考えられた。

ただし *Enterococcus faecium* あるいは *Enterococcus avium* のような ABPC に感受性の低いとされる菌による IE に関して, 動物実験あるいは症例報告の域を出ず今後の検討が必要と考えられた。

2. 腸球菌感染症の基礎

腸球菌に対するセフェムの抗菌活性

峯 靖弘・渡辺裕二・横田好子・大橋一文

藤沢薬品中央研究所

清水喜八郎

東京女子医科大学内科

近年のセフェム剤はグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトルの拡大と抗菌力の強さを反映して、感染症の治療に大きく貢献している。その反面、グラム陽性球菌に対する抗菌力が低下する傾向にあり、既にブ菌および腸球菌の分離頻度が増加している。腸球菌に対するセフェム剤の *in vitro* 抗菌力は非常に弱いにもかかわらず新薬シンポジウムの細菌学的効果は、必ずしも無効と判定できない成績が得られている。現に、特定のセフェム剤の *in vitro* 抗菌力は測定培地によって大きく異なることも報告されている。

今回、腸球菌 (*E. faecalis*) に対するセフェム剤の *in vitro* 抗菌作用における諸問題および *in vitro* 抗菌活性と実験感染における治療効果との相関性について検討した。

1. 方法

in vitro 抗菌力は寒天平板希釈法 (A法)、液体希釈法 (B法) およびディスク法 (D法) を用いて測定した。実験的感染モデルとして、マウス急性感染、ラットおよびウサギの上行性尿路感染系を用いた。

2. 成績

セフェム剤の *in vitro* 抗菌力は培地、セフェム剤および腸球菌側の要因によって影響を受ける。

培地側の要因: AおよびB法では MIC および MAC (部分阻止最小濃度) で判定した。A法による *E. faecalis* の 20 株に対する CTX および CZX の平均 MIC および MAC 値は、MH (Mueller-Hinton 培地) で最も大きくいずれも耐性域であるが、逆に栄研の SA (感受性ディスク用培地) で最も小さくいずれも感生域であった。

BHI (Brain heart infusion 培地), HI (Heart infusion 培地), TS (Trypticase soy 培地), NA (Nutrient 培地) および日水 SA での MIC 値はその中間であった。しかし、これらの培地の MAC 値は栄研 SA での MIC 値に近い値を示した。なお、MH および SA の brand 間で MIC および MAC 値に差がみられた。B法による MH での MIC, MAC 値はいずれも高く、100~200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、BHI での MIC 値も同様に高く 200~400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、MAC 値は小さく 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。栄

研 SA では MIC および MAC とも 6.25~<0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と小さかった。D法では MH および NA で阻止円が認められないが、栄研 SA で鮮明な阻止円がみられた。一方、BBL の MH, BHI, HI, TS および日水 SA でも阻止円が認められるが、接種菌量が多いと阻止円内に菌の増殖が認められた。

セフェム側の要因: 7 位に oxyimino 基を有するセフェム剤 (CTX, CZX, CMX, CAZ, FK 027, CXM) の抗菌力は、培地の種類の影響を大きく受け、MH で耐性域で、栄研 SA で感性域であった。CTM, CEZ, CPZ および CEX は培地の影響を受けずに中等度の感性を示した。しかし、CFX および LMOX はすべての培地で抗菌力を示さなかった。

腸球菌側の要因: oxyimino 系セフェム剤に対する腸球菌の感受性は、RS タイプ (MH で耐性域で、栄研 SA では感性域の株: 18/21 株) と RR タイプ (MH および栄研 SA のいずれにおいても耐性域の株: 3/21 株) に大別された。

その他、セフェム剤の MH での抗菌力は血液添加により増強された。またセフェム剤の作用様式はいずれの培地でも 6 時間までは静菌的であるが、それ以後に培地間に差がみられ、MH では 100, 10, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と同じ増殖を示し、BHI では 10, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で濃度に相応して増殖し、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では静菌的で、栄研 SA ではいずれの濃度でも弱い殺菌作用を示した。一方、ABPC はいずれの培地においても殺菌作用を示した。

次に実験的感染モデルにおける *in vivo* 効果と *in vitro* 抗菌活性との相関性について検討した。マウス急性感染 (敗血症) 系では ABPC のみが有効で、CTX, CZX, LMOX は無効であった。このことから MH での抗菌力と相関し、BHI 日水および栄研 SA での抗菌力とは相関しないことを示している。一方、ラットおよびウサギでの上行性尿路感染系では CTX および CZX の治療効果は ABPC より劣るが、明らかな効果が認められた。しかし、LMOX はこの系でも無効であった。このことから BHI, 日水 SA での抗菌活性と相関し、MH での抗菌活性とは相関しないことが明らかとなった。また、栄研 SA での抗菌活性ほど切れ味の良い治療効果は認められなかった。

3. 考察

基礎の面から検討し、セフェムの抗菌力は培地、セフェムおよび腸球菌側の要因によって大きく異なり、また *in vivo* 活性においても敗血症と尿路感染症とは大きな差異があることが明らかとなった。今後、これらの discrepancy の原因について明らかにする必要がある。なお、現時点でこれら基礎の成績と臨床効果との相関性

を論じることは不可能で、今後臨床での治療効果を考える上で基礎的検討、host側の要因および腸球菌の病原性などを含めた検討をする必要があると思われる。

臨床細菌学より見た腸球菌

紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

腸球菌は菌種によってβ-ラクタム剤に対する感受性を異にする。*E. faecalis*にはABPC耐性菌はみられない。*E. faecium*はABPC耐性菌が多いが感性の側になだらかな分布がみられる。*E. avium*は大部分はABPC高度耐性菌であるが、感性の側に孤立した感性菌のグループがみられ、明らかな二峰性を示す。一方、この3菌種はほとんどすべての株がセフェム系薬剤に高度耐性を示すが、*E. faecalis*のみは使用する培地や接種菌量によって一部のセフェム系薬剤にやや良好な感受性を示す場合がある。一部のセフェム系薬剤が*E. faecalis*の一部に対して良好な感受性を示す理由は、β-ラクタム剤の*E. faecalis*のMICは*E. faecalis*のPBP-4および-5に対する50%結合濃度とよく相関しており、このPBP-4および-5に対する親和性の良否に主な理由があると考えられる。

ただし、β-ラクタム剤の添加によりこのPBP-4および-5が誘導されてくる現象はみられず、もしABPCに対して耐性を示す*E. faecalis*が存在するならば、いまのところ、このPBP-4および-5のβ-ラクタム剤に対する親和性が微妙に変異するのであろうと考えられる。

API 20 STREPで同定された*E. faecium*は、そのPBPを調べると4つの異なるパターンを示す菌に分類される。この中、検出頻度の比較的少ないGroup 1の菌は、詳細に検討すると黄色い色素を産生しており、このことから*E. casseliflavus*と同定されるが、同じく検出頻度がそれ程高くないGroup 2の菌は、黄色い色素を産生しないという点を除けば*E. casseliflavus*に類似しているが、PBPは同菌とは全く異なっており、また、典型的な*E. faecium*とは異なって、50°Cでの発育は不能で、また、XyloseやRaffinoseから酸を産生している点でも*E. faecium*とは異なっており、分類不能の菌であった。Group 3とGroup 4の菌は同じような性状を示しており、*E. faecium*と同定されたが、Group 4の菌の約80%はSorbitolから酸を産生していた。

ABPCに対して、Group 1およびGroup 2の菌は高度感性を示し、Group 3の菌はABPCに対し高度耐性を示すGroup 4の菌に比しては、ABPCに比較的良好な感受性を示すが、ABPCに耐性を示すGroup 4の菌

と感性側に連続したMICを示した。Group 4の菌にはβ-ラクタム剤での誘導の有無にかかわらず構成的と思える状態で増量している蛋白があり、この蛋白はオートラジオグラフィで確かめると*E. faecium*のPBP-5と合致した。そして、この菌のMICは、このPBP-5のβ-ラクタム剤に対する50%結合濃度が最もよく相関していた。したがって、このPBP-5の構成的ともいえる産生量の強弱によって、ABPCに対するMICは感性から耐性へと連続したMICを示すものと考えられた。セフェム系薬剤のこのPBPに対する親和性は極めて弱い。

*E. avium*とAPI 20 STREPで同定された菌も、PBPの上からは3つのグループに分けられる。この中、Group 2とGroup 3とした菌は比較的類似したPBPパターンを示すが、Group 1の菌種はそのパターンを異にしており、このGroup 1の菌の検出率は*E. avium*の中の約30%程度である。しかし、詳細に調べると、この30%の検出率であるGroup 1の菌がIJSBに記載される*E. avium*と合致する菌であって、本邦で多く分離されるGroup 2およびGroup 3の菌は、IJSBに記載される*E. avium*とはMelibioseとRaffinoseから酸を産生する点で異なっていた。PBPもGroup 1とは明らかに異なるパターンを示しているので、本来は菌種を別に分けるべき菌であるのかもしれない。

Group 1の*E. avium*はABPCに対しては高感受性を示す。Group 2とGroup 3の菌のPBPの相違は、Group 3としたABPC耐性菌はβ-ラクタム剤により耐性が誘導されることで、この誘導されるPBP-5と各種β-ラクタム剤の50%結合濃度がMICとよく相関する。このことから、この菌では耐性と感性の二峰性に分類されると考えられる。

以上、腸球菌の分類はまだ未分化の部分があるが、単に腸球菌というだけでなく、もう少し詳細に分類して臨床的有効性を検討する必要がある。第二に、セフェム系薬剤においては各菌種についてPBPの親和性を詳細に検討すれば、臨床的に除菌効果があると説明のつく場合があるということを述べた。

追加発言：腸球菌の病原因子

五島 瑳 智子

東邦大学医学部微生物

*Enterococcus faecalis*の分離頻度が増えるに従い本菌種の薬剤耐性(感受性)、混合感染例、実験的混合感染についての報告は増えており、分類についても新たな展開がみられている。病原因子にかかわる研究では、1984年

IKE らが溶血物質について報告し、1977年 MONTGOMERIE ら、1979年 GUTSCHICK らは本菌の protease に関して記載しており、本菌種の病原因子についての研究はようやくその緒についた感がある。

今回は本菌種の病原因子について、マウスの実験の全身感染の菌力を指標とした解析を試みた結果を紹介した。

研究はまだ導入部に入ったに過ぎないが、敗血症のモデルでは、菌の superoxide dismutase (SOD), catalase, protease, 溶血物質などのうち、菌力に最も強く関与することが認められたのは溶血物質であった。すなわち、*E. faecalis* のマウスに対する菌力は溶血物質の産生性に強く依存し、非溶血株の菌力は弱い。また溶血性が自然脱落する株があり、非溶血となった株は親株に比べ著明な菌力の低下が認められた。

溶血毒はウサギ、マウス、ヒト、ウマ赤血球を溶かすが、ヒツジ赤血球は溶血しない。また溶血毒はまだ crude なものしか得られていないが、好中球に対する障害が明らかであり、このことが菌力に影響を与えるものと考えている。しかし、これが溶血物質そのものの作用か否かはまだ明らかにし得ていないので、引き続き研究を続行している。

いうまでもなく、ヒトおよび環境常在菌を含む弱毒菌群では、感染部位によって感染成立機序が異なるので、この物質がすべての感染部位に主役を演ずるとは考えられない。また溶血物質の多くは動物種によって作用が異なるので、その面についてもこれからの研究課題といえる。

パネルディスカッション (II)

化学療法の基礎と実験モデル

司 会

原 耕 平

長崎大学医学部第二内科

松 本 文 夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

感染実験モデルの作成は感染症の発症病理と病巣進展様式の解明はもとより適正な抗菌剤療法の基礎的検討、抗菌剤の評価などを目的とし、感染実験モデルによる抗菌剤療法の研究は化学療法の分野で重要な位置を占めている。

特に感染症の著しい変貌によって、いわゆる immunocompromised host が増加している今日ではこのような病態下での宿主の免疫能と感染菌との関連や、その抗

菌剤療法における多くの問題点を解決するための動物実験が活発に試みられている。

しかし、実際にはこれら感染実験モデルの作成は容易ではなく、ヒトの感染病態を再現するための努力が払われているにもかかわらず、使用動物、感染菌種や菌量、感染方法などによってその病態が異なって表現され、再現性に乏しいことがあるために、多くの解決すべき問題を含んでいることもいえない事実である。

この観点から本パネルディスカッションでは、総説として辻 明良氏に感染実験モデル作成のための適正な実験設定条件と化学療法の基礎的評価方法について発表いただいたのち、最も広く検討されている尿路感染症と呼吸器感染症を対象に、それぞれの感染実験モデルの適正な作成方法と主題である動物実験モデルにおける抗菌剤療法の基礎研究のあり方や評価方法について、尿路系は柴 孝也(内科系)、大井好忠(泌尿器科系)、采 孟(基礎)の三氏に、呼吸器系は重野芳輝、中浜 力の両氏に発表をいただくこととした。

実験モデルは疾病の真姿の解明のためには不可欠の要素であるが、正しい成績を得るためには適正な基礎的検討が要求される。変貌著しい感染症では特にこのことを銘記する必要がある。本パネルディスカッションが適正な感染実験モデル作成のための資料を提示することができれば幸であり、今後の一層の研究を期待したい。

実験感染モデルと化学療法の基礎評価

辻 明 良

東邦大学医学部微生物

実験感染の設定の目的は、感染の実態の解明、病原体の検索、抗菌薬の基礎評価、治療法の検討などである。実際のヒト感染症に近い感染モデルの作成が必要となるが、感染の様相は菌種と動物種とで著しく異なることが知られており、近年のように特定の病原性をもたない菌による感染実験の条件設定は、実際の感染に比べ、かなり不自然であることが多い。実験感染の様式は、全身感染と局所感染に分けられるが、われわれはこれまで敗血症死を導く、全身感染系を中心に各種の実験を行ってきたが、その成績を紹介し、考察を加えたい。

1. 感染モデルの設定条件

実験動物は感染系と菌の種類により選択されるが、全身感染では入手しやすく、大量の供給が可能なマウスが一般に多用されている。感染菌に対する感受性は、マウスの系統、週齢、体重、雌雄などにより異なり、成績の安定性はばらつきの少ない ICR 系の方が dd 系より優れている。感染に用いる菌種は、それぞれの目的に応じ

て異なるが、できるだけ少量の菌量で感染が成立する菌株を選ぶ必要がある。一般に全身感染での感染菌は、同一菌種であっても菌株により異なるが、グラム陰性菌では、菌の SOD (superoxide dismutase) 活性と相関した成績が得られている。すなわち SOD 活性の高い菌は白血球の食殺菌に抵抗し、感染菌力が強い。感染菌の選択には、食細胞機能を簡単に測定できる全血液 chemiluminescence (CL) で、CL response の低い菌株を選ぶのも一方法である。菌種に対するマウスの感受性は、ヒト常在菌や環境常在菌では弱く、大量の菌 ($10^7 \sim 10^9$ CFU/mouse) を必要とする。しかし、古くから 5% mucin を加えることにより、少量の菌で感染が成立することが知られており、mucin の存在が白血球などの食作用から菌を保護するためと考えられている。

2. 各種感染モデル

臨床での感染症を推測するため、できるだけ感染部位を同じにする工夫が施されている。全身感染以外に局所感染（呼吸器感染一噴霧、経鼻感染、尿路感染一経尿道感染など）も検討されている。しかし、感染部位により同一菌種、同一菌株でも感染菌力は異なり、菌の定着性と増殖能力も問題となる。その他、複数菌感染モデルでは、菌種、菌量の組み合わせにより感染のあり方が異なり、全身感染による敗血症死でも主なる死亡原因菌が問題となる。また compromised host における感染は、健常宿主より少量の菌で感染が成立する。

3. 化学療法の基本評価

薬剤の治療効果を左右する要因には、感染菌の薬剤感受性、感染菌量と virulence、実験動物における薬剤の体内分布、投与方法などがあげられる。複数菌感染では、菌種間の薬剤に対する感受性に差があるとき、不十分な投与で菌交代を起すことがあり、菌の消長の追跡が必要となる。Compromised host における感染に対する抗菌薬の治療効果は、一般に健常宿主に比べ、ED₅₀ が大きくなり、大量投与が必要なことがうかがわれる。このような感染に対しては、薬剤の選択、適切な投与方法、併用療法など多角的な治療により効果をあげ得ると考える。

以上、実験感染は感染の実態解明から抗菌薬の評価、投与方法の検討へと拡大されてきているが、どのように精巧に設定された感染モデルであっても、宿主が異なる以上、そのままヒト感染症を重ねて考えるには不適當である。しかし、これら *in vivo* 成績を *in vitro* の成績とを含めて正確に読むことができれば、臨床効果を推察するうえの資料として役立つものである。

尿 路 系

柴 孝 也

東京慈恵会医科大学第二内科

感染菌の腎接着性については、主として *E. coli* を対象として検討されている。すなわち、D-mannose や α -methyl-D-mannopyranoside の添加によっても、腎・尿路系粘膜上皮細胞への接着を阻害されない、いわゆる mannose resistant *E. coli* は腎盂腎炎由来株において高率に認められるといわれている。我々の臨床例の検討でも mannose resistant 株は腎盂腎炎由来の *E. coli* 21 株中 17 株 (81.0%) を占めたのに対して、膀胱炎由来株では 36 株中 2 株 (5.6%) 検出されたにすぎなかった。この事実をもとに、以下、実験的に腎盂腎炎モデルの作成を試みた。

1. 実験方法

新鮮臨床分離の mannose resistant *E. coli* (以下、MR. *E. coli*) と、mannose sensitive *E. coli* (以下、MS. *E. coli*) のそれぞれ単独および *P. aeruginosa* との混合菌液を実験に供した。単独および混合菌液の 0.5 ml (菌液 10^8 /ml) をウィスター系雄ラット (平均体重 200 g 前後) の膀胱内に注入することにより、上行性に尿路感染症を惹起させ、その後経日的 (1, 3, 7 日目) に膀胱尿生菌数、腎内生菌数、ならびに腎組織障害度を検討し、本実験モデルの有用性を検討した。

2. 結果

膀胱尿中生菌数：MS. *E. coli* の単独接種群では、膀胱尿中生菌数は日数の経過とともに速やかに減少したのに対して、MR. *E. coli* 単独群では、菌注入後 7 日目でも尿中に 10^4 /ml のオーダーであった。この傾向は *P. aeruginosa* の混合接種時において、より顕著であった。

腎内生菌数：MS. *E. coli* 単独群 7 日目では、腎内生菌数はすべてのラットで 10^4 /g 以下にすぎなかったのに対して、MR. *E. coli* 単独接種群では 10^6 /g 以上が腎内においても残存した。また、*P. aeruginosa* との混合接種時においても MS. *E. coli* に比べて MR. *E. coli* の長時間腎内残存傾向が強く認められた。

腎組織障害度：MS. *E. coli* 単独接種群 7 日目では腎組織障害度が Grade 0 (病変を認めず) から Grade 1 (腎盂粘膜から腎盂穹隆部に限局する病変) までの軽度の病変が得られたにすぎなかったが、MR. *E. coli* 単独接種群では Grade 4 (皮質から髓質に及ぶ広範な拡がりを示す病変) までの広範かつ高度な病変が認められた。*P. aeruginosa* との混合接種でも MR. *E. coli* 群において腎組織障害度が高度であった。

3. 結論

内科領域で経験される腎盂腎炎を模した実験モデルを作成すべく、若干の検討を行ない以下の結論を得た。

- 1) ウィスター系ラットを用いた上行性の大腸菌性腎盂腎炎の作成には、mannose resistant 株の選択が感染惹起のうえからより有利である。
- 2) 緑膿菌との混合接種により mannose resistant 株の腎接着性の高まることが示唆された。

家兎実験的腎盂腎炎における検討

大井 好 忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

ヒト細菌感染症の成立過程を研究するためには動物モデルが必要となる。また罹患臓器内における抗菌性薬剤の動態の検索にも必要である。しかし化学療法の効果がヒトと同様であるかどうかが問題となる。

実験的腎盂腎炎の報告は 1903 年以來、各種の動物・細菌種を用いて行なわれてきた。

従来から教室で行なってきた家兎における実験的腎盂腎炎の成績について報告した。

1. 方法ならびに材料

体重 2~3 kg の白色雄性家兎を用い、原則として 1 群 3 羽とした。下腹部正中切開で尿管を剝離し、一夜培養した細菌を原則として $10^5/ml$ 上行性に接種したのち、絹糸にて軽い尿管狭窄を作成した。感染成立過程は 24 時間から 1 年まで細菌学的・病理組織学的に観察した。急性腎盂腎炎が 48 時間後から発症したので、抗菌性薬剤の患側腎における動態は 48 時間後に検討し、急性期の化学療法は 48 時間後から化学療法を開始した。原則として 1 週間化学療法施行後に屠殺して検討した。

opportunistic pathogen を用いる場合には、cyclophosphamide, prednisolone を前投与した。

腎における感染成立機序を解明するために、レクチンを用いてレセプターの出現をネフロン各部について検索した。

2. 成績

1) 臨床分離菌を用いて *E. coli* 95%, *P. mirabilis* 90.6%, *P. aeruginosa* 100%, 平均 94.4% の感染率を得た。接種菌量が $10^{2-3}/ml$ でも感染が成立することが判明した。

2) *E. coli* NIHJ-JC 2 株を用いた場合、24 時間で腎盂炎、48 時間以降は急性腎盂腎炎、1 週後はその極期となる。1 か月以降は慢性化の経過をとり、3 か月以降は萎縮化がみられ 6 か月以降は腎盂腎炎性萎縮腎となる。*P. aeruginosa* でも同様の経過である。

3) *S. marcescens* では腎盂腎炎が成立しない菌株があるが、cyclophosphamide 2, 5 mg/kg 前投与で感染が成立した。

4) 家兎では cyclophosphamide, prednisolone 各 100 mg を 3, 5 日投与、48 時間後各 1 回投与で骨髄抑制がみられた。この前処置の後に *P. cepacia*, *Xanthomonas maltophilia* を接種しても感染成立は軽微であったが、尿管結紮を行なうことにより、腎皮質に及ぶ感染の成立をみた。

5) 家兎急性腎盂腎炎ならびに尿管狭窄のみの動物の髄質外層部のヘンレ係蹄上行太脚に、peanut agglutinin (PNA) 染色性が認められ、PNA に特異的な Galactose β 1-3 N-acetylgalactosamin 糖鎖が出現し、細菌接着のレセプターになる可能性が示唆された。

6) 雑種成犬で尿管狭窄下に実験的腎盂腎炎を作成し、48 時間後に LMOX 20 mg/kg 投与した時の薬剤クリアランスは、患側腎で Ccr, C_{PHA} とよく相関した。

7) 腎盂腎炎成立 48 時間後の家兎に、ABPC, CBPC, GM を筋注投与すると、患側腎盂尿中薬剤濃度は健側より低いが、患側腎組織内濃度は 3 時間以降では健側よりも高値が得られる傾向が認められた。

8) *E. coli* NIHJ-JC 2 株を接種後 ABPC 20, 40, 100 mg/kg 投与した場合、72 時間または 1 週間後から治療開始した群は 48 時間後から治療した群よりも治療効果は劣った。消炎剤、 γ -グロブリン、副腎皮質ホルモン併用効果は期待できなかった。

9) *P. aeruginosa* NCTC 10490 株接種 48 時間後から、GM 1.6, 8 mg/kg, AMK 2, 10 mg/kg, CBPC 40, 100 mg/kg を 1 週間投与した成績では、患側腎盂尿中濃度ならびに患側腎組織内濃度の最高値が、最小殺菌濃度 (MBC) の 2 倍以上に達した場合に良好な治療効果が得られた。

10) 家兎尿管にアトム・チューブを挿入し、採尿が容易にできるようにした上で、菌液接種後 6 時間クランプすることにより腎盂腎炎の成立を確認した。このモデルを用いて菌抗性薬剤の尿中抗菌力について *in vivo* 実験を行なった。LMOX に MIC 12.5 $\mu g/ml$ の *S. marcescens* を用い、感染成立後の動物に LMOX 10, 20, 40 mg/kg と投与量を増加すると、尿中 MIC 値は小となり、MBC 値も小となる傾向にあり、細菌学的効果は投与量が大きである程優れた成績となった。

3. まとめ

家兎実験的腎盂腎炎の成立機序ならびに進展過程はヒトと類似していると考えられた。しかし治療面でヒト腎盂腎炎と対比させるためにはさらに工夫が必要である。

(協同研究者: 坂本日朗, 川島尚志, 後藤俊弘, 小島

道夫, 柿木敏明, 落司孝一, 米澤 傑)

マウス実験的尿路感染症

采 孟

第一製薬中央研究所

細菌感染症のうち尿路感染症の占める割合は大きく、数多くの尿路感染モデルが病因解析や薬効評価の検討に用いられている。しかし、ヒトの病態と完全に一致した病態を感染モデルに求めるのは不可能に近い。したがってモデルを用いた薬効評価では当該モデルの病態把握がきわめて重要である。以上の観点から、我々が*大腸菌*、*緑膿菌*あるいは*セラチア*を用いてマウスに作出した尿路感染モデルの病態とその特徴を紹介する。

マウスは雌性 SLC : ddY 系を用い、感染は経尿道膀胱内接種法(液量 0.05 ml)で行ない、接種後 2 時間止尿した。

1) *大腸菌*: 菌と宿主の最初の交渉の場である上皮細胞に対する侵襲性を考慮して、尿路感染患者由来の O 6 株(上皮細胞附着型)と腸管感染患者由来の O 136 株(同侵入型)を用いた。いずれの菌株感染においても腎における初感染部位は腎盂で、O 6 株は上皮への付着と上皮表面での増殖、O 136 株は正常および変性上皮細胞への侵入が顕著である。O 6 株は管腔内での増殖後、変性上皮細胞内へ侵入する。いずれの菌株も細胞内での増殖に続いて間質に分布することは稀で、侵襲部位は集合管とそれに続くネフロンである。感染後 1 日目以降では化膿性炎症がネフロン全域に及び、多数の楔形病変が腎門周囲に形成され、腎盂腎炎が成立する。これは両株に共通した特徴である。1 週間目以降では急性炎症は消退して増殖性炎を含む慢性病像へ移行する。O 6 株感染では以後 5 か月の長期にわたり病変が持続する。菌は腎からのみ多量に分離される。慢性期においても拡張した腎盂や尿管腔に菌と膿性滲出物が充満し、再感染あるいは炎の再燃をくり返していることがうかがえる。一方、O 136 株感染では腎からの分離菌量は漸時減少する。しかし、菌がまったく分離されない無菌腎であっても、そのうちの 1/5 例では腎病変の持続がみられる。その病変は膠原線維の増生やリンパ系細胞浸潤などの増殖性変化と尿管や糸球体の変性萎縮などの退行性変化が主体の慢性炎である。これら無菌性腎盂腎炎例を蛍光抗体法で検索すると、病巣部の間質に集簇した単核性細胞の細胞質全域に無定型の抗原物質が認められるが、同じ腎臓の健常部には認められない。このことは無菌性病変の形成に抗原物質の果たす役割が大きいことを示唆している。

2) *緑膿菌*: マウスに強い致死毒性を示す No. 15 株

を用いた。本菌をマウス当り $10^1 \sim 10^5$ の割合で接種すると、接種菌量にかかわらず、感染初期に腎盂腎炎が成立した個体は例外なく 14 日以内に死亡する。感染後 1 日目の病変は腎盂を中心に腎門周囲に拡がり、その間質には多量の菌体が認められる。この時期には腎以外の諸臓器への菌分布は認められない。3 日目になると、腎門部を中心に急性化膿性壊死性腎盂腎炎が成立し、諸臓器からも多量の菌が分離される。以後、死亡例の腎では実質の広範な崩壊・壊死をともなう化膿性炎が著しい。本菌感染は全身感染の様相を呈すこと、同時に病巣の壊死傾向が強いことが特徴的である。

3) *S. marcescens*: 尿路感染患者由来の多数の菌株を 10^7 の割合で接種すると、著明な腎病変を形成するのはごくわずかの菌株にすぎない。比較的腎定着性の強い株を用いて、経時的に腎からの菌分離を試みると、セラチア単分離例は約半数で、残りの半数例では尿道由来の他菌種がセラチアとともに分離される。両群の腎から分離されるセラチアの菌量に差はない。しかし、感染初期の単分離例の病変は腎盂に局限した軽度の好中球浸潤であるのに対し、混合分離例では腎盂の病変に加えて尿管中心性の膿瘍形成がみられる。3 日目以降では、単分離例でも腎盂腎炎へと移行するが、その程度は*大腸菌*の病変に比べきわめて弱い。7 日目以降両群とも増殖性変化が著明となるが、混合分離例では増殖性変化とともに、しばしば軽度の滲出性病変の持続がみられる。

以上紹介した尿路感染モデルの作出手技はきわめて簡単にその再現性も高い。しかし、マウスにこれらの菌種を感染した際の急性期から慢性期に至る病態はきわめて多彩であり、起因菌の性状が炎の成立や進展に多大な影響を与えること、全身状態と腎炎の進展は密接な関連をもつこと、そして特に弱毒菌といわれる菌については、宿主の易感染状態のみならず他菌の関与についても注目する必要がある。感染モデルを用いて薬効評価を行なう際には、これらの点に充分に留意しておかなければならないと考える。同時に、感染モデルのどの局面を用いてどのような評価を試みているのかを常に問いかける必要がある。

呼吸器系 (1)

重野 芳輝

長崎大学医学部第二内科

(現 琉球大学医学部第一内科)

肺炎実験モデルとして、マウスやモルモットなどの小動物に対しても、気管内接種法を用いて種々の検討を行ない、薬効評価のための肺炎実験モデルの作成を試み

た。動物は主に大量入手および処置の可能なマウスを用いた。

はじめに臨床材料由来の3菌種 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) を用い、約 $10^8 \sim 10^9$ CFU の噴霧を行なったが、噴霧直後に $10^4 \sim 10^5$ CFU の肺内菌数を示すべてクリアランスされた。一方、気管内接種法では、 10^5 CFU 接種では同様にクリアランスされたものの、 10^7 CFU 接種では以後菌数は増加し、いずれも強い肺炎像を示して死亡した。この結果から、肺内菌数がほぼ同数の場合には同様の経過をとることが考えられ、噴霧法では菌量をより多くする工夫などが必要と思われた。*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *L. pneumophila*, *C. albicans*, *C. psittaci* についても同様行なったが、*E. faecalis*, *L. pneumophila*, *C. albicans* などでは肺炎がおこりにくかったものの、他の菌種では本法にて比較的容易に肺炎をおこし、サイクロフォスファミド処置などを用いるとさらに容易であった。

菌株の差による検討では、噴霧法でも *K. pneumoniae* DT-S 株などの特殊な強毒株を用いれば、優れた肺炎実験モデルが作成された。気管内接種法でも *P. aeruginosa* 10 株について検討したが、菌株により毒力に差はみられたものの、一般には 10^5 CFU ではほとんど生残し、 10^7 CFU ではほとんど死亡した。

マウスとしては、入手の容易さから主に ddY 系マウスを用いたが、数回の異なる時期による成績でも非常に再現性が優れていた。また同じマウスでも種々の系 (ddY, SPF-ddY, SPF-ICR, B 10) による差を検討したが、ddY 系よりも ICR 系がやや感受性が優れ、また C_5 sufficient マウスよりも deficient マウスの方がやや易感染性を示していた。

マウス緑膿菌肺炎モデルの病理所見は、菌接種後6時間目に気管支周囲の炎症像に始まり、経時的に肺炎が進行していく像が観察された。また蛍光抗体法による病巣中の緑膿菌の動態の観察、電顕像、感染および非感染群別マウスにおける抗生剤や γ -グロブリン製剤の動態の差なども本モデルを用いて観察し得た。

P. aeruginosa NC 5 株を用いたマウス緑膿菌肺炎モデルを基準として、薬効評価を行なったが、CAZ の dose response にともなう効果、CAZ と γ -グロブリン製剤の併用効果などが確かめられた。

動物種と菌との関連についても検討したが、かなり差があり、正常マウスで肺炎のおこらなかった *L. pneumophila* では、サイクロフォスファミド処理マウスやヌードマウスでもおこりにくく、またラットを用いては肺炎をおこすものばらつきが大きく優れた実験モデルとはいえなかった。レジオネラに対してはモルモットが

最も感受性が優れ、再現性の優れたレジオネラ肺炎モデルが得られた。各種抗菌剤の薬効評価を行なったが、MIC 値と抗生剤の食細胞への移行性から推定される薬効がよく生残率に反映される成績が得られ、優れた実験モデルと思われた。

以上のように、マウス緑膿菌性肺炎モデルおよびモルモットレジオネラ肺炎モデルを作成し、その実際について述べた。

噴霧法は、実験侵襲が少なく、特にマウスなどの小動物では同時に多数が可能で、手技が容易である。一方、気管内接種法は、麻酔、接種液量などにもなる手術術がみられ、手技にやや熟練を要し、同時に多数が行なえないが、より多くの動物に対し可能で、特殊な装置を要せず、噴霧法より少量の菌で感染可能でかつ肺内菌数の推定が容易で、動物の汚染が少ない。いずれがより自然な肺炎の形に近いかについては意見が分かれるが、両者一長一短があり、目的に応じて両者を使い分ける必要があるものと思われる。

呼吸器系 (2)

中 浜 力

川崎医科大学呼吸器内科

感染実験モデルは感染症の発生機序、進展様式、治療効果の評価などに広く利用されているが、ヒト感染症の病態と同一の実験モデルを作成することは極めて困難である。しかし、目的に合わせて実験条件を設定することにより、感染に及ぼす菌側因子あるいは宿主側因子をより詳細に分析することが可能となる。

そこでまず、呼吸器感染症に及ぼす宿主条件を知る目的で、マウスに対して強毒株である *Klebsiella* B-54 株を用い、種々の気道障害マウスや担癌マウスに対して経気道的感染実験を行なった。さらに菌側要因については混合感染により検討した。感染方法は噴霧感染を原則としたが一部点鼻感染も実施した。

1) 気道障害モデル: ICR マウスに対する気道障害としては、1% Formalin 点鼻吸入による全層性気管支肺胞障害、200 ppm SO_2 6 週間慢性暴露による比較的中枢側の気管気管支障害、20 ppm NO_2 18 時間急性暴露による終末細気管支障害、5% Papain 噴霧による肺気腫モデルを作成した。前3群のモデルに B-54 株を感染させた場合、障害の部位や程度により相違はみられるが、いずれにおいても健常群に比して低菌量にて感染が成立し、その死亡率も高率で難治性であった。気道障害の影響は *L. pneumophila* (モルモット使用) を感染した場合にも同様に認められ、また、肺気腫モデルに *H. influenzae*

zae を感染した場合には、気道よりの菌クリアランスの遅延が観察された。以上より器質的気道障害と食細胞の機能低下は、経気道感染成立ならびにその進展に極めて重要な宿主因子と考えられた。

2) Compromised モデル: C-57 black マウスに Lewis 肺癌細胞を経静脈的に接種した転移性肺癌モデルに B-54 株を感染した場合、肺炎死に至る期間は健常群と同様であったが、治療効果は明らかに劣り、悪性腫瘍による宿主状態悪化の化学療法に及ぼす影響が示唆された。また、cyclophosphamide 処理による白血球減少マウスを用いて B-54 株を経静脈的ならびに経気道的に感染をした場合、白血球減少の影響は経気道感染よりも静脈内接種の際に高度に認められ死亡率も高率であった。すなわち白血球減少状態は局所感染よりもむしろ全身感染における重要な宿主因子と考えられた。

次に菌側の因子を検討する目的で、病原性菌である B-54 株と非病原性 *P. aeruginosa* による混合感染実験を行なった。

3) 混合感染モデル: *P. aeruginosa* は本来マウスに対する病原性は極めて低く、非病原性の臨床株 P-851 株は 10^6 cfu/lung の菌量で B-54 株 (10^{3-4} cfu/lung) と同時に噴霧感染しても 24 時間後には 10^{2-3} cfu/lung まで減少する。しかし 24 時間後に P-851 株を再感染すると、*Klebsiella* 肺炎の影響で肺内菌数は 1~2 order しか増加しないが、その後 10^4 cfu/lung の菌量で定着し、肺炎末期には 10^6 cfu/lung に増殖する。また、本モデルでは B-54 株単独感染群に比して肺炎死までの期間は同様であるが、体重は早期より減少し、肺膿瘍も多発化し、肺の炎症の存在による *P. aeruginosa* の定着性の亢進とともに、菌体外酵素などによる組織障害が示唆された。蛍光抗体法により肺組織中の両菌を染色した場合、B-54 株は肺胞内に、P-851 株は間質内にそれぞれ局在している像が観察された。

それに対して、単独感染にても ICR マウスにある程度の病原性を有する *P. aeruginosa* NC-5 株 10^6 cfu/lung を B-54 株と同様に混合感染した場合には、1 回の感染のみで NC-5 株は肺内で増殖し、24 時間以内に肝、腎などの肺外臓器にも出現し、48 時間以内にすべてのマウスは死亡した。これら混合感染モデルは、弱毒菌であっても複数菌感染の一菌種として生体内に定着している場合の意義を考える上で興味深い成績であると考えられた。

新薬シンポジウム

6315-S (Flomoxef)

1. 開発の経緯

米野 太一郎

塩野義製薬株式会社研究所

6315-S は、グラム陰性菌に対する抗菌力をできるだけ保持しながら、多くの第 3 世代セフェム剤の弱点であるグラム陽性菌に対する弱い抗菌力とジスルフィラム様作用を改善することを目標に、化学修飾を行なった結果選択されたオキサセフェム系抗生物質である。7 位に difluoromethylthioacetamido 基を、3 位に 1-hydroxyethyltetrazolylthiomethyl 基を有する本剤は、メチンリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌に優れた抗菌力を示すとともに、緑膿菌を除くグラム陰性菌に対しても Latamoxef と同等の抗菌力を有し、対応する 1-S のセフェム誘導体に比し、4~16 倍も優れた活性を示している。

さらに本剤につき、各種の前臨床試験を慎重に実施することにより、動物での安全性を確認した上で、清水喜八郎教授に臨床試験のお世話役をお願いした次第であります。

2. 抗菌力

五島 瑳 智子

東邦大学医学部微生物学教室

6315-S の *in vitro*, *in vivo* の抗菌力を既存の第 3 世代セフェム系薬剤と比較し、その特徴を明らかにした。

1. 抗菌スペクトルと抗菌力

抗菌作用を示す菌種の幅は、従来の第 3 世代セフェムとほぼ同じ広域スペクトルであるが、従来の第 3 世代セフェムの抗菌力の弱点であった *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する抗菌力が強く、MRSA (メチンリン耐性ブドウ球菌) に対しても他剤に比べ抗菌力が強い (80% MIC は 50 μ g/ml)。

他のグラム陽性菌 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Corynebacterium* への抗菌力は強く、*E. faecalis* は本剤に対して耐性である。

グラム陰性菌 (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*) に対する抗菌力は、他剤と大差なく、嫌気性菌に対する抗菌力は Latamoxef よりやや強い。緑膿菌に対しては抗菌作用がなく、*P. cepacia*, *Acinetobacter* に対する抗菌力も弱い。*S. marces-*