

第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：昭和 60 年 12 月 5~6 日

会場：大阪商工会議所

会長：西村忠史（大阪医科大学小児科）

招 請 講 演

Infections in the Immunocompromised Patient

LOWELL S. YOUNG, M.D.

Director, Kuzell Institute for Arthritis and Infectious Diseases

Chief of Infectious Diseases,
Pacific Presbyterian Medical Center
San Francisco, California

The compromised host may be defined as any patient whose resistance to infection is impaired by disease or therapy, or both. Although almost everyone agrees that the compromised host occupies an increasing proportion of today's critical case-load—and, in particular, an increasing number of hospital beds—the term covers many more patients than may be commonly appreciated.

To begin, impaired host resistance results from any of four basic defects: a reduced number of functional phagocytes, diminished cell-mediated immunity, faulty antibody production, or damage to mechanical barriers against infection.

Most physicians are aware that intrinsic or disease-related defects associated with impaired host resistance can run the gamut from relatively subtle to severe. At one end of the spectrum, for example, there is diabetes mellitus. Leukocyte mobilization is impaired concomitantly with elevated glucose concentrations, as is phagocytosis in severe acidosis, and tissue perfusion generally is jeopardized by vasculopathy—all increasing the diabetic's susceptibility to infection. Diseases with a similarly increased but variable risk of infection include sickle cell anemia and cystic fibrosis, in which specific defects in host resistance are not well characterized.

At the other end of the spectrum lie the more classic examples of the intrinsically compromised host: the patient with acute leukemia, in which impaired host resistance is associated with fun-

ctional leukopenia, deficient leukocyte mobilization, and defective phagocytosis; the patient with advanced Hodgkin's disease, in which cell-mediated immunity is compromised; and the patient with multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, or histiocytic lymphoma, in each of which functional antibody production is depressed. The burn patient, of course, is the classic example of the host whose mechanical barriers against infection have been seriously breached; other examples include patients with decubitus ulcers, severe eczema, or anal fissures.

Most, if not all, physicians are also aware that well-intended therapy directed against an underlying disease will further impair resistance in the already intrinsically compromised host. The most striking illustration of this is the patient with acute leukemia or aplastic anemia who receives a bone marrow transplant and its attendant "conditioning" regimen of cytotoxic and immunosuppressive drugs aimed at destroying the abnormal pretransplant bone marrow. In such patients infection is a very common complication, one that accounts for most deaths. A similar but less marked risk of infection exists for renal transplant recipients, in whom the incidence of infection is directly related to the degree and duration of therapeutic immunosuppression. Both types of patients illustrate the fact that the effects of some therapies resemble disease-related defects in host resistance. Specifically, cytotoxic agents can damage gastrointestinal endothelium, suppress antibody synthesis, and reduce phagocyte numbers; they also may impair phagocyte function. Corticosteroids may interfere with leukocyte mobilization, depress cell-mediated immunity, and impair phagocytosis (when used in large doses).

It may be less well appreciated that the increasingly aggressive use of immunosuppressive drugs—especially adrenal corticosteroids—in everbroadening groups of patients is expanding the ranks of the immunocompromised. To illustrate, for many years the conventional wisdom has been

that patients with hematologic malignancies were more susceptible to infection than were patients with solid tumors. But with more aggressive treatment of solid tumors, this distinction is now becoming blurred. Increasing numbers of patients with lung cancer, colon cancer, or other solid tumors are developing life-threatening infections and sepsis. In patients with brain tumors, the current tendency to administer high-dose dexamethasone in order to minimize cerebral edema has been associated (at this center and elsewhere) with the development of *Pneumocystis carinii* pneumonia, and infectious complication more typically seen in such severely compromised hosts as marrow transplant recipients and children with leukemia.

Equally important in this regard is the growing use of steroids in nonmalignant disorders, especially in severely ill patients for whom other therapy is unavailing or unavailable. The list includes, among many others, asthma, chronic bronchitis, and other lung diseases; skin diseases, such as psoriasis and pemphigus; and inflammatory bowel disease. This does not mean that every patient on steroids is necessarily susceptible to infection. Dosages of less than 20 mg/day of prednisone (or equivalent steroid) are usually not associated with a significant risk of infection; larger dosages are typically the ones that depress phagocyte function or cell-mediated immunity, or both. A helpful guideline to the overall risk of infection in patients with all types of underlying disease is the absolute polymorphonuclear cell count: When this falls below 1,000/mm³, the incidence of infection begins to rise; when the count is below 500/mm³, the increase in infection risk is particularly steep.

It may be wondered whether specific defects in host resistance can be related to increased attack rates by specific organisms in different kinds of immunocompromised patients. In cancer patients, for example, it has long been asserted by some investigators that certain types of underlying neoplastic diseases are more highly associated with infection by certain organisms than others. Infections involving pyogenic organisms have tended to be associated with acute leukemia and antibody-synthesizing dyscrasias, and this has been explained as a reflection of defective neutrophil function in those diseases. Similarly, norcardiosis, listeriosis, and varicella-zoster infection have been characterized as common in patients with Hodgkin's disease

and other lymphomas, and this has been related to defective cell-mediated immunity in those diseases. But what is usually missing from the data upon which these associations are based is information on the relative prevalence of the underlying diseases. According to one national survey, Hodgkin's disease is almost six times more prevalent than acute leukemia; hence, in a small group of patients, any apparent increase in cases of listeriosis in Hodgkin's disease, as compared with acute leukemia, for example, may disappear or lose statistical significance when corrected for national prevalence data. Thus, generalizations about organism-specific risk factors related to host defects are difficult to make. The range of intrinsic impairment is broad and often complicated by therapeutic interventions.

A number of studies, however, have documented useful temporal patterns of infection in compromised hosts. In renal transplant recipients, for example, bacterial infections typically predominate in the first month after transplantation. Between one and four months, cytomegalovirus pneumonia predominates in a picture that may also include *Nocardia asteroides* and various fungal infections. In marrow transplant recipients, early infections, both localized and septicemic, are primarily caused by bacteria and fungi, and their incidence increases in relation to the intensity of immunosuppression. The late infections in these patients are mostly interstitial pneumonias and viral diseases, with cytomegalovirus prominent in both and *P. carinii* responsible for some of the pneumonias. They often occur simultaneously with graft-versus-host disease.

In more general terms, it is also now clear that the risk of pneumonia due to *Legionella pneumophila* is about nine times greater in immunosuppressed than in nonimmunosuppressed patients. Yet the recent story of the discovery of legionellosis underscores the point that major pathogens in the compromised host (and others) can go unrecognized. Indeed, there are some pathogens we have long known about but still cannot consistently detect at autopsy. Systemic candidiasis is a prime example; the antemortem diagnosis of this infection is made in only about 40% of patients at best. There are promising new serologic techniques for diagnosing systemic candidiasis, including the solid-phase radioimmunoassay (RIA) and

enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for *Candida* antigen detection, but these are not widely available and still require further study to define their sensitivity and specificity. Other infections that are particularly troublesome to diagnose include those due to other fungi (e. g., *Aspergillus*), viruses (especially cytomegalovirus), and *P. carinii*. When these or other pathogens are in the lungs, a large part of the diagnostic difficulty stems from inadequate access to specimens that will yield reliable laboratory results.

The epidemiology of infections in compromised hosts encompasses a large and variable group of patterns. Nosologically, infecting pathogens may be placed into either or both of two basic patterns of transmission: exogenous and endogenous.

Exogenous organisms are not part of the host's microbial flora, e. g., airborne fungi-like *Aspergillus* species. Endogenously acquired infection implies a process involving organisms native to the host, such as those colonizing the skin or gastrointestinal tract. In both categories, some of the pathogens are rarely recovered from infected sites in other than compromised hosts (e. g., *Aspergillus* species, *P. carinii*, and *Listeria monocytogenes*). Others appear to be present in most healthy individuals but are pathogenic primarily in compromised hosts (e. g., *Staphylococcus epidermidis* and *Corynebacterium* species). Still others, particularly in a hospital setting, are common pathogens in both compromised hosts and immunocompetent patients (e. g., gram-negative bacilli, staphylococci, herpes viruses, and fungi-like *Candida* species).

Epidemiologic studies have revealed a number of modes of exogenous transmission for infection that develops in hospitalized patients. As noted previously in this series (see W. E. STAMM, "Nosocomial Infections: Etiologic Changes, Therapeutic Challenges," HP, August), hand carriage by hospital personnel looms large in endemic nosocomial infection in all types of patients, as does exposure to contaminated invasive medical devices, such as intravenous catheters; in addition, numerous outbreaks of nosocomial infection have been clearly traced to contaminated medications, disinfectants, or infusion fluids. In terms of specific pathogens, a full listing of airborne, waterborne, and contact-transmitted agents is not possible here, but it is known, for example, that *L. pneumophila* can be transmitted by inhalation of aerosolized

organisms released from contaminated air conditioning systems and that *Pseudomonas* and *Klebsiella* species can be ingested in food; recently, outbreaks of *Aspergillus* infection in hospitalized cancer patients have been associated with nearby construction work, which, presumably, liberated spores for airborne transmission.

But there is also strong evidence that many nosocomial infections in the compromised host are either endogenous in origin or related to antecedent colonization of the patient. In some cases, reactivation of latent infection may be involved. Cytomegalovirus and varicella-zoster virus are major examples. Others may include *Toxoplasma gondii* and *P. carinii*; serologic surveys have suggested that prior exposure to these two cyst-forming parasites is very common in healthy individuals, yet neither is particularly lethal as a pathogen except in the immunocompromised patient.

Another type of endogenous infection to which the compromised host is particularly susceptible is caused by organisms that comprise the normal skin flora, such as *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, and *Corynebacterium* species. *S. aureus*, of course, has long been regarded as the single most frequent cause of surgical wound infection. Recent studies suggest, however, that *S. epidermidis* and *Corynebacterium* species can be important pathogens related to long-term intravascular catheterization. At this center, the incidence of *S. epidermidis* bacteremia in marrow transplant recipients has been rising in recent years; in fact, *S. epidermidis* is now the most common organism we recover from the blood of such patients, outnumbering the combined total of *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremias and predominating over *S. aureus* bacteremia by a ratio of 10:1. This new pattern has been associated with changes in protocols in our transplantation program. Highly cytotoxic chemotherapy for leukemic transplant candidates in relapse has been abandoned, and most procedures are now performed when patients are in hematologic remission. Perhaps more important, all patients now have an indwelling Hickman-type catheter inserted into the subclavian vein for the duration of hospitalization. Most of our *S. epidermidis* infections have been associated with this device, as have the relatively fewer *Corynebacterium* infections in our patients. Fortunately, neither pathogen commonly results

in overwhelming septicemia and septic shock syndrome, but more than half of the strains we encounter are resistant to beta-lactam antibiotics.

As has been implied, the dividing lines between exogenous and endogenous infection is often blurred by those microbes that colonize a healthy individual without producing clinically recognizable effects until given the opportunity to do so by immunocompromising events. Two portals of entry appear to be of paramount significance in such opportunistic infections: the oropharynx and the lower gastrointestinal tract. In both, gram-negative bacilli (especially *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*) are frequently pathogenic when the patient is seriously ill and neutropenic but are rarely so in immunocompetent individuals. Aspiration of organisms colonizing the oropharynx is a common mechanism leading to pneumonia, and hematogenous seeding from the gastrointestinal tract is a common mechanism leading to septicemia.

In a recent prospective study of 100 neutropenic marrow transplant recipients at this center, there were 34 episodes of gram-negative rod bacteremia. In 30, the same or similar organisms had been recovered previously from the gastrointestinal tract, most often in stool specimens and within two weeks prior to onset of clinical manifestations of infection. The predominant organisms were *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*. In patients with either (but especially *P. aeruginosa*), gastrointestinal colonization significantly increased the risk of systemic infection. Surprisingly, however, there were no gram-negative bacteremias in the patients who were less than 15 years of age, even though many also were colonized by the same gram-negative organisms and all were receiving therapies identical to those used in older patients for underlying disease and infection.

Similar evidence has been reported recently by investigators in the National Cancer Institute's Baltimore Cancer Research Program. Between 1971 and 1976, 135 patients with newly diagnosed acute nonlymphocytic leukemia were studied. On entry, no studied patient had received antimicrobial therapy recently, and baseline surveillance cultures were obtained from the nose, mouth, axilla, and rectum of each. In these patients, subsequent pneumonias were frequently associated with organisms colonizing the oral cavity; sinusitis, with organisms colonizing the nose; skin lesions, with

organisms colonizing the axilla or rectal area; and perianal lesions, with organisms present in rectal flora. Most important, bacteremias most often developed in patients colonized by such gram-negative organisms as *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, or *Escherichia coli*; although only the last-named would be expected to be present in normal colonic flora, the rectum was the most common site of baseline colonization for all of these organisms.

Observations such as these mandate an aggressive approach to management of the severely immunocompromised. Since infections in such patients can develop and spread rapidly, the physician should always be alert for new physical findings. This includes the relatively trivial, such as an ulcer or sore, as well as the more patently serious, such as ecthyma gangrenosum, the necrotizing vasculitis of *Pseudomonas septicemia*. In my view, any change in the status of the compromised host is an indication for a prompt repeat physical examination and appropriate laboratory studies, including blood cultures, all of which should be accomplished within an hour.

As for specific sites of infection, I would underscore the importance of the bloodstream, central nervous system, and lungs. I generally would minimize that of the urinary tract except in the renal transplant recipient. Traditionally, risk of bacterial infection has been high in the renal transplant recipient, particularly in the first few months after transplantation, but recent studies suggest that this may be changing. For example, R.H. RUBIN, *et al.*, of Massachusetts General Hospital have reported that the overall incidence of bacteremia in their renal transplant patients decreased from about 27% between 1968 and 1977 to a reduction in the incidence of bacteremias secondary to infection of the urinary tract. The investigators noted that prompt initiation of a six-week (as opposed to a conventional 10 to 14-day) course of antibiotics was effective in treating bacteriuria in their patients, thus reducing one major risk of bacteremia. They have suggested that a four-month course of trimethoprim-sulfamethoxazole, administered prophylactically, may virtually eradicate gram-negative bacteremia (except for *Pseudomonas*) secondary to urinary tract infection in the renal transplant recipient.

In an immunocompromised patient, untreated

septicemia carries a poor prognosis. But even severely debilitated patients with septicemia often respond to appropriate antimicrobial therapy when it is promptly administered. This is particularly true in staphylococcal bacteremias but less so in gram-negative bacteremias. Initial clinical manifestations (shaking chills and fever) may be marked or muted, but at the slightest suspicion of septicemia, blood cultures should be taken in order that appropriate antimicrobial agents may be given.

Generally speaking, increasingly aggressive use of aminoglycosides, cephalosporins, and newer penicillins has tended in recent years to reduce the incidence of septic shock and to improve survival from bacteremia in the compromised host. Unfortunately, these gains are frequently offset in the more severely immunocompromised by increased morbidity and mortality due to fungal infections. In the first 60 marrow transplant recipients studied at this center, for example, empirical antibacterial therapy frequently was given early in the posttransplantation period. Bacteria were subsequently responsible for only 19% of all fatal infections. In terms of septicemias, there were no deaths in six patients with gram-positive bacteremia, and although 12 to 26 patients with gram-negative bacteremia died, in only five were gram-negative organisms the primary cause of death. In contrast, fungi accounted for more than half of all fatal posttransplantation infections in these patients, as well as one third of all septicemias and about one quarter of all pneumonias. Since invasive fungal infections are notoriously difficult to diagnose, empirical antifungal therapy (usually intravenous amphotericin B) may be considered in persistently febrile, clinically deteriorating marrow transplant recipients and neutropenic patients with acute leukemia or lymphoma who are already receiving appropriate antibacterial therapy.

Although far less frequent than septicemia or pneumonia, clinical evidence of meningitis in the compromised host constitutes a medical emergency. Clinical signs and symptoms can be subtle and hard to recognize, particularly when the patient is already severely debilitated. Headache, fever, neck or back stiffness, or paresis may not be evident, and the first clue of central nervous system involvement in a patient may be nothing more suggestive than minor personality changes, such as agitation or disorientation. A full diagno-

stic workup, including lumbar puncture and cerebrospinal fluid culture, can often establish and diagnosis. Potential pathogens are numerous, but two are of paramount importance in the severely immunocompromised: *L. monocytogenes* and *Cryptococcus neoformans*. Listeriosis is the most common cause of bacterial meningitis in the compromised host; as mentioned, it may be associated most often with underlying Hodgkin's disease. Unfortunately, *L. monocytogenes* can be disregarded in the laboratory and dismissed or misidentified as a diphtheroid; accordingly, the laboratory should always be alerted to the possibility of listeriosis upon submission of a cerebrospinal fluid specimen from an immunocompromised patient. Meningitis due to the yeast *C. neoformans* is strongly associated with lymphomas or high-dose steroid therapy that depresses cell-mediated immune functions.

Prompt and accurate diagnosis of either of these central nervous system infections is crucial, in part because effective therapy for each is available. For *C. neoformans*, amphotericin B frequently has been effective but is potentially nephrotoxic, and resistance develops rapidly to flucytosine when the latter is used alone. Recent experience, however, suggests that the combination of these two drugs is the treatment of choice; this permits lower, less toxic doses of each agent to act against yeasts (e.g., *C. neoformans* and *Candida*) in what may be a synergistic, not merely an additive, fashion. One recent randomized study of the treatment of cryptococcal meningitis found that amphotericin B-flucytosine induced more cures more rapidly, with fewer failures or relapses and less renal damage, than did amphotericin B alone. For *L. monocytogenes*, tetracycline often has been used, but erythromycin and ampicillin are more active and may be preferable. Whichever drug is administered, therapy of listeriosis should continue for at least one week after defervescence.

Both diagnostically and therapeutically, the biggest challenge the clinician faces is the immunocompromised patient with pneumonia. Pulmonary involvement is generally regarded as the most common type of infection in the compromised host, and also the most frequently fatal. In large part, these views are a reflection of the fact that a specific diagnosis of pneumonia in the immunocompromised patient is frequently not made antemortem. X-ray findings are only occasionally help-

ful in confirming clinical suspicions, and both the period of onset and the pace of pulmonary infection sometimes also provide rough diagnostic clues. For example, in renal transplant patients, bacterial pneumonias tend to develop early and rapidly, whereas pneumonias caused by cytomegalovirus or *P. carinii* tend to be more delayed in onset and more indolent in pace. But the crux of the matter is definitive diagnosis, as well as the lengths to which one should go to obtain it. It is now well established that in immunosuppressed patients, organisms identified in relatively easily retrievable sputum samples may not be those responsible for infection in the lungs.

This commonly presents the clinician with two options: to form a presumptive clinical diagnosis and administer nonspecific antibiotics or to use invasive diagnostic procedures so that specific therapy may be administered. In most cases, I favor the latter.

The invasive procedures that may provide a definitive diagnosis are transtracheal aspiration, open-lung biopsy, and fiberoptic bronchoscopy with washing, brushing, or biopsy. But recent experience at UCLA illustrates the difficulties involved in diagnosing pneumonia in the severely immunocompromised, even when an aggressive approach is taken. In a group of 37 marrow transplant recipients with pneumonia, the definitive diagnosis was made most frequently at autopsy (15 patients). Antemortem sputum and blood cultures were of little help, since the causative organism was isolated by these methods in only one and three patients, respectively. Transtracheal aspiration was performed in two patients, leading to a definitive diagnosis in one. Bronchoscopic methods were performed in 25 patients but were positive for the causative organism in only seven and provided the definitive diagnosis in only three. The most productive method of antemortem diagnosis in these patients was the most invasive: open-lung biopsy, which was performed in 13 patients and gave the definitive diagnosis in all 13; in seven of these, however, that diagnosis was "idiopathic interstitial pneumonia"—a problematic diagnosis, as will be discussed presently.

Bronchoscopy with washing, brushing, or biopsy and; to a lesser extent, transtracheal aspiration are increasingly popular methods for diagnosing pneumonia in immunocompromised patients because

they are less invasive than open-lung biopsy. But one factor that limits all invasive procedures is that the patient's clotting functions must be intact; adequate platelet support is mandatory. In marrow transplant recipients, moreover, cytomegalovirus pneumonia frequently develops (particularly in those with underlying leukemia who have been exposed to radiation therapy), and our experience suggests that both transtracheal aspiration and bronchoscopy are of limited usefulness in establishing this diagnosis.

Idiopathic interstitial pneumonia is also a major problem after marrow transplantation. In some of our patients, mortality from idiopathic interstitial pneumonia correlated in part with a negative or falling cytomegalovirus antibody titer, whereas survival was associated with a rise in cytomegalovirus antibody. The extent to which cytomegalovirus was actually pathogenic in these patients is not known. But it can be speculated that some fatal pneumonias may have developed in the absence of an immunologic response to the virus and that the presence of such a response in other patients may have been protective. Since there is currently no effective therapy for cytomegalovirus pneumonia, investigation of the efficacy and safety of passive immunization with cytomegalovirus antibody as a means of preventing some interstitial pneumonias—including the idiopathic variety—is now under way.

One type of interstitial pneumonia for which effective therapy is available is that caused by *P. carinii*, which used to be almost invariably fatal in the immunosuppressed. In recent years, trimethoprim-sulfamethoxazole has been found efficacious in both treatment and prevention of *P. carinii* pneumonia. Most recipients have been children (typically with leukemia), and some treatment failures have been associated with poor absorption of orally administered medications. Recently, we at this center studied intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole in 10 adults and one child with *P. carinii* pneumonia. Most patients were intrinsically immunocompromised, and all had received steroids within one month of the onset of pneumonia; in each, *P. carinii* cysts were demonstrated in lung tissue or pulmonary secretions. Seven patients were cured, and in three treatment failures other organisms also had been recovered from pulmonary contents; the fourth treatment

failure responded to pentamidine, which (unlike trimethoprim-sulfamethoxazole) is frequently quite toxic. In other published reports, about 60% to 70% of adults and children with *P. carinii* pneumonia have responded to trimethoprim-sulfamethoxazole; another 10% or so have responded to pentamidine after failing on this drug combination.

Thus, for reasons of safety and efficacy, it appears that trimethoprim-sulfamethoxazole is the initial treatment of choice. Most patients probably can be treated orally, with the intravenous route indicated for those unable to comply with oral regimens. Median response time in most studies is four days; if a patient has not responded by six days, pentamidine should be substituted. Since immunocompromised patients who recover from an initial *P. carinii* pneumonia remain at risk for recurrent infection, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis may be indicated.

As for pneumonias of other etiologies that are important in the compromised host, aminoglycoside-cephalosporin or aminoglycoside-penicillin combinations are used most frequently against gram-negative organisms. For legionellosis, erythromycin is the drug of choice. In *Candida* and *Aspergillus* pneumonias, amphotericin B, alone or in combination with flucytosine, is the mainstay of therapy. The role of imidazole derivatives in fungal pneumonias is unclear; one new imidazole derivative, ketoconazole, is active against *Candida* and, unlike amphotericin B, can be administered orally.

Given the problems in diagnosing and treating infections in the immunocompromised, it is not surprising that efforts to prevent infection in such patients have received increasing attention. Basically, these efforts fall into two categories: infection control methods designed to protect the patient from exposure to or colonization by potential pathogens and immunologic augmentation of host resistance. The first is exemplified by various types of patient isolation methods and by prophylactic administration of broad-spectrum antibiotics in order to suppress bacterial and fungal overgrowth in the gastrointestinal tract. Some recent studies suggest that moderate isolation techniques by themselves may not be significantly more protective than scrupulous adherence to prevention of contact transmission (e. g., handwashing by hospital

personnel). More rigorous, or total, protective isolation in laminar airflow units has reduced the incidence of infection in some studies, but the almost prohibitive costs involved are a major impediment to widespread use of such units. It is noteworthy that patients in laminar airflow units typically also receive prophylactic antibiotics. One recent study compared various prophylactic regimens of antibacterial and antifungal agents (e. g., vancomycin, gentamicin, and nystatin) in cancer patients, alone and in combination with total protective isolation: it was found that with some regimens the effectiveness of antibiotic prophylaxis alone approached that of antibiotics and laminar airflow units together. Another interesting development concerns trimethoprim-sulfamethoxazole. Preliminary indications from recent studies are that this combination, administered prophylactically, may reduce the incidence of bacterial infections in neutropenic patients; the regimen is ineffective however, against *Pseudomonas* or fungi.

Since these methods for protecting the compromised host have a number of deficiencies (not the least of which may be development of microbial resistance during long-term prophylactic antibiotic administration), much effort has been directed at enhancing host defenses through active or passive immunization. To date, achievements in this regard have been limited. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine stimulates antibody production in renal transplant recipients and in patients with sickle cell disease or nephrotic syndrome. The results have been disappointing in patients with Hodgkin's disease; antibody responses have been limited largely to those with untreated disease, whose risk of pneumococcal infection is not so pronounced as in those with active disease who are asplenic and are receiving immunosuppressive therapy. Other established methods of preventing infection in the immunocompromised include routine polio and influenza vaccination (or amantadine prophylaxis for influenza A infections), monthly immune serum globulin maintenance in patients with hypogammaglobulinemia, and post-exposure hepatitis A or B immunoglobulin and varicella-zoster immune globulin; the latter recently has been licensed by the Food and Drug Administration with the stipulation that it be administered within 72 hours of exposure to the virus.

What about gram-negative infections? Cross-reactions between pneumococcal polysaccharide antigens and the capsules of some *E. coli* and *K. pneumoniae* strains suggest that pneumococcal vaccine may have an effect on some gram-negative infections, but this has not been demonstrated clinically. More promising is the observation that most *Enterobacteriaceae* organisms have outer membrane lipopolysaccharide antigens with a common "core" region containing lipid A, which is responsible for endotoxic activity. Preliminary results with vaccines using such core antigens in animals and humans are encouraging, but use of passively administered antibodies may be more rational. Development of vaccines directed against *P. aeruginosa* has received special attention, but most of the promising clinical results reported thus far have been in burn patients rather than in the actively immunosuppressed; in cancer patients, for example, antibody responses to *Pseudomonas* vaccines have tended to be weak and transient.

Finally, one increasingly popular modality in the management of the immunocompromised is granulocyte transfusion, which has been used to treat or prevent septicemia. One clear-cut candidate for such therapy is the granulocytopenic patient with documented septicemia who does not respond to appropriate antimicrobials. Less clear-cut is the value of routine granulocyte transfusions in combination with appropriate antimicrobial therapy in established septicemia; the results of some studies have suggested that this enhances the prospects for recovery, but there is also evidence that most patients will respond to antimicrobials alone. Prophylactic granulocyte transfusions may prevent some infections in neutropenic patients, but not only is the effort tremendously expensive, it is associated with other risks. In a recent controlled study at UCLA, prophylactic granulocyte transfusions in marrow transplant recipients were associated with a significantly higher incidence of cytomegalovirus infections. These considerations have led us to abandon prophylactic granulocyte transfusions at this center. It should be noted that with increasing age, antibodies to cytomegalovirus are common in the general population and that cytomegalovirus infection following granulocyte transfusion appears to be donor-related: accordingly, at least one group of investigators is currently trying to identify a virus-free pool of

granulocyte donors in order to overcome this problem.

In the prevention of infection in the compromised host, there are thus some areas in which advances have been made by many more in which improvement is ended. Even with what we currently understand to be effective prophylactic measures, more than half of severely immunocompromised patients develop infections. This frequently throws the burden of management on diagnosis and therapy, in both of which there are also serious deficiencies. One of the most difficult problems clinicians face in the compromised host is that attempts to prevent or treat one type of infection often seem to pave the way for development of another. In some cases, the value of such attempts may be open to question, particularly when the cost of care in the seriously ill, hospitalized patient is significantly increased without also prolonging useful life. In patients, however, the fundamental message is that close clinical monitoring for infectious complications is always essential, no matter what prophylactic or therapeutic measures have already been taken.

Selected reading

- 1) RUBIN, R. H., YOUNG, L. S.: *The Clinical Approach to Infection in the Immunocompromised Host*. Plenum Press, New York, 1981.
- 2) YOUNG, L. S.: *Nosocomial Infections in the Immunocompromised Adults*. *Am. J. Med.*, 70 : 398, 1981.
- 3) RUBIN, R. H., *et al.*: *Infection in the Renal Transplant Recipient*. *Am. J. Med.*, 70 : 405, 1981.
- 4) WINSTON, D. J., *et al.*: *Infectious Complications of Human Bone Marrow Transplantation*. *Medicine (Baltimore)* 58 : 1, 1979.
- 5) YOUNG, L. S.: *Immunoprophylaxis and Immunotherapy of Infection in the Compromised Host*. In *Infections in the Immunocompromised Host-Pathogenesis, Prevention and Therapy*, VERHOEF, J., *et al.* (Eds). Elsevier North Holland Biomedical Press, New York, 1980, pp. 283~299.
- 6) YOUNG, L. S., *et al.*: *Gram-negative Rod Bacteremia: Epidemiologic Aspects in Markedly Neutropenic Subjects and Approaches to Immune Prophylaxis*. In *New Criteria for Antimicrobial Therapy: Proceedings of a Symposium*. Excerpta Medica International Congress Series No. 477, Amsterdam 1979, pp. 30~40.
- 7) SCHIMPF, S. C., *et al.*: *Infection Prevention*

- In Acute Nonlymphocytic Leukemia. Ann. Intern. Med., 82: 351, 1975.
- 8) YOUNG, L. S.: Treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Adults with Trimethoprim/Sulfamethoxazole. Rev. Infect. Dis., 4: 608, 1982.
 - 9) GRIECO, M. H.: Infections in the Abnormal Host. Yorke Medical Books, New York, 1980.
 - 10) WINSTON, D. J., et al.: Prophylactic Granulocyte Transfusions During Human Bone Marrow Transplantation. Am. J. Med., 68: 893, 1980.
 - 11) YOUNG, L. S.: Antimicrobial Prophylaxis Against Infection in Neutropenic Patients. J. Infect. Dis., 147: 611, 1983.
 - 12) KRAMER, B. S., et al.: Prophylaxis of Fever and Infection in Adult and Cancer Patients. Cancer, 53: 329, 1984.

特別講演

起炎菌判明前の化膿性髄膜炎に対する 抗生剤の選択

小林 裕

神戸市立看護短期大学

化膿性髄膜炎はなお難治の疾患で、我々のこの10年余の71例でも全治率は63.4%にすぎなかった。菌種別には、腸内細菌、*P. aeruginosa* などの予後が悪いのにもかかわらず、主要菌で抗生剤に敏感な *S. pneumoniae* の全治率が50%以下と意外に低く、電撃型やそれに近い重篤例が多かった。

本症の予後を左右する因子のうち、予後改善のために臨床医にできるのは、早く診断し、直ちに適切な化学療法を開始することである。適切な抗生剤選択のためには当然起炎菌を知る必要があり、培養結果判明は翌日以降となるので、塗抹鏡検による推定が大切であるが、我々の陽性率は66.7%であった。Latex凝集反応(LA)を用いると、*H. influenzae* type b, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* の8例では7例陽性で、培養と同等であったが、対象外の菌種も含めると陽性率は63.6%となる。しかし、LAなどの対象菌種はいずれもβ-lactam剤が奏効するものばかりなので、抗生剤選択における利点は少ない。

最近経験した *E. coli* 髄膜炎は第2病日に来院、初回髄液細胞数 1,360/mm³、糖量 54 mg/dl、蛋白量 70 mg/dl で、塗抹陰性であったが、5時間後の再検では、細胞数 18,000/mm³、糖量 4 mg/dl、蛋白量 327 mg/dl とあり、塗抹でグラム陰性桿菌を認めた。髄液中生菌数は

初回 7.5×10^3 から 2×10^6 CFU/ml に増加していた。髄膜炎の初期の進展の迅速さを示す症例であり、髄液所見で診断したら、化学療法を開始しておいて、菌検出の努力をすべきことを物語る。この菌判明前の第一次の選択剤の適否が予後を左右する鍵といっても過言ではないであろう。

本症の1966~1978年の主要起炎菌は、新生児では、*E. coli* と *S. agalactiae*、6か月以降は *H. influenzae* と *S. pneumoniae* で、1~6か月未満ではこれらが混在していた。その後の1979~1984年の成績でもこの傾向は同様で、第一次選択剤は少なくともこの4菌種には確実に奏効し、更にその他の菌種もできるだけ広く抗菌域内に含むことが望ましい。

従来は新生児期は ABPC+GM、年長児では ABPC+CP が第一次選択とされてきたが、ABPC 耐性菌増加のため、1~6か月未満の4菌種混在期では、どちらの併用を用いても耐性 *E. coli*, *H. influenzae* のいずれかをカバーできないので、新抗生剤の有効性検討の必要が生じた。

髄液には感染防御因子が乏しく、化学療法と宿主の協力による殺菌を期待しにくいいため、抗生剤による殺菌が必要である。しかも海外の動物実験成績では、抗生剤の髄液中濃度が起炎菌に対する *in vitro* の MBC を少々超えても有意の殺菌は起こらず、8~10倍以上を要するとの報告が多い。我々も CTX と *E. coli* の組み合わせで、髄膜炎家兎髄液中での MBC を液体希釈法による MBC と比較したが、髄液中細胞数より接種菌量が多いという条件下では、髄液中 MBC が *in vitro* MBC より高かった。また MK-0787 を使用した *E. coli* 髄膜炎で、髄液中濃度が起炎菌に対する MBC の14~27倍に達していたのに、菌が消失しなかった。したがって第一次選択剤とする以上は、主要4菌種に対する MBC₉₀ が得られる髄液中濃度の少なくとも1/10以下のものである必要があり、MBC₉₀ が更に低ければもっとよいということになる。

本症化学療法が困難なのは、抗生剤の髄液中移行が血液髄液関門によって制限され、高い髄液中濃度を得にくいためでもあり、髄液中移行には薬剤差があるから、第一次選択剤選定に当っては其の良否を知る必要がある。

そこで *S. aureus* 髄膜炎家兎を用いて検討した。移行度評価の指標としては、AUC 髄液血清比百分率を主とし、最高濃度髄液血清比百分率も参考にした。

新β-lactam剤22種の成績を本症治療剤として公認されている PCG, ABPC と比較した。PCG の2時間までの AUC 髄液血清比百分率は3.7%、最高濃度髄液血清比百分率は1.4%、ABPC のそれはそれぞれ16.8、

6.15%であった。AUC 髄液血清比百分率が ABPC より高いのは LMOX の 18.7%, 同等なのは CAZ の 16.2%, その他 10% 以上が MK-0787, CTRX, CMD, CPZ, CMNX, CTX, CXM, AC-1370 の 8 剤, 8~<10% が CFX, CPM, CMZ, CBPZ, CZX の 5 剤, 6~<8% が CMX, L-105, AZT の 3 剤, 3~<5% が 6315-S, CFS の 2 剤で、いずれも PCG より高かった。最高濃度髄液血清比百分率は、CMD の 12.31% を筆頭に、CPZ, CAZ, LMOX, CTRX, MK-0787, CMZ, AC-1370, CMNX, CTX が 5% を超えていた。したがってこれらのなかに PCG に匹敵する MBC または移行が中等度以上で明らかに ABPC より優れた MBC をもつものがあれば、その薬剤は有効である可能性が高いといえよう。臨床例において測定された髄液中濃度は、条件が不揃いで、1 回だけの測定値が多いので、あまり大きな意味をもたせることはできないが、急性期には 2~10 $\mu\text{g/ml}$ の場合が多く、一応 5 $\mu\text{g/ml}$ を得られる基準値として以下抗菌力の検討を行なった。

新薬シンポジウムの成績に Chemotherapy 特集号の成績を加えて、主要 4 菌種に対する MIC₉₀ が 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の薬剤を選択すると、4 菌種すべてに 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は CTRX, CTX, CZX, CMX, L-105 の 5 剤, *H. influenzae*, *E. coli* にだけなら CAZ, LMOX, AZT が残る。上の 5 剤の MIC 分布を検討すると、同じ MIC₉₀ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下といっても差があり、4 菌種すべてに上位を占めているのは CTRX と CTX で、この 2 剤は髄液中移行も他の 3 剤より優れていた。そこで両剤と PCG, ABPC の主要 4 菌種各 25 株に対する MBC を接種菌量 10⁸ CFU/ml で検討すると、*S. pneumoniae* に対しては CTX 0.024~0.1 (MBC₉₀: 0.1) $\mu\text{g/ml}$, CTRX 0.05~0.2 (0.2) $\mu\text{g/ml}$, PCG 0.012~0.024 (0.024) $\mu\text{g/ml}$ で、PCG が 2~3 段階優れていたが、*S. agalactiae* では CTX 0.05~0.1 (0.1) $\mu\text{g/ml}$, CTRX 0.05~0.39 (0.2) $\mu\text{g/ml}$ と、PCG の 0.1~0.78 (0.39) $\mu\text{g/ml}$ より 1~2 段階逆に勝っていた。*H. influenzae* に対しては CTX 0.05~0.2 (0.2) $\mu\text{g/ml}$, CTRX 0.1~0.39 (0.39) $\mu\text{g/ml}$, ABPC 0.39~>100 (>100) $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* では CTX 0.05~0.39 (0.2) $\mu\text{g/ml}$, CTRX 0.1~0.78 (0.39) $\mu\text{g/ml}$, ABPC 6.25~>100 (>100) $\mu\text{g/ml}$ で、ABPC の最小 MBC でも両 cephem 剤の MBC₉₀ 以上であった。以上の基礎的検討成績から、両剤は髄膜炎に当然有効と推定でき、臨床的有効例も既に内外でかなり蓄積されている。両剤の長所は、主要 4 菌種すべてに強いから、新生児と年長児に分ける必要がないことで、近い将来 ABPC を軸とする併用に代って、年齢を問わずに第一次選択剤となると考えられる。

第 3 世代 cephem 剤の欠点は *Listeria* に抗菌力がないことで、我々は塗抹で菌を発見できないまま CTX を開始し、翌朝培養で本菌と判明した時点で直ちに ABPC に変更したが既に遅く、その翌日死亡した症例を経験した。このような失敗を避けるには、ABPC との併用でスタートし、菌判明後適当な方を残すほかない。また ABPC と併用するなら、*S. agalactiae*, *S. pneumoniae* は ABPC に任せて、グラム陰性菌を LMOX などでカバーすればよいと考えられる。そこで髄膜炎家兎を用いてこれらを ABPC と同時投与した場合の髄液中移行を検討した。ABPC は併用剤の、また CTX, CTRX は ABPC の髄液中移行に有意の影響を与えなかったが、LMOX, CAZ, AZT は ABPC の髄液中濃度を有意に低下させた。

CTRX は血中、髄液中濃度の持続が長く、生体内で代謝されないが、胆汁中排泄量が多く、大量投与を要する本症では腸内菌叢に対する影響が強く懸念される。一方 CTX ではその点の心配は少ないが、生体内で desacetyl 体を生じる。髄液中の desacetyl 体の比率は血中におけるより高く、半減期が長い。CTX を髄腔内に直接注入しても同様に desacetyl 体を生じるから、主に髄液中で生成されると考えられた。髄膜炎家兎の髄液に CTX を加えて、37°C で保持すると、正常髄液に加えた場合より急速に desacetyl 化するから、髄液中での desacetyl 体の生成には髄液の炎症性成分も関与すると推測された。desacetyl 体の主要 4 菌種に対する MBC は、*S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* で CTX 本体の 8 倍、*E. coli* では 16 倍であった。また、*M. luteus* に対する MIC は本体の 4 倍であった。したがって髄液中濃度を bioassay で測定して評価する場合、起炎菌が desacetyl 体の抗菌力が本体の 1/4 以下の菌種なら、それに応じて濃度の値を割り引いて考える必要がある。desacetyl 体は髄液中濃度の持続に寄与しており、本体との間の相乗作用も報告され、desacetylation の功罪についてはなお今後の検討を要するが、抗菌力低下は一応弱点と考えられる。しかし人体での desacetyl 化率は家兎ほど大きくない可能性もあり、CTX, CTRX のいずれがより有用かは、今後の症例の集積を通じて比較評価されるべきであろう。

以上、起炎菌が判明すればそれぞれに最適の薬剤があり、CTX, CTRX が万能ではないが、起炎菌判明前の第一次選択剤としてはこの両剤が今のところ最も優れており、従来の ABPC を軸とする併用と近い将来交替すると考えられることを述べた。

教育講演

BRM と 癌 治 療

田 口 鐵 男

大阪大学微生物病研究所外科

BRM (Biological Response Modifiers) という概念は 1979 年米国の National Cancer Institute を中心に提唱されたもので、腫瘍・宿主間の相関関係を変動させることによって抗腫瘍性、すなわち癌の治療効果を期待しうる物質、または試みとすることができる。従来の免疫賦活剤による免疫療法もこの BRM の概念に包括されるものであるが、BRM の意味するところはさらに広範囲であり、将来さらに拡大されていくものと考えられる。

BRM なる概念のよってきたるところを考えてみると、近年の免疫学および免疫化学の進歩とともに、生体の防禦機構に参与する effector, chemical mediator および調節因子などが明らかにされ、癌と宿主との相互関係、癌に対する宿主の生物学的反応 biological response に深く関係することが次第に明らかになってきたからである。

このような BRM の概念の発達については、最近の biotechnology の発展によっている。Hybridoma, monoclonal 抗体法の開発は生物学的活性物質の精製、純化さらにその量産を可能にしている。

BRM には薬剤としての物質と方法論としての試みがある。BRM の作用形態から整理してみると以下のようなものが考えられる。

- (1) Effector または 宿主防衛能に 参与する mediator の 増強および回復を通して、あるいは宿主に有害な応源を減少させて宿主の抗腫瘍作用を増加させる。
- (2) 天然物由来、または合成による effector または mediator の 投与によって宿主防衛能を増加させる。
- (3) 宿主の応答をより強く刺激するような腫瘍細胞における変化を通して応答能を増加させる。または腫瘍細胞の感受性を増大させる。
- (4) 腫瘍細胞の転換および分化を促進させる。
- (5) 殺細胞効果に基づく癌治療に由来する損傷に宿主が耐える力を増大させる。

現在、BRM については以下のように分類されている。

- 1) 免疫増強剤: BCG, C₁ parvum, MER, PSK, antin, glucan, bestatin, muramyl dipeptide, chalone mycolate
- 2) 免疫調節療法: 特殊な抗癌物質, cimetidine, domethacin

- 3) 免疫回復剤: levamisole
- 4) 生体応答誘起剤: poly I-C, pyranocopolymer, double-strand RNA, polynucleotide duplexes
- 5) インターフェロン類: Interferon- α , β , γ
- 6) サイトカイン: Interleukin-1, 2, 3, TNF, など
- 7) 胸腺ホルモン因子: サイモシン第 5 分画, など
- 8) 腫瘍細胞表面修飾物質: neuramidase 処理白血病細胞
- 9) 抗腫瘍性抗体: モノクローナル抗体など
- 10) 腫瘍抑制剤: retinoids
- 11) 成熟-拡散因子: 分化誘導物質

今後、まだまだ多くのものが登場してくると考えられる。これらの中で現時点で注目をあびているものを取りあげ現状を述べる。

Interferon (IFN):

近年、大量培養技術の進歩、細胞工学的手法の発展によって、各種の lymphokine が物質として精製・大量生産、生物学的活性の検討が可能となった。この先兵となったのが IFN である。

IFN は antiviral の物質としてスタートしたが、細胞障害活性をもっているために、抗腫瘍剤としての試験がなされている。IFN は α , β , γ と 3 種類の異なるクラスに分けられ、今日では天然型のみならず recombinant IFN が大量供給されるようになってきている。IFN α , β に関しては Phase I ならびに Phase II Study が完了している。IFN- γ については Phase II Study 中である。

IFN- α の抗腫瘍性についてはほぼ以下のようにまとめられる。

Table 1 Summary of response

Tumor type	Response rate (%)
Osteogenic sarcoma	0
Malignant melanoma	2~15
Multiple myeloma	18~27
Chronic lymphocytic leukemia	0~77
Hairy cell leukemia	80
Low-grade lymphoma	38~73
High-grade lymphoma	0~10
Breast carcinoma	0~41
Renal cell carcinoma	11~30
Kaposi's sarcoma	25~40
Colorectal carcinoma	0
Ovarian carcinoma	15~40
Lung carcinoma	0

IFN- β に関してもほぼ同様の抗腫瘍性パターンが認められている。

IFN 単独での進行癌に対する効果は期待に反して低

いといわざるをえないが、Hairy cell leukemia や Kaposi's sarcoma with AIDS に対してはかなりのものがある。また myeloma, melanoma, renal cell carcinoma 等に対する効果はいま一つであるが、今後、他の抗癌剤との併用あるいは癌に対する他の治療法との併用によって効果の増強、生命の延長などにつながるよう IFN の使い方の工夫が必要であろう。

Interleukin 2 (IL-2) :

リンホカインのうち、T 細胞の合成を促進する因子は T cell growth factor (TCGF) と呼ばれていたが、それに類似した物質は IL-2 と名づけられた。ヒトで分子量 15,000 のポリペプチドで、遺伝子構造も明らかにされた。

主として helper T リンパ球はレクチンおよび抗原の刺激、I γ 遺伝子産物、IL-1 により IL-2 を産生する。刺激後 4~6 時間で産生が開始され、12~24 時間で最高に達する。IL-2 の receptor はリンパ球の表面にある分子量 50,000~60,000 の糖蛋白である Tac 抗原である。一方、活性化された helper, suppressor, killer T 細胞, NK 細胞は IL-2 の作用により増殖反応を起こす。

IL-2 の臨床応用としては、まず免疫調節作用がある。自己免疫病ではリンパ球の IL-2 産生が低下し、また反応性も低下している。また一般に加齢とともにリンパ球の IL-2 産生の低下がある。そこで、AIDS, 免疫不全症を含めて IL-2 の投与が試みられている。

悪性腫瘍では IL-2 単独で、ことに局注として試みられ、すでにある程度の抗腫瘍効果が得られることがわかっている。IL-2 で最も注目されているのが、1982 年、ROSENBERG らが開発した LAK (lymphokine-activated killer) 細胞の IL-2 による *in vitro* における誘導である。

癌患者の末梢血を IL-2 の存在下で培養することによって、自己の固型腫瘍を含む各種の癌細胞を破壊できる LAK 細胞が誘導されるということは、この細胞を用いての受働免疫療法の可能性を示唆するものである。

自己あるいは同系の腫瘍に特異的な killer 細胞の誘導は、抗原性の高い癌を用いた場合を除いては一般に困難である。これに対して LAK 細胞は、IL-2 の刺激のみで簡単に誘導でき、しかも自己固型腫瘍に対しても強い cytotoxicity を示すのである。また IL-2 は T cell growth factor であることから、LAK 細胞、少数のリンパ球からも誘導可能であり大量の LAK 細胞も比較的簡単に得ることができる。LAK 細胞を adoptive-immunotherapy へ応用できれば、癌免疫療法の突破口が開かれるかも知れない。しかし、すでにいくつかの困難な問

題に直面している。目下、世界中で Pilot Study が行なわれつつある。

Tumor necrosis factor (TNF) :

活性化マクロファージの産生する mediator molecule の研究が盛んであるが、OLD 一門によって 1975 年 TNF が報告された。すなわち、BCG に感染したマウスに 2 週後に endotoxin を静注し、得られた血清を *in vivo* に移植腫瘍をもつマウスに投与すると、腫瘍に出血壊死を惹起するばかりでなく、*in vitro* にもある種の腫瘍細胞に対し cell lysis をもたすが、正常細胞には影響を与えないというのである。その後、家兎を用いても同様の操作により血清中に TNF 活性の出現が報ぜられた。この TNF は種属特異性がなく、マクロファージを起滅とすることには間違いないものと思われる。

その後、ヒト TNF が遺伝子組換え技術を用いた大腸菌で生産されるようになって、155 個のアミノ酸残基から構成される分子量 17,700 の蛋白質であることが明らかにされた。この recombinant ヒト TNF は *in vitro* で種々の癌細胞に対し特異的に細胞障害性を示し、また種々のマウス同系腫瘍およびヒト-マウス異種腫瘍に対し、腫瘍内投与あるいは静脈内投与により優れた抗腫瘍効果を示している。また、TNF は IL-1, IL-2 およびロニー形成促進因子活性を示さず、また宿主免疫系に及ぼす作用もほとんど認められていない。したがって TNF の抗腫瘍性は癌細胞に直接作用することによるものと考えられる。

目下、臨床治療が開始されている。

以上、BRM なる概念の解説と BRM 中最も注目されつつあるもののなかで lymphokine を中心に癌治療への応用の現状について報告した。

会 長 講 演

小児緑膿菌感染症とその対策

西村 忠 史

大阪医科大学小児科

近年、グラム陰性桿菌感染症、なかでも緑膿菌感染症に対する関心はたかまり、一方では新たな抗緑膿菌抗菌剤の開発とともに感染症自体減少傾向の印象を受ける。opportunistic pathogen の代表ともされる菌種だけに宿主によっては病態も重篤で決して楽観できない。生体条件すなわち病理学的、医原的要因と発病との関係が深い本症は、小児科領域ではさらに成長・発育に伴う生体要因も加わり、疾患自体は多種多彩である。今回報告は、小児科の立場より、本症の実態をとりあげその対策についても述べたい。

さて、1965年本邦では緑膿菌研究会が発足し今日まで基礎的・臨床的成績が累積され病原因子も外毒素、菌体外毒素、内毒素らを中心に明らかにされ、皮膚・粘膜・臓器における出血、壊死、また感染防御機構への影響らを含め本間らにより病原因子の作用機序と病態成立の関係が明らかにされている。

演者は1966年初めて電撃的経過で死亡した敗血症の剖検にて多数のグラム陰性桿菌を認めたが、1967年生前培養にて緑膿菌を検出せる症例で、型別血清を用いた共同研究者高木の蛍光抗体法にてそれを確かめた。この方法にて1966年症例も緑膿菌敗血症であることを知った。その後経験せる明らかな緑膿菌感染症は69例で、その病態も全身感染症すなわち敗血症をはじめ肺炎、尿路、皮膚軟部組織、術後、熱傷感染症と多彩であった。年齢的には新生児期が最も多く、次いで1歳未満、3歳未満で、1974~1984年では1か月未満症例は減少している。特に年齢的特徴は敗血症に顕著に現われている。また記載の不確実な5例を除く64例で行なった発症要因では、免疫不全症、白血病、悪性腫瘍、種々の中枢神経系異常が、また呼吸器感染症ではブドウ球菌性気道感染症後、菌交代症として発症したものが多くみられている。すなわち基礎疾患および因子を有する症例は1966~1973年、1974~1984年までそれぞれ85.7%、72.4%と占めている。

さて、種々の疾患中で、主要疾患に焦点をあてその特徴をみると、敗血症、肺炎が重要となる。敗血症の全国施設共同調査の1975~1979年の演者の成績、また80~1984年の藤井の成績をみると、総入院数に対す敗血症の割合はそれぞれ0.42%、0.57%で、うち緑膿症例は全症例中前年度で7.4%、後年度で6.8%と大はない。年齢分布は生後1か月までと1歳以降特に~15歳にピークがみられ、1980~1984年では生後7日での多いのが目立っている。また年長児症例では大部が白血病、悪性腫瘍らに発症した症例であった。ちなみに1975~1979年の敗血症の基礎疾患および因子をみると、白血病が最も多く、心血管系疾患および未熟児、イリスク児がこれに次いでいる。さて、本症の臨床症であるが、新生児、幼若乳児では非特異的の症状が前面現われ、not doing wellと腹部膨満が目立っている。た年長児では基礎疾患による修飾を受けやすいが発熱主徴となっている。皮膚症状もecthyma gangrenosumに代表されるが蜂巣炎型もみられ、これらの出現はでに病態と進行を意味している。演者らは7か月症例で咽頭ジフテリアと誤られた症例exotoxinによると考えられる壊疽性アンギーナを経験している。

さて、本症の病理組織学的所見は、出血、壊死、血管炎が主徴で、細胞反応の乏しいことが多くそれには基礎疾患による影響が大きい。

次に肺炎についてみると、本症は通常既存の肺炎、特にブドウ球菌肺炎に続いて、また慢性気管支炎、気管支拡張症らの治療中に菌交代で発症することが多く、新生児、種々の基礎疾患を有する場合、原発性に発症する。一般に原発型は潜行反覆型喘鳴、呼吸困難が続き、一般の肺炎より病期は長期化する。胸部X線所見は区域性、融合性、また肺葉性陰影で時にこれらは遊走型をとり、膿瘍像もみられる。

なお胸部X線所見のわりに胸部理学的所見は軽度で平行せぬことが多い。喀痰より再三優勢に、また咽頭培養にて純培養状に菌を検出し同時に糞便からも菌を証明すれば診断の確実性は高い。

緑膿菌感染症の予後を特に敗血症についてみると、致命率は高く調査両年度それぞれ60.7%、57.7%と他菌に比べ著しく高い。また基礎疾患のある場合は、ない場合に4倍近く高い。演者らの成績では全症例でみると、両年度でそれぞれ57.1%、34.8%を示している。特に敗血症の致命率が高く、次いで肺炎で他は低率であった。

本症の対策は感染防止、早期発見、さらに適正な化学療法を含めた治療対策である。病院内感染に関しては、環境の整備、診断・治療・検査行為による感染防止が大切であり、water bacteriaといわれる本症では予防面からも乾燥、拭いによる水の貯留排除には特に心がける必要がある。

早期診断は必ずしも常に容易とは限らず、特にcompromised hostでは定期微生物検索の徹底が大切で、演者も悪性リンパ腫の尿路感染症における少数のI型緑膿菌による同血清型の敗血症ALL、AMLで咽頭、糞便よりの持続検出されたG型菌と同型菌による敗血症、また先天性食道閉鎖症の術後検出された喀痰、唾液中E型菌と同型菌による敗血症ら内因性菌種による発症を経験している。さて、緑膿菌の血清型別は本邦では確立され臨床、疫学的にも広く使用されている。

演者らの成績ではG型が最も多く、次いでI型、B型菌が多くprotease、elastase産生菌も89.1%に達している。

本症に対する化学療法の適正化が重要であることはいうまでもない。近年抗緑膿菌作用をもつペニシリン系、セフェム系抗生剤が多く開発され、アミノグリコシド系抗生剤を加え治療薬剤の層も厚くなった。

薬剤感受性成績からみても、抗菌力はApalcillin (APPC)がよく、次いでPiperacillin (PIPC)が、セフ

エム系では Ceftazidime (CAZ), 次いで Cefsulodin (CFS), Cefoperazone (CPZ) がよい抗菌力を示している。アミノグリコシド系抗生剤について血清型との関係を見ると, Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK) に対し B 型菌の感受性が悪くなっている。また尿中分離菌は他部よりの分離菌に比べ感受性はよくない。ただセフェム型第 5 群抗生剤に抗緑膿菌作用があるからといって過大の期待をもつことは無理で, アミノグリコシド系抗生剤で強い抗緑膿菌作用をもつ薬剤を併用し適正使用量上限を使用することが全身感染症, 重症感染症では特に大切である。通常, 演者らは緑膿菌感染症の疑いあれば PIPC と TOB (GM) 併用で治療を開始, 感受性を参考に FOM, また CFS らの併用で適正化を図っている。重症全身感染症で生じやすい DIC, ショックに対しそれぞれヘパリン療法, 新鮮血輸血, またステロイドホルモン抗ショック療法の必要性はいうまでもない。壊疽性膿瘍ら局所皮膚・軟部組織病変には GM 含有親水軟膏を使用, 極力乾燥化を図ることである。

もちろん基礎疾患において感染抵抗因子の低下, 欠損のある場合, たとえば顆粒球輸注, 免疫グロブリン輸血らが行なわれる。静注用ガンマグロブリンの開発により本症に対し, これらがしばしば化学療法と併用されている。市販ガンマグロブリン含有抗緑膿菌抗体価は, OEP (original endotoxin protein)-HA 価でスルホ化グロブリンを除けば 16~64 倍で, ロット間の差は少ないが protease-, elastase-HA 価で低い。

すでに緑膿菌研究会では抗緑膿菌ガンマグロブリン, すなわち OEP-HA 価 256 倍の筋注用, 80 倍の静注用, PEG-ガンマグロブリンによる検討を行ない 25% 程度の有効率を得ている。ガンマグロブリンの作用機序の一つであるオプソニン活性の強化を目標として *in vitro* のヒト白血球食菌作用への影響を GM 1/4 MIC, Carbenicillin (CBPC) 1 MIC 存在下で抗緑膿菌グロブリン, 市販の普通グロブリン添加でみると, 抗体価に比例して食菌作用の亢進がみられ, 特に予めオプソニンとして添加した血清の OEP-HA 価が低いほど食菌作用は著明に亢進した。そして, このことは実際に ALL 患児においてガンマグロブリンを投与した場合, OEP-HA 価の推移に平行して Phagocytic index の上昇をみることできた。

緑膿菌ワクチンに関してはすでに成人領域にて呼吸器感染症, 熱傷後感染に対し OEP, protease, elastase, exotoxin toxoid による 4 酸混合ワクチンで有効性を得ている。すなわち OEP による食菌亢進による菌の増殖阻止と産生有害代謝物質の毒作用を中和抗体にて中和し

ようとするもので, 今後の検討とともにその有用性が明らかにされるであろう。

以上小児緑膿菌感染症をその実態と対策を中心に述べた。いったん発病すると難治性の本症は種々の生体条件により一層助長される。早期発見のためにも日常の緻密な検索が優先する。抗緑膿菌抗生剤の種類もましている今日, いかに治療の工夫と強化によって本症に対する有効性を高めるかが大きな課題となろう。

シンポジウム (I)

悪性腫瘍に合併した感染症の化学療法

司会のことば

三木文雄

多根病院内科

櫻井 實

三重大学医学部小児科

宿主における悪性腫瘍の存在が感染症難治化の重要な要因の一つであり, 一方, 悪性腫瘍患者の死因として, 抗菌化学療法の発達した今日においても, 感染症が極めて重要な地位を占めていることも否めない事実である。

悪性腫瘍患者において, 感染症の合併を防止し, 合併した感染症を征服するためには, 宿主, 起炎菌, 抗菌化学療法の各面から悪性腫瘍に合併した感染症についての検討を充分に行なうことが必要である。

本シンポジウムにおいては, まず宿主側から, 悪性腫瘍患者における感染防御能, さらに, 抗癌剤投与, 放射線治療, 外科的処置など悪性腫瘍に対する治療が宿主の感染防御能に与える影響について, 起炎菌の側から, ウイルス感染, 細菌感染, 真菌感染それぞれについて各演者に検討していただくとともに悪性腫瘍患者に感染症が合併したことの診断, 換言すれば, 抗菌化学療法の実効性をいかにして判断するかの問題, 悪性腫瘍に合併した感染症に対する抗菌化学療法の具体的内容 (薬剤選択, 投与量など), 感染症を合併した場合に悪性腫瘍に対する治療 (化学療法, 放射線治療など) を変更する必要性の有無, 感染症の合併を予防する具体的方法, 悪性腫瘍患者に対する予防的抗菌化学療法の可否など, 日常の診療において遭遇する身近な問題点について, できるだけ具体的に, 十分な時間をとって討論を行なった。

小児悪性腫瘍における好中球異常と感染

楊 井 正 紀

長崎大学医学部小児科

生体には、細菌をはじめとする病原微生物の侵入に対し、数多くの防御因子が存在し、複雑な防御機構が働いている。近年、小児悪性腫瘍の治療を旨とし、抗腫瘍剤による強力な化学療法のため、末梢好中球の著減だけでなく、単球・マクロファージ・リンパ球の減少などその異常は多岐にわたる。このような compromised host では opportunistic infection をきたすことが多く、治療に抵抗し、致死的な感染に陥ることさえある。その原因の重要な因子として、好中球異常つまり好中球の量的・質的異常が考えられる。

好中球の量的異常(好中球減少)があり、多剤大量の抗生剤使用にても解熱しない感染を伴った症例に対し、我々は filtration leukapheresis により顆粒球を採取し、輸注を行ってきた。1979年より1985年11月1日までの7年間に、延べ119症例、792回施行した。うち悪性腫瘍患者が延べ95症例(79.8%)497回(62.8%)であった。顆粒球輸血の疾患別頻度では ALL 45, AML 10, APL 2, AMMoL 1, AMoL 10, 先天性白血病1, 赤白血病1, 悪性リンパ腫8, 悪性細網症3, その他の固型腫瘍9症例、計86症例であった。悪性腫瘍以外では再生不良性貧血10, 好中球機能異常症である慢性肉芽腫症12例であった。

発熱エピソードに顆粒球輸血を連続何日間施行したかを検討すると、ほとんどの症例が6日までであり、3~5日が多かった。

顆粒球輸血の開始日を月別に検討した結果では、特に季節との関係はなく、各月平均していた。

効果判定について、顆粒球輸血だけでなく他に抗生剤、免疫グロブリン製剤など使用しているため、厳密ではないが、顆粒球輸血後解熱し7日以上平熱を維持したものを著効、解熱はしたが7日未満に再度熱発したものを有効として有効率を検討した。悪性腫瘍患者で著効30/86(34.9%)、有効22/86(25.6%)計60.5%に効果がみられた。無効例34/86(39.5%)は末期増悪期の死亡例が17/34みられた。顆粒球輸血の全症例の有効率は6.5%であった。

悪性腫瘍患者が発熱に対し、何日間顆粒球輸血を受けたかを日数別の有効率で検討すると、7日未満に著効例が集中しており、患者の状態にもよるが、解熱するまで5日間は続行して効果を見る必要があると思われた。

著効、有効であった悪性腫瘍症例における末梢好中球の絶対数の変化を検討した。顆粒球輸血開始時点、解熱したため顆粒球輸血中止時点、中止後1週間後の好中球絶対数が判明した症例を対象とした。著効、有効例全例が好中球1,500未満で、ほとんどの症例が500以下であった。著効21症例では、開始時好中球 140 ± 311 、中止時 $618 \pm 1,000$ 、1週後 $1,366 \pm 2,018$ と明らかな好中球絶対数の増加が認められた。つまり顆粒球輸血が抗生剤、免疫グロブリン製剤の効果を増強しただけでなく、宿主自身の骨髓機能回復により、好中球が産生され始めたことにより解熱し、軽快に向ったものと考えられる。しかし著効群にも末梢好中球100以下で、上昇していない症例が7例あり、顆粒球輸血は骨髓抑制により生じた好中球減少のある小児の悪性腫瘍症例の感染に対し有効な補助手段と考えられ、我々は積極的に行なっている。

有効例14症例では、開始時点 138 ± 208 、解熱時点 302 ± 516 、1週後 309 ± 419 と末梢好中球の増加はみられなかった。このことは、顆粒球輸血にていったん解熱したが効果は充分でなく、再び感染が増悪したものと考えられる。

顆粒球輸血が無効で、まもなく死亡した症例は17例あり、その主要死因が明らかな感染と思われた症例は10例であった。その起炎菌は重複するものもあるが、緑膿菌2、カンジダ3、アスペルギルス2、カンジダ+アスペルギルス2、*Pneumocystis carinii* 1、*P. carinii*+カンジダ1であった。うち剖検10例についても主要病変は肺で、肺真菌症、カリニー肺炎、その他腸管の真菌症を確認できた。

末期増悪期の感染による死亡原因として、呼吸器の真菌感染の占める割合が高く、細菌感染は多剤大量の抗菌化学療法、顆粒球輸血により、ある程度克服できると考えられる。しかし抗生剤投与後の菌交代症としての真菌感染が増加傾向にあり、副作用の少ない有効な抗真菌剤がない現在、真菌感染の発症予防が重要と考えられる。

悪性腫瘍患者の易感染、重篤化の重要な因子は、好中球数の減少によると考えられるが、担癌患者の好中球の質的つまり機能異常の報告もあり、その他単球の機能異常、血清因子の欠陥などの報告も散見される。今回我々は、小児科領域で使用頻度の高い抗腫瘍剤の好中球機能に及ぼす影響を *in vitro* の系で検討を行なった。薬剤として VCR, VBL, VDS, MTX, CPM, Ara-C, BH-AC, ACNU, ADR, DAUN, ACM, L-asparaginase に methyl-pred と抗真菌剤である AMPH-B を使用した。好中球機能はスーパーオキシド (O_2^-) 産生能、化学発光、殺菌能、走化能、好中球凝集能について行なった。

O_2^- 産生能を低下させたものには BH-AC, ACM, 化

学発光を低下させたものは VBL であった。殺菌能低下傾向にあったものには ACM, m-pred, AMPH-B があつた。走化能を低下させた薬剤は VBL, やや低下させた薬剤は VCR, ACNU であつた。好中球の凝集を m-pred, AMPH-B は低下させ、低下傾向にあつた薬剤として VCR, VBL, BH-AC などみられた。

使用薬剤の濃度は生体内濃度よりもかなり高濃度であるため、実際に好中球機能を同様に低下させるかどうか疑問であるが、これらの抗腫瘍剤や抗真菌剤が、減少した好中球の機能に障害を及ぼし、易感染、感染増悪因子となる可能性はあると考えられた。

悪性腫瘍に合併したウイルス感染症

神谷 齊・庵原俊昭

三重大学医学部小児科

悪性腫瘍に合併したウイルス感染症の実態は, Variella zoster virus (VZV), Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalo virus (CMV) などのヘルペス属ウイルス感染や麻疹など一部のパラミクソウイルス感染のように、しばしば重篤化し、生命の予後にかかわるような感染症についてはかなり知られているが、その他については不明な点が多い。CRAFT によると、白血病患児からのウイルス分離成績では、特に白血病患児がウイルス感受性が高くないと判断できるデータであつたが、罹患した場合には症例によって、治療の遷延がみられるといっている。また最近の Wood らの報告では、アデノ、パラインフルエンザ、ライノ、エンテロの各ウイルス感染症は、HSV, VZV, CMV などと同程度に多いことが示された。

さて VZV, HSV, CMV などの感染は必ず重篤化するわけではなく、正常小児と全く同様な経過をとる場合から、発熱が持続し長期にわたって感染が徐々に拡がってゆく場合などがみられる。我々はなぜこのように症例によって臨床経過を異にするかを検討することが、悪性腫瘍に合併するウイルス感染の克服につながるものと考え、以下の検討を行なつた。すなわちウイルス感染防御機構として、インターフェロン (IFN) 活性, Natural killer (NK) 活性, K cell 活性, マクロファージ活性などの非特異的免疫機構と、血清抗体価で代表される体液性免疫と細胞障害性 T 細胞を代表とする細胞性免疫とに分けられる特異的免疫機構につき順次検討した。

小児悪性腫瘍患児における水痘罹患後の血中 IFN 活性は、発現がみられるが時期的に遅延する例、低下がみられる例、ほとんど産生されない例など、症例により態度を異にすることがわかつた。同じく K 562 に対する

NK 活性を調べたところ、白血病例では活性の低下している例と、活性の上昇が遅れる例、正常経過例などが認められた。また末梢単核球の ADCC 活性も、症例により同様の変化が認められた。細胞性免疫能の検査としては *in vitro* ではリンパ球幼若化反応の他、被験者の単核球とウイルス感染細胞をインキュベート後培養し、出現するブランクの抑制指数を測定した。水痘罹患者においても、寛解時と再発時それぞれ同一個体から採取したリンパ球間で差が認められた。*in vivo* では水痘抗原による皮内テストによって、免疫の成立しない場合も存在することを証明した。

以上のように、悪性腫瘍患者特に骨髄への浸潤が認められる白血球病やその他の腫瘍では、感染防御機構の障害の程度に差が認められることがわかつた。さらに化学療法による抗腫瘍剤の影響が加味されるので、実際臨床では極めて複雑である。

ウイルス感染症の診断法は、従来から実施されている血清学的診断とウイルス分離が確定診断の方法であるが、感染早期には役立たない。また悪性腫瘍に合併した場合には、抗体上昇が認められない場合もある。これらの欠点を補うものとして、最近開発されつつあるのは、水胞液や便中のウイルスを電子顕微鏡や免疫電顕法で証明したり、モノクローナル抗体を用いた間接蛍光抗体法によって、抗原検索を実施する方法などが応用され始めており、今後の進歩が期待される。

臨床的にウイルス感染症か細菌感染症かを判定する方法として、我々は急性炎症時に増加する Acute phase reactants に注目し、72 例の悪性腫瘍例で検討したところ、CRP, 赤沈, Haptoglobin, LDH, 好中球数の 5 つの因子において差が認められることを見出し、その t 値に応じて点数を与えた。その結果、細菌感染の 6% が 3 点まで、79% が 7 点以上であつたのに対し、ウイルス感染では 7 点以上は 2 例 20% にすぎず、ある程度の鑑別は可能であることが判明した。しかし腫瘍性発熱とウイルス感染症との間に有意差は認めず、ウイルス感染症の発見法にはまだすぐ応用はむずかしく、今後臨床症状と合わせて検討したい。

ウイルス感染症の治療は、先に述べた感染防御機構に与えられた障害を改善することにある。原因療法として効果が認められるのは VZV, HSV に対して Ara A と Acycloguanosine がある。ともに有効であつた。

直接効果と宿主の免疫反応を modulate する目的で IFN も使用されている。我々は 150 IU から 300 IU を初回投与量として開始し、症例によって投与量を変更している。また確立された投与方法はない。

γ -glob. はそれぞれのウイルスに対して高力価のもの

が生産されている。いずれも発症後は効果は低く、水痘では感染直後 72 時間以内に、麻疹では 7 日以内に投与すれば、発症を阻止することができる。

以上のべたように、起因ウイルスと基礎疾患の状況がふまえた治療が必要であるが、その各論ではまだ問題が多い。小児期では予防的な立場から、治療によって γ -glob. の低下している症例には、補充療法をする。またワクチンは水痘と麻疹に試みている。水痘ワクチンでの抗体陽転率は 91.9% (409 例中) で、副反応も極めて少なく、発熱、発疹の現われる確率は 15% 前後で、かつ軽症であるため、充分使用に耐える。我々の約 10 年間の follow up でも、ほぼ全例に抗体の持続が認められている。今後 CMV, EB などのワクチン開発が期待される。

悪性腫瘍に合併した感染症の化学療法

—サイトメガロウイルス

感染を中心に—

手島博文・正岡 徹

大阪府立成人病センター第 5 内科

急性白血病では、寛解導入療法によって白血球数が $500/\text{mm}^3$ を割ることもしばしばあり、免疫能の低下もあって、感染症を合併すると治療は極めて難しい。このため感染予防が重要な意味をもち、その成否が患者の予後に大きく影響する。急性白血病に合併する感染症と予防対策、さらに、サイトメガロウイルス (CMV) が問題となる、骨髄移植療法後に合併する間質性肺炎 (IP) の実態と予防対策について報告する。

当院で昭和 50 年から 58 年の間に、急性白血病に対して初回導入療法を行なった 147 例中 136 例に、254 回の発熱がみられた。そのうち最高の頻度を示したものは不明熱 (54.3%) で、次いで敗血症、肺炎 (おのおの 12.2%) であった。ウイルス感染は初回導入療法ではまれであり、1 例に水痘がみられただけであった。不明熱の治療に対する反応をみると、抗細菌剤で解熱したものが 67.8%、抗細菌剤と抗真菌剤で解熱したものが 9.8%、抗真菌剤で解熱したものが 3.5% で、不明熱の 81.1% は抗菌剤で解熱した。一方、抗腫瘍剤で解熱したものは 1.4% であった。剖検例における検討でも、生前不明熱とされた 23 例中 15 例に、剖検時細菌あるいは真菌感染症が認められた。急性白血病の初回導入療法中の不明熱は、以上の事実から、大部分が細菌または真菌感染症であると考えられた。

寛解導入時の発熱は、好中球の減少と密接に関係しており、発熱の 69% が好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以下の時にみられた。感染症の予後も好中球数の動きに左右され、た

とえば敗血症では、発症後 1 週間以内に好中球の増加した症例は全例治癒し、死亡したのは好中球の増加のみられなかった症例だけであった。抗菌剤の有効率を、好中球数別、原因菌判明例・不明例別に検討したところ、好中球減少時や原因菌不明例で有効率が低い傾向がみられた。しかし、好中球減少時や原因菌不明例においても、比較的高い有効率を示す薬剤もみられた。検討症例数が少ないが、寛解導入中の感染症の治療剤には、好中球減少時や原因菌不明例に対する有効率の高い薬剤を選ぶことが必要であり、抗菌剤ごとにこのような性質が解明されることが望まれる。

寛解導入時に合併する細菌・真菌感染症を予防するために無菌室治療を行ない、その効果を厚生省無菌病室研究班で検討した。一般病室群、無菌気流だけの群、無菌気流に清潔操作を加えた群で、感染症の頻度を比較したところ、一般病室で 100 例当り 113 回みられた感染症は、無菌気流に清潔操作を加えた群で 28 回と約 1/4 に減少した。無菌気流だけでも感染症の頻度は 47 回と、一般病室の 1/2 以下に減少しており、患者・医師・看護婦の負担も軽く、より実行可能で感染予防にも有効な方法と考えられた。感染症別には、とくに肺炎が著明に減少した。外因性感染の予防に、無菌室治療が有効と考えられた。原因菌別には、真菌と *Proteus* 属の絶対的な減少と *E. coli* の相対的な頻度の増加がみられ、真菌、*Proteus* 属が外因性の起炎菌であり、*E. coli* は内因性の起炎菌であることが示唆された。

骨髄移植療法後に合併する IP に関しては、厚生省骨髄移植研究班で調査検討した。急性白血病に対して同種骨髄移植を行なった 104 例のうち 51 例が死亡したが、IP のために死亡したのは 27 例で、死因の第 1 位であった。IP の合併率は 35% (36 例) で、死亡率は 75% (27 例) と高率であった。IP の頻度は、1980 年まで (74%) と比較して 1981 年以後 (26%) は有意 ($P < 0.002$) に減少し、予防対策の進歩がうかがえた。しかし、死亡率に明らかな改善はみられず、現在でも治療は極めて難しいといえた。IP の原因が検索された症例は 28 例で、その内訳は、CMV 50%、CMV+*Pneumocystis carinii* 11%、*P. carinii* 4%、idiopathic 35% で、CMV によるものが最も多く、単独および *P. carinii* との混合感染を合わせて 61% を占めた。

次に、IP の発症に関係する因子を検討した。移植前処置としての全身放射線照射、移植後の血小板輸血と IP 発症との関係を調べると、CMV 抗体価未確認ドナーから血小板輸血を受けた患者群では、放射線照射を 1 回で行なうと IP が 64% に発生したのに対し、3~9 回に分割して照射すると 30% に減少しており、放射線に

よる肺障害が IP 発症に関与していると考えられた。また、血小板輸血を CMV 抗体価未確認ドナーから受けた患者群では IP 発生が 47% であったのに対し、CMV 抗体価陰性ドナーに限ることによって 13% に減少しており、血小板輸血による CMV の侵入が第 2 の因子として考えられた。CMV 抗体価陰性ドナー群においても IP がみられたことは、CMV の再活性化による可能性が考えられた。さらに、無菌室治療と IP 発症との関係を見ると、無菌室内で発症したのは 4 例だけであり、多くは無菌室退室後 100 日以内に発症していた。このことは、無菌室治療が長期にわたった症例においても短期で終了した症例においても同様であった。無菌室治療終了後の外気との接触が、IP 発症に関係していることが強く疑われた。

IP に対する interferon, acyclovir, CMV hyperimmune globulin の予防効果を検討したところ、interferon と acyclovir に有効性は認められなかった。一方、CMV hyperimmune globulin は、予防投与群、非投与群の IP 発生率がおのおの 16%, 41% で有意差 ($P < 0.05$) がみられ、有効と考えられた。

以上、急性白血病の寛解導入時に合併する感染症と、骨髄移植療法時に合併する CMV 肺炎の実態について報告し、感染予防が重要な意味を持つことを示すとともに、現在行なっている感染予防対策についても触れた。

悪性腫瘍に合併した感染症の化学療法

—細菌感染—

矢 木 晋

川崎医科大学呼吸器内科

悪性腫瘍患者において、感染症の合併により、原病に対する治療の中断を余儀なくされたり、あるいは直接死因となることも稀ではない。細菌感染の合併においても、造血器腫瘍と固型腫瘍との違い、および固型腫瘍の場合、その発生部位などにより頻度、重症度に差はあるものの、とりわけ呼吸器感染症の合併は頻度の高いものとされている。当大学の 11 年間の剖検例 1,398 例における肺炎合併の頻度をみると、造血器疾患例の 42% に、また固型腫瘍例の 36% に肺炎合併を認めた。とりわけ肺癌例では 53% と、より高頻度に肺炎合併を認めたことより、肺癌例における呼吸器感染症、特に細菌感染の合併について臨床的検討を行なった。

当科に入院した肺癌患者の内、入院当初の気管支鏡検査時に、十分な細菌学的検査が施行された 345 例を対象とした。同時の胸部 X 線所見などより、閉塞性肺炎を合併していた症例は 97 例 (28.1%) にあり、中枢側発

生が多いとされている類表皮癌、および小細胞癌例で、より高頻度に認めた。次に気管支病変の存在が及ぼす、感染合併への影響および予後をみるため、対象を 345 例のうち、特に初回入院時より経過中の細菌学的検査が充分に行なわれ、なおかつ死亡までの全経過を観察し得た 103 例について、より詳細な検討を加えた。103 例中、初回入院時において閉塞性肺炎合併例は 53 例あり、一方、非合併例は 50 例であった。両者間における入院時の病原細菌検出率と末期感染合併との関係を見ると、入院時に気管支鏡下採取した検体よりの病原細菌検出率は、閉塞性肺炎合併例においては 74% と高率に認めた (非合併例 18%)。また末期には、呼吸器感染を 63 例 (61%) が合併したが、興味あることに当初より閉塞起点の存在していた「閉塞性肺炎合併例」では、「非合併例」の 38% に比べ、83% と極めて高率に感染合併を呈した。次に末期の呼吸器感染合併例からの喀痰分離菌をみると、*Klebsiella* 属、*S. aureus*、*Acinetobacter* 属の順に検出したが、多くの症例においてはグラム陰性菌を主体とする複数菌感染であった。さらに生存期間においても、「閉塞性肺炎合併例」は平均 7.8 か月と、「非合併例」の 10.1 か月に比べ短命であった。以上のように、肺癌症例においては高率に呼吸器感染症は合併し、特に閉塞起点の存在する症例において、その予後を大きく左右する重大な合併症であった。ところが、この感染症に対する抗生剤の有効率は、第 3 世代セフェム剤においても 45.9% と低く、併用療法でも 50.0% と、近年優れた抗生剤が開発されているものの、抗生剤のみによる感染のコントロールが難しい症例にも、しばしば遭遇した。このように悪性腫瘍患者の場合、発症した細菌感染への対処は当然のことながら、患者の病態を常に考慮しながら、より予防手段について十分な努力をばらう必要があると考え、さらに検討を加えた。

現在私共は、原発性肺癌症例の抗癌化学療法として、CDDP, ACR を中心とした多剤併用療法を施行しており、投与法は 5 日間連続投与し、以後 3 週間休薬するスケジュールである。本療法により投与開始 14 日目より、約 7 日間程度の好中球減少をきたす。この好中球減少時に、口腔内消毒施行群、未施行群に分け、施行群は好中球数 $1,000/\mu\text{l}$ の時点より 0.023% ポビドンヨード 120 ml により、4 時間毎の含嗽を施行、両群とも $500/\mu\text{l}$ の時点にてカウンテクニクを併用した。両群の発熱頻度をみると、口腔内消毒施行群の発熱頻度は 15.8% と未施行群の 40.0% より少なく、また気管支病変をもった例に、より高率に発熱を認めたものの、いずれも口腔内消毒施行例が発熱回数の減少傾向を示した。このように好中球減少時の口腔内消毒は、広く行なわれている

が、一般臨床の場においても簡便で、かつ有効な感染予防手段と考えられた。次に原疾患に対する治療は、特に肺癌症例については閉塞起点を改善させ、感染合併に対する予防および治療手段となり得るものの、その副作用である好中球減少は、感染増悪を引き起こす危険性がある。そこで、抗癌化学療法そのものも工夫する必要があると考え、前述の5日間連続投与の多剤併用療法（以下投与法-I）の1クール投与量を3分割し、各週毎に投与するスケジュール（以下投与法-II）により比較検討を行なった。両投与法による奏効率および副作用の内、特に白血球減少についてみると、奏効率は投与法-Iで、評価可能病変をもつ33例中13例（39.4%）であり、とりわけ非小細胞癌症例29例では10例（34.5%）であった。次に投与法-IIでは、現在までの評価可能症例14例中5例（35.7%）に、また非小細胞癌症例では13例中4例（30.8%）と、両者の奏効率には大差はないように思われた。一方、副作用は好中球数500/ μ l以下を呈した症例を、投与法-Iで37例中26例（70.3%）に認め、うち9例は感染増悪による発熱を認めた。ところが投与法-IIでは18例中1例（5.6%）と激減し、感染増悪もなかった。また閉塞起点の有無が、その感染合併および予後に大きく影響していることより、特に類表皮癌例に対しPEPを経気管支鏡的に局所注入し、早急に閉塞起点の改善を認めた症例では、感染のコントロールも容易となった。以上のように、感染合併を減少させるために、原疾患に対する治療法の工夫を払うことも、考慮すべき感染予防手段であった。

悪性腫瘍患者に合併する細菌感染のうち、特に肺癌例の呼吸器感染症を中心に、臨床的検討を行ない、起炎菌検索の努力および適切な抗生剤の投与は当然のことながら、抗生剤のみでは十分な感染のコントロールが得られない症例も多々あり、感染の予防のため口腔内消毒の併用をはじめ、原疾患に対する治療法の工夫など、より幅広くケアを行なう必要性を強調した。

悪性腫瘍に合併した感染症の化学療法

—真菌感染—

重野 芳輝

長崎大学医学部第二内科

近年、日和見感染症の原因菌の一つとして真菌の増加注目されている。今回私は、1) 肺癌に合併した真菌感染症の検討、2) 敗血症症例における検討、3) 末期感染症としての剖検肺の菌検査成績と背景因子、4) 真菌に対する抗真菌剤の薬剤感受性および血中濃度の成績、敗血症型マウスカンジダ感染症における実験成績等

について検討した。

1) 最近11年間に当科へ入院した原発性肺癌413例について検討した。入院時10.7%、入院中36.6%、剖検時48.7%の肺感染が認められたが、真菌についてみると、入院経過中に分離される頻度はある程度みられるものの、感染例からの分離は低率で、かつ分離菌数のほとんどは少数以下であり、抗生剤投与後に菌交代の形で出現することが多く、明らかな真菌感染症にいたるものは少なかった。肺癌に対する治療別にその背景をみると、放射線治療群、放射線と化学療法併用群において細胞性免疫能の低下がみられたが、肺癌剖検例での肺炎例の治療別病原体の検討では真菌の分離が少なく、はっきりした傾向はみられなかった。

2) 最近6年間の長崎大学中央検査部における血液培養の成績では、671株中真菌は4%に分離され、そのほとんどがカンジダ類であった。これらの基礎疾患としては、白血病、悪性リンパ腫が多くを占めていた。

3) 最近14年間の剖検肺からの細菌および真菌の分離を行なった。対象疾患は、肺癌、白血病、悪性リンパ腫の3疾患がほとんどで、真菌は毎年ほぼ10%に分離されていたが、1982年にピークを示し以後急減の傾向を示した。これは血液患者に対し、1982年から原疾患の治療と同時に全例に対しAmphotericin Bの経口および吸入の予防的投与が行なわれた影響と思われた。疾患別にみると、真菌の分離は肺癌例に有意に少なく、白血病や悪性リンパ腫に多い傾向にあった。分離真菌としては、カンジダ類が全体の2/3を占め、その他アスペルギルス、クリプトコッカス、酵母様真菌などが多くみられた。使用薬剤との関係では、とくにsteroidを中心に抗癌剤や抗生剤との併用が多くなるにつれ真菌の分離が多くなる傾向で、抗真菌剤投与群では明らかに少なかった。重篤な血液疾患例のみについて、病理学的にも真菌性肺炎を起こした群と非真菌性肺炎群と比較すると、肺炎群において著しい白血球減少を示す例が多く、一方、肺癌における種々の化学療法別にみた白血球減少の程度は、これらに比較すると多剤併用群でも1,000以下の値を示すものは少なく、低値の持続期間も短かった。このことが血液疾患において真菌感染症発生頻度の高い一因と思われた。

4) 真菌群に対する薬剤感受性を、マイクロブイヨン希釈法にて測定した。*C. albicans*に対してはAMPHが、他の*Candida*類および*C. neoformans*に対してはMiconazoleが最も優れたMIC値を示し、また*C. albicans*に対してはAMPHと5FCの併用効果が認められた。一方、血中濃度については、5FC 2g投与で42~46 μ g/ml、Miconazole 400mg投与で0.5~2.2

μg/ml のピーク値が得られた。実際の治療にあたっては、それぞれの特徴を生かして使用することが大切で、これらの併用がより有効であろうと思われた。

5) 敗血症型マウスカンジダ感染症を用いて感染実験を行なった。はじめに opportunistic infection としてしばしばみられる4菌種 (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*) と *C. albicans* (同量および5倍量) のマウスに対する病原性を比較したが、*C. albicans* が他の細菌に比し明らかに感染を起こしにくかった。次に *C. albicans* の菌数をかえ、carrageenan 処理, steroid 処理, cyclophosphamide 処理を行なったが、いずれもコントロール群に比せ死亡率の増加がみられ、とくに cyclophosphamide 群において易感染状態を示した。cyclophosphamide 処理マウスに対する AMPH の治療効果は、投与量に伴う明らかな dose response の傾向を示したが、高濃度 (50 μg 3日連続投与) 群では1~2週間後に *C. albicans* 感染以外の慢性毒性によると思われる死亡マウスが多数みられた。次に免疫賦活剤 (MDP-Lys-(L-18)) を用いて検討した。cyclophosphamide 非処理マウス無治療群および処理マウス AMPH 治療群において明らかに MDP の効果が認められた。γ-グロブリン製剤と AMPH の併用効果についても検討したが、γ-グロブリンの併用効果はみられなかった。

細胞内殺菌性が重要と思われる真菌感染において、その機能が低下している状態では、抗真菌剤を細胞内へ移行させることが治療上重要と思われ、主要抗真菌剤の細胞内移行性を HPLC で検討したが、5FC は良好な移行性を示したのに対し、AMPH は低い成績であった。優れた抗菌力を有する AMPH の細胞内移行性の改善と前述の毒性の軽減の目的で、人工細胞 Liposome に AMPH を封入して真菌の治療を行なう検討がなされており、優れた治療効果を示している。私も cyclophosphamide 処理マウスで同様の検討を行なったが、今回の検討では有意の差は得られなかった。しかし、本治療法は今後期待される治療法と思われた。

6) その他外因性真菌の院内感染症の背景因子について検討する目的で、cyclophosphamide 処理マウスを院内各所へ配置し、無処理群、抗生剤 (AMPC, CAZ+MINO) 大量投与群、抗生剤と steroid 併用群で検討したが、明らかに抗生剤の影響に伴う細菌感染がみられたが、真菌の分離はほとんどみられなかった。

一般の臨床の場合において、血液培養や肺組織などから分離される場合を除き、真菌感染発症の診断は困難で、極端に免疫能の低下した患者において抗生剤無効の感染症や抗生剤治療中に発症した感染に対し真菌に対する治療が行なわれている。優れた早期診断法、抗真菌剤の開

発が望まれる一方、一度発症すると治療が困難なことから環境汚染への対策、生体防衛能低下への対策、予防的抗真菌剤の投与などの対策も必要と思われる。

悪性腫瘍と術後感染

藤本幹夫

大阪市立大学医学部第二外科

われわれの教室では毎年500例近い患者が手術を受けているが、その約60%は悪性腫瘍患者で占められている。ところが、術後感染発生率は悪性腫瘍患者が7~12%で、良性疾患患者の2~4%に比べて有意に高かった。男女間に差を認めないが、加齢とともに増加が認められた。

matched pair 法を用い術後感染発生例46例と非感染例45例について、各種因子をとりあげて検討した。その結果、手術時間、出血量はともに感染群で有意な増加があり、手術時間300分以内、出血量1,000ml以内に含まれる患者は非感染群93%に対して感染群は58%にすぎなかった。

手術臓器別の術後感染発生率は、食道癌、膵臓癌、直腸癌など手術侵襲の大きいものに高くなっていた。

術前のリンパ球数は感染群2,060±810、非感染群2,570±800で、感染群のそれが有意に減少していた。ところで、免疫パラメーターとしてIgG、IgA、IgM、PHAリンパ球幼若化反応(SI)、T細胞比、B細胞比をとりあげ、感染群と非感染群を比較検討したところ、IgGとIgMで感染群が高値を示したが、いずれも正常範囲内にとどまっていた。SI、T細胞比は非感染群でやや高くなったが有意ではなかった。

乳癌根治術例の術前後におけるT細胞数、SIの推移を、術中制癌剤投与群、制癌剤+免疫賦活剤投与群、無投与群と比較したが、3群間に差を認めず、術後1か月目の値が3群とも最も低くなった。すなわち、制癌剤より手術侵襲の方が宿主に大きな影響を与えるように思われる。また、3群間の術後感染発生率に差を認めなかった。

次に、術前後の血清アルブミン量、総蛋白量を調べると、感染群では術前後のアルブミン量、術後の総蛋白量が有意($P<0.05$)に低下していた。ところで、術後の合併症の有無を推測する簡便な方法として小野寺の prognostic nutritional index (PNI) が用いられている。そこで、感染とPNIの関係を求めたところ、感染群のPNIは術前から低く、非感染群との間に有意差がみられた。さらに、悪性腫瘍術後感染例のうち、発症後治療例と死亡例に分けてPNIの推移を調べた。その結果、死亡例では術前はもとより、術後感染発症時にはさらに

低値を示した。すなわち、術後に PNI が 40 以下に低下し、これが持続する症例では予後不良といえる。したがって、感染症の予防および治療には栄養管理の重要性を示唆している。

良性疾患あるいは悪性腫瘍の術後感染巣からの分離菌、分離頻度は疾患の良悪で差をみとめず、なかでも *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* が多かった。このうち、*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* の 4 菌種のディスク感受性 (1 濃度ディスク 11 以上を感受性ありとした) を調べたが、いずれの薬剤に対しても疾患の良悪によって感受性に差を認めなかった。このことは、悪性腫瘍患者の術後感染は細菌側の要因より宿主側、あるいは環境側要因が大きいと考える。また、病巣分離菌に感受性のある抗菌剤が投与されても、予後不良の症例があり、抗菌剤の適・不適合と感染症の予後とは必ずしも一致しなかった。

われわれは疾患の良悪に関係なく、予防投与剤を限定して用いている。すなわち、無菌手術後には耐性ブドウ球菌用ペニシリン剤を、準無菌手術後には広域合成ペニシリン剤あるいは第 1 世代セフェム剤を選択している。投与期間も原則として術後 3 日間にとどめている。昭和 49 年から徐々にセフェム剤の使用頻度が増加して、最近では 90% 以上がセフェム剤となっている。しかも、感染率は 10% 以下に減少している。したがって、疾患の良悪よりは手術汚染度によって予防投与剤を選択すべきであろう。

術後感染対策の基本は予防にあるといえる。術前には悪性腫瘍患者では特に全身状態、栄養状態、合併症の改善をはかることが重要である。次に種々の検査結果を参考にして手術方針をたてる。術中には手術時間の短縮、出血量の減少あるいは組織損傷、異物遺残、細菌汚染の防止に心がける。術後感染の主因は手術操作そのものにあることを忘れてはならない。術後は高カロリー輸液など栄養管理ならびに体内に留置したチューブ類の無菌的護理に留意する。予防的化学療法の目的は、手術によって低下した宿主感染防御能が回復するまで、術中汚染菌の増殖を抑制することにある。投与薬剤は主要汚染菌を特定し、それらが感受性を有する殺菌性抗生剤を用いる。もちろん、目標臓器への移行が優れ、副作用の少ないものを選択すべきである。投与期間に関する意見の一致は認められていないが、われわれは術後 3 日間投与で五分と考えている。また、術中汚染菌数を減少させる手段の一つとして、術前に行なう bowel preparation は下消化器癌の手術には必須と考える。

感染が発症した場合は、感染源を究明し、その排除あるいは体外への誘導をはかる。同時に化学療法を開始す

るが、化学療法のみによらず、栄養補給や生体感染防御能の改善をはかる。制癌治療は感染がある程度消滅した時期に再開すべきであろう。

術後感染が防止されうるならば、悪性腫瘍に対する治療もより早期から充分行ないうるので、宿主の感染防御能をそこなわず、しかも癌に対する根治性をもそこなわないような新しい手術法の開発が急がれる。

シンポジウム (II)

腸管感染症の治療をめぐる諸問題

司会のことば

山本 俊 幸

名古屋市厚生院内科

本 廣 孝

久留米大学医学部小児科

腸管感染症の病原体はウイルス、細菌、原虫などがあり、細菌からみた場合、*Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* では enteroinvasive *E. coli*, enterotoxigenic *E. coli*, enteropathogenic *E. coli*, enterohemorrhagic *E. coli* の 4 種類が知られている。*Vibrio* では従来からの *V. cholerae* 01, *V. cholerae* non-01, *V. parahaemolyticus* の 3 種類に加え *V. minicus*, *V. fluvialis*, *V. hollisae* なども下痢の原因菌として注目されている。*Yersinia* には 7 菌種あるが *Y. pseudotuberculosis* と *Y. enterocolitica* の 2 種類が下痢と関係があり、後者による症例が多く、*Campylobacter* は現在本邦で最も検出頻度の高い下痢症の原因菌で、そのほとんどが *C. jejuni* であるが、時に *C. coli*, *C. fetus* のこともある。その他では *C. perfringens*, *P. shigelloides*, *A. hydrophila* などでも下痢が出現するが、*C. difficile* の毒素によって発症する偽膜性大腸炎も忘れてはならない下痢症である。

これらの各種細菌による下痢症の治療は一部の下痢症を除きなんらかの抗菌剤が投与されている現況であるが、腸管感染症における化学療法の理想は腸内細菌叢を乱さずに起炎菌を除去することである。そこで基礎側から各種抗菌剤をヒトに投与した場合、腸内細菌叢がどのように変動するかについて、また消化器の免疫機構についても述べていただき、臨床側からは成人と小児の腸管感染中法定伝染病は除外し、腸管感染症の起炎菌および薬剤感受性の現況、新しい合成抗菌剤の評価、そして治療の問題点などについて討論していただき、今後のこの領域における治療の発展に役立てたい。

基礎 1 腸管内細菌叢について

上野 一 恵

岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設

人間は出生すると、間もなく微生物の汚染を受け、皮膚、気道、消化管などの粘膜、いろいろな微生物が増殖してくる。誕生後の数日間は、糞便からは大腸菌、Enterococci, Lactobacilli, Clostridia, Staphylococci, などが出現し、その菌数は $10^{10-11}/g$ である。その後、母乳栄養児ではビフィズス菌が糞便内細菌叢のほとんどを占めるが、人工栄養児では、母乳栄養児と同様にビフィズス菌が最優勢菌として出現することが多いが、ビフィズス菌が検出されない乳児もみられる。更に特徴的なことは、人工栄養児では成人の糞便と同様に大腸菌、Enterococci などの好気性菌の菌数が多いことである。

一方、成人の糞便では *Bacteroides* spp., Eubacteria, Peptostreptococci などの嫌気性菌が最優勢菌で、細菌数は $10^{10-11}/g$ に検出され、その他 Clostridia, Bifidobacteria などが多く検出される。しかし、大腸菌、Streptococci, Lactobacilli, Staphylococci などは $10^5-7/g$ に検出される程度である。成人の糞便内細菌叢は宿主の健康状態により異なるが、それぞれの宿主に特有な菌種、菌数が恒常的に維持されている。

腸内細菌叢は宿主に対して、1) 有用性、2) 有害性、および 3) 病原性の極めて矛盾した多元的機能を発揮している。有用性ではビタミン合成、消化、吸収、感染防禦、免疫刺激など宿主の健康維持の役割をもっている。有害性では腸内腐敗、細菌毒素の産生、発癌物質の産生などにより、下痢、便秘、発育障害、肝臓障害、動脈硬化、高血圧、癌、自己免疫疾患、免疫抑制などに関与している。一方、病原性では、Compromised host の日和見感染の原因菌として重大な意義をもっている。演者らの成績では、腸内細菌叢のうちの最優勢菌種は日和見感染の原因菌となることは極めて希である。大腸菌や *B. fragilis* は感染症の原因となる頻度の高い菌種であるが、腸内細菌叢の構成菌の内では、菌数は決して高くない。いずれも、その細菌数は $10^6-9/g$ で最優勢菌種の 1/1,000 以下にすぎない。一方、最優勢菌であるビフィズス菌、*B. vulgatus* などは感染症から検出されることはまずない。このような事実は、*S. aureus*, *C. albicans* などの多くの Opportunistic pathogens についても同様な現象を観察することができる。

近年の優れた多くの化学療法の開発は医学の発展に著しく貢献した。より安定な、より広い抗菌スペクトラム、より強い抗菌力、より優れた体内動態を示す薬剤が開発されてきた。更に、これらの薬剤を基本とした経口

剤も開発されてきた。これらの優れた薬剤の投与による宿主の腸内細菌叢への影響を無視することはできない。薬剤の種類、投与経路などにより腸内細菌叢に与える影響は著しく異なっている。胆汁移行の悪いアミノ配糖体系薬剤の非経口投与は、腸内細菌叢の変動をみないが、経口投与では好気性菌に著しい減少をみる。新しいテトラサイクリン系薬剤では、大きな変動はみられなかった。クリンダマイシンでは嫌気性菌、特に *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp. の菌数が著しく減少したが、好気性菌特に *Enterobacteriaceae* の増加が顕著であった。AMPC, ABPC の経口投与では *Bacteroides* spp. に変動はみられなかったが、Lactobacilli や Streptococci, Enterococci の減少がみられた。7日間連用したボランチャの糞便からは薬剤は検出されなかったが、薬剤服用3日目頃から糞便内に多量の β -Lactamase が検出された。糞便内の β -Lactamase は腸内細菌叢を構成している最優勢菌である *Bacteroides* の β -Lactamase 産生株による。したがって、*Bacteroides* spp. の β -Lactamase に容易に加水分解される AMPC や ABPC は、結腸などで分解されるものと考えられる。セフェム剤による腸内細菌叢への影響は、*Bacteroides* spp. の産生する β -Lactamase に対する安定性、経口剤と非経口剤、注射剤では胆汁排泄の良否などに密接に関係することは、ペニシリン剤と同様である。

近年、化学療法剤投与により発症する偽膜性腸炎、下痢症の原因菌として *C. difficile* とその毒素が目ざされている。偽膜性腸炎では、その 90~100% の症例が *C. difficile* によるが、抗菌剤による下痢症では、20~30% が *C. difficile* によるが、70~80% の症例では未だ原因が明らかでない。新たに抗生剤性の下痢原因菌として *C. perfringens* type A, C, E, *C. spiroforme* が注目されてきた。*C. perfringens* type A は、Enterotoxin と細胞障害毒素産生株で食中毒の原因菌とは異なる特定の血清型の菌株による。*C. perfringens* type C は、細胞障害毒素産生株による。*C. perfringens* type E は、*l*-toxin による。*C. spiroforme* は、*C. perfringens* type E の *l*-toxin 様の毒素を産生して下痢を起こすものと考えられる。これらの嫌気性菌は人や動物の腸内、病院環境内に存在しており、化学療法剤投与で腸内細菌叢に変動を起こした宿主腸内で異常増殖して下痢を起こすものと考えられる。

基礎 2 腸管内局所免疫の基礎的検討

有馬 暉 勝

岡山大学医学部第一内科

生体にとって免疫反応の場は、一義的には生体が外界

に接する上皮表面と考えられる。扁平上皮よりなる皮膚、分泌・呼吸上皮よりなる気管支・肺胞および分泌・吸収上皮よりなる消化管がそれに相当すると考えられる。

成人の消化管の表面積はテニスコート1面に相当し、この表面で抗原性をもつポリマーは消化され、抗原性の低いオリゴマーに分解されるけれども、その中のわずかなものは菌体の大きさのものも含めて、抗原性をもったままで粘膜内に侵入することが知られている。そして粘膜内でマクロファージ、リンパ球を含む白血球によって処理されえなかった抗原はリンパ管内あるいは門脈内いずれかに入ることは容易に想像される。

したがって、消化管を通じての抗原処理のメカニズムは、それが粘膜局所でどのように処理され、門脈に入ったものは肝で、リンパ管に入ったものが腸管膜リンパ節でどのようにプロセスされるか知ることによって明らかとなるであろう。本シンポジウムでは、演者らの知見を加えて、その点について概説したい。

1. 肝は局所免疫および全身性免疫応答が生じないように機能している：門脈内の不溶性抗原は肝内のマクロファージである星状細胞によって捕捉される。その活性は脾のマクロファージのそれより高い。可溶性抗原は星状細胞と肝細胞とによって処理される。また、肝が全身性の免疫応答を阻止している事実としては、門脈・大循環シャントの生じる肝疾患では腸内細菌に対する血中抗体価が上昇するけれども、粘膜からの抗原の侵入を許す潰瘍性大腸炎では、肝が正常であればそのような現象はみられない。また、門脈内で生じた免疫複合体は肝によって処理され、抗体産生の活性化が阻止されている。

2. 粘膜局所での免疫応答にはホーミングが重要：粘膜内に侵入した抗原はマクロファージなどに処理され、パイエル板のTおよびBの前駆細胞を活性化する。活性化されたこれらリンパ球は腸管膜リンパ節→胸管→全身から消化管粘膜に帰ってくる。これをホーミングと呼んでいる。このホーミングは、リンパ球表面のアクセターとリンパ組織に血液を供給する血管の高内皮細胞性細静脈の内皮細胞のリセプターが一致することによって保証されている。すなわち、このアクセターとリセプターには臓器特異性があるものと考えられている。

3. 局所免疫と全身性免疫：消化管内には抗体が証明されるけれども、末梢血中には抗体が検出されないことがある。すなわち、局所での免疫応答は表現されているが、全身性の免疫応答が表現されていないのである。この現象は、局所免疫のみが成立しているのか、あるいは全身性免疫も成立しているが、全身性免疫は抑制され、局所免疫は抑制されていないかのいずれかであろう。局

所免疫のみの応答はリンパ球のホーミングによって保証されているし、食餌抗原に対する免疫応答は局所でもサブレッサーTによって抑制を受けていることが知られている。

局所免疫のうち液性のそれは、J鎖で結合されたIgAの2量体に分泌因子(SC)が結合した分泌型IgAが担っているが、これは消化管内腔、唾液、涙液、胆汁に証明される。

4. パイエル板：B細胞が多く、パイエル板へのリンパ球のホーミングも高内皮細胞性細静脈の内皮細胞表面の臓器特異リセプターによって規定されている。短時間のホーミングではヘルパーTの方がサブレッサーTより多い。抗原刺激によってIgMをもったリンパ球がIgAをもつ細胞へ分化することも知られている。ヒツジ赤血球でマウスを非経口的にプライミングしたのちでは、パイエル板での抗体産生は、助長または抑制効果が現われる。これはサブレッサーTが仲介しており、これによって、免疫応答あるいは寛容として表現される。

5. 局所免疫でもサブレッサーは重要：食餌性蛋白抗原に対する腸管の細胞仲介性免疫の誘導には腸管に関連性のあるサブレッサー系の抑制が必要であり、サブレッサーが正常に作動することによって食餌性抗原によるアレルギーが抑制されている。

6. 経口抗原による免疫：一般的に抗原が少量であれば、局所免疫のみが成立し、全身性免疫は成立しない。全身性免疫が成立するのは、大量の抗原を投与するか、少量を頻回投与することによってである。また、*E. coli*のエンテロトキシンは、非経口投与のち経口投与すると分泌型IgAの分泌が増加することが知られている。

7. M細胞について：パイエル板を覆うリンパ上皮のM細胞は微生物を接着するが、これは免疫防御反応とは関連性がないと考えられている。また、M細胞は抗原提示細胞と接着していることもある。

8. 非特異的感染防御：腸管内細菌感染でパイエル板のマクロファージが増加し、二次感染を阻止する。細菌感染によって細胞壁共通構造(1→3グルカンなど)に対してIgA抗体が出現する。

9. 寄生虫の除去：粘液の分泌が増加し、IgG抗体の産生と分泌が増加する。

10. 免疫不全におけるマクロファージ：無IgA血症および無IgG血症を伴う免疫不全症では、反復する上気道炎が存在していても、小腸ランブリア症がみられないことがある。このような症例ではマクロファージがその除去に関与することが示唆されている。

おわりに：消化管における局所免疫は免疫学の中でも原始的なものと考えられる。近年、リンパ球のホーミン

グ, IgM bearing cell から IgA bearing cell への分化, バイエル板でのサブプレッサー T 細胞の局所免疫での役割などが明らかになりつつある。

臨床 1 内科領域における腸管感染症

天野 富 貴 子

名古屋市立東市民病院

腸管感染症の病因として, 細菌, ウイルス, 原虫, 寄生虫などがあげられる。この内細菌による腸炎は臨床の場で最も多く遭遇する。今回は法定伝染病を除く, この細菌による腸管感染症について述べる。

最近では赤痢菌をはじめとする法定伝染病は激減したが, これに代って新しい各種の細菌が腸管感染症の起原菌として登場するようになった。

1. 起原菌の種類

久しく腸管感染症の起原菌の主流を占めたものは, *Salmonella*, *Vibrio parahaemolyticus*, enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) であり, また, 更に *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, 時に *Bacillus cereus* であった。しかし数年前から *Campylobacter jejuni/coli* [*C. jejuni/coli*], *Yersinia enterocolitica*, enterotoxigenic *Escherichia coli* などの新しい起原菌による下痢症があいついで現われた。なかんづく *C. jejuni/coli* による腸炎は急激に広がり, 細菌性腸炎の起原菌の首位を示す勢いである。更にこれらとともに全く目新しい下痢症の起原菌が認識された。これらの菌による疾病の集団発生について行政対応が迫られ, 1982年3月に厚生省環境衛生局通達によって, *C. jejuni/coli* を含む下記の8菌種が新たに食中毒の原因菌として加えられた。

- ① *Vibrio cholerae* non-01
- ② *Vibrio minicus*
- ③ *Campylobacter jejuni/coli*
- ④ *Yersinia enterocolitica*
- ⑤ *Aeromonas hydrophila*
- ⑥ *Aeromonas sobria*
- ⑦ *Plesiomonas shigelloides*
- ⑧ *Vibrio fluvialis*

2. 分離菌と診断

Salmonella, *Vibrio parahaemolyticus*, EPEC, *C. jejuni/coli* などの分離はそのままその菌種による腸炎とみなされる。しかしこれ以外の大部分の菌種については集団発生の食中毒患者などから高率に分離された場合を除き, 特に散发下痢症の場合には起原菌と決定するには慎重を要する。例えば前記の菌以外の *Pseudomonas*,

Citrobacter, *Enterobacter*, *Serratia* など下痢症の起原菌となり得るが, 直ちに起原菌と決めることはできない。

3. 病原菌検出頻度 (感染性腸炎研究会資料)

14 伝染病院に入院した患者の 1981~1984 年の全国統計では, 赤痢菌を除き下痢症患者の分離菌頻度は *Salmonella* が最も多く年間 160 例以上分離されている。次いで *C. jejuni/coli* が *Salmonella* に匹敵して 150~170 例分離されている。次に *Vibrio parahaemolyticus*, EPEC の順となっている。ちなみに *Klebsiella oxytoca* が本研究会に計上されているのは, 純血便を培養した場合, 本菌が純培養時に検出されることが多いためである。この菌は主に penicillin 系広域抗生物質の投与後に誘起されることの多い出血性腸炎である。偽膜性腸炎と明らかに臨床像ならびに大腸内視鏡像を異にするためにおそらく別の機序によるものと考えられている。本菌の腸管病原性は明らかにされていないために病原性とはみなしていない。

4. 細菌性食中毒の発生機序と要点

Salmonella, *Yersinia*, *C. jejuni/coli*, そして一部の EPEC などは大腸の粘膜上皮細胞内に侵入増殖して潰瘍を形成し, 臨床的に発熱や血便がみられる。

enterotoxigenic *Escherichia coli* では小腸内で増殖の際に enterotoxin を産生して水様下痢便を起こす。発熱や血便のみみられることは少ない。

Staphylococcus aureus は食品内で増殖中に産生された enterotoxin の摂取により水様便を呈し, 発熱はあまりみられない。

以上の発生機序を考え合わせて, 私共は摂取食品, 潜伏期間, 症状 (例えば, 嘔吐が先行して下痢便の発来とか, 発熱の有無) などを考慮して大体の起原菌の検討はつけている。しかし確定診断はあくまでも便の細菌学的検査をまたなければならない。

5. 腸管感染症の症状 (同研究会資料)

Salmonella, *C. jejuni/coli* による腸炎の主要症状はいずれをみても重篤であり, 特に血便の頻度は非常に高くみられている。

6. 病原菌別の年齢分布 (同研究会資料)

1984 年の病原菌別の年齢分布は, *Salmonella* では 0~4 歳の幼児期に最も多く, *C. jejuni/coli* では幼児期と成年層に多く, 成人にも増加がみられている。

7. 病原菌の個々の薬剤に対する耐性頻度 (同研究会資料)

Salmonella では EM・LCM に 70% 以上の耐性であり, *Vibrio parahaemolyticus* では ABPC, AMPc, EM, LCM などに 70~100% と高度耐性である。賦

penicillin においては最初から高度耐性である。EPEC では LCM に 100% 耐性であり、*C. jejuni/coli* では CEZ に 96.5%, CL に 56.5% の耐性頻度である。

8. 腸管感染症の治療

腸管感染症では一般に自然治癒傾向が強いので輸液、食事療法などの一般管理で治癒する場合がある。しかし発熱、血便、菌血症などの重症の場合は抗菌剤を投与して治療を行なう。

Salmonella では AMPC, ST, PPA, FOM などのうち感受性を示す薬剤を選んで1日 2.0g を7日間の投薬を行なう。また保菌者では調理士、給食作業員、保母、看護婦等の場合、社会的立場から除菌が行なわれている。

Vibrio parahaemolyticus ではほとんど対症療法で治癒する。重症例では PPA, NA などを1日 2.0g 5日間投与する。また TC, MINO なども使用する。

C. jejuni/coli は EM が第一選択剤として用いられ、この他に FOM, PPA, KM なども用いられる。

以上簡単に治療法を述べたが、細菌性腸炎では病初の細菌培養の成績が得られてから抗菌剤を選択すべきであるが、症状の激しい場合では先に述べたように摂取食品、潜伏期間、症状などを考え合わせ、起因菌を考慮して投薬を行なうのもやむを得ないと思う。

(1) 新しい合成抗菌剤の評価

青木 隆一

大阪市立桃山病院

抗生物質に代わる化学療法剤として新しい合成抗菌剤、いわゆる new quinolones が注目され、各種感染症に対する臨床評価が定まりつつある。これら新合成抗菌剤のうち、図(次ページ)に示した Ofloxacin(DL-8280), Enoxacin(AT-2260), Norfloxacin(AM-715), Ciprofloxacin(BAY o 9867)の4剤について腸管感染症に対する有用性を検討する研究が専門家の全国的組織である「感染性腸炎研究会」を母体に行なわれている。

前二者については open study ならびに二重盲検試験をとともに終了し、腸管感染症に適應する薬剤として市販に至っている。後の二者 open study を終了して学会発表も行ない、現在二重盲検試験が進行中である。

(1) これら4剤とも下痢原性の病原細菌に幅広く、かつ極めて強い抗菌力が患者分離菌で証明された。

(2) 4剤の open study が終了した現在、その臨床評価(対排菌効果、対臨床症状効果、主治医による有用性、満足度)を並列してまとめた。薬効評価に耐える総例数は合計461例に達した。対排菌効果は *Shigella*,

Vibrio parahaemolyticus, enteropathogenic *E. coli* に対しては100%に近い効果を認め、再排菌もほとんど認めなかったが、*Salmonella* 属、*Campylobacter jejuni/coli* に対してはやや低い対排菌効果しか得られなかった。また *Plesiomonas*, *Aeromonas*, *Vibrio fluvialis* などの複数菌感染や単独感染にも極めて強い排菌阻止を示した。また、対臨床症状効果も100%に近く、主治医による有用性も極めて高く、*Salmonella* を除けば細菌性下痢に極めて有用な薬剤と判定された。

(3) 副作用発現率、臨床検査異常の出現頻度も他の抗生物質と大差なく、とくに頭部危惧された中枢神経系に対する副反応はみられず、不可逆的な異常をみなかった。

(4) 二重盲検試験が終了している Ofloxacin, Enoxacin の2剤は PPA に比べて排菌停止に至る期間を短縮する効果が明らかにされ、この傾向は赤痢菌感染で著明であった。

(5) 今後の課題として現在西欧を中心に行なわれている注射剤の clinical trial に対しては副反応の出現、経口投与との臨床評価の比較など、さらに慎重な検討が望まれている。

(2) 偽膜性腸炎の1例

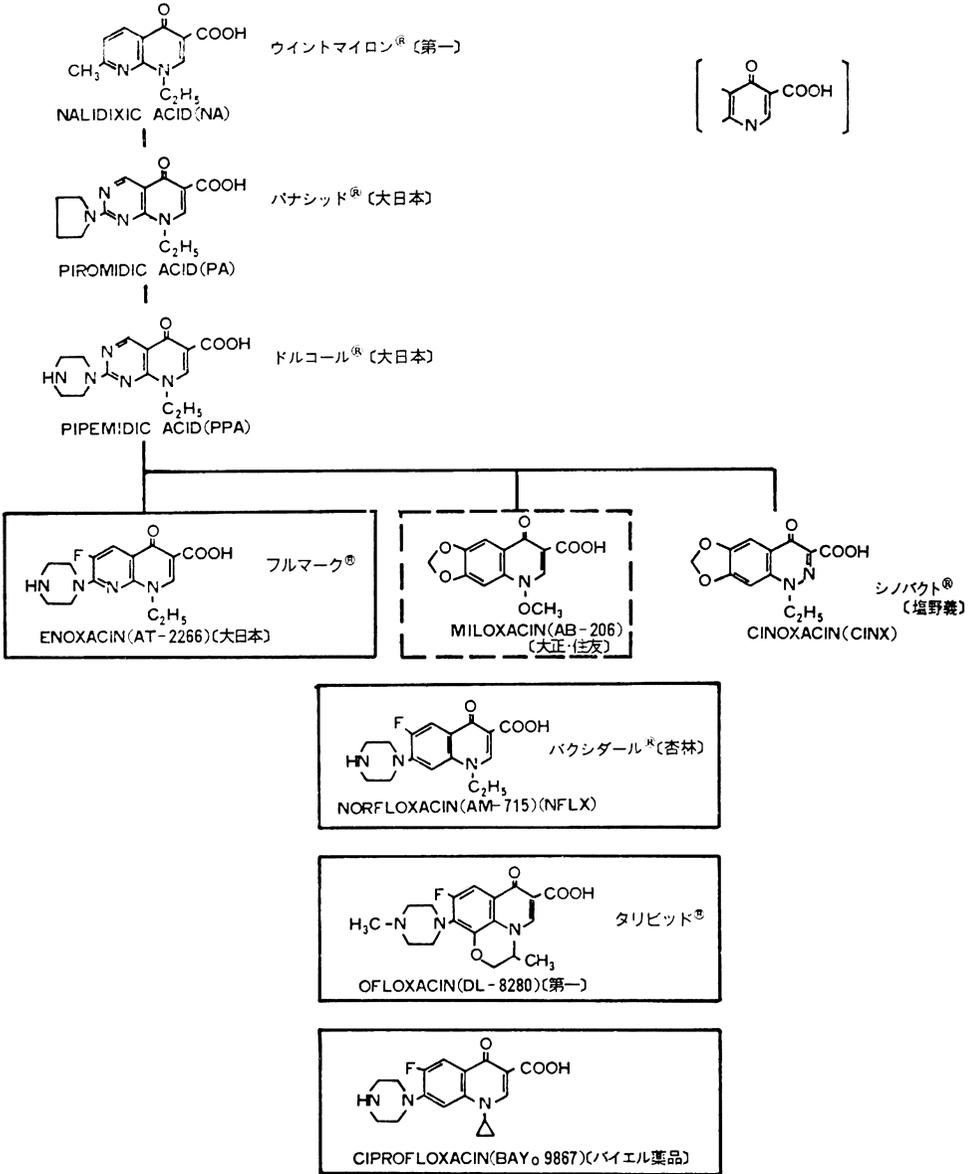
鈴木 幹三

名古屋市厚生院内科

抗生物質投与中止後に発症し、Vancomycin(VCM)の経口投与により軽快した偽膜性腸炎の1例を報告した。

症例：78歳、女性。主訴：粘血便。現病歴：脳梗塞後遺症のため寝たきりで、経管栄養中であつたところ、昭和58年9月15日心不全および肺炎となり、Cefazolin(CEZ)4g/日16日間、Cefoperazone(CPZ)3g/日3日間、Ticarcillin(TIPC)10g/日12日間使用、上記軽快し10月17日より抗生物質を中止した。10月26日より発熱が出現し、10月30日より1日3~4回の粘血便をきたした。検査成績では白血球数16,800/mm³, K 3.4 mEq/l, BUN 48 mg/dl であつた。10月31日大腸内視鏡検査および便培養を施行した。直腸粘膜は全体に浮腫状、易出血性で、黄白色の偽膜様小隆起が散在し、部分的に点状出血斑がみられ、内視鏡的に偽膜性腸炎と診断した。便好気培養では *E. faecalis* (少数), *E. coli* (卅), *P. mirabilis* (少数) が検出され、嫌気培養では *Clostridium difficile* が 10⁸ 個/g 以上検出され、ラテックスイムノアッセイ法により *C. difficile* 毒素も証明された。治療は11月1日よりVCM 1.5g/日の経口投与を開始、投与2日目には粘血便は減少し、解熱傾向がみ

ピリドンカルボン酸系薬剤



ウイントマイロン® (第一)

パナシッド® (大日本)

ドルコール® (大日本)

フルマーク®

シノバクト®
(塩野義)

バクシダール® (杏林)

タリビッド®

られ、8日間の使用により粘血便は消失、大腸内視鏡所見も軽快した。分離された *C. difficile* に対する各種抗菌剤の MIC は、本例に使用された CEZ 25 µg/ml, CPZ 50 µg/ml, TIPC 12.5 µg/ml といずれも感受性が低く、治療に用いた VCM の MIC は 3.13 µg/ml であり、その他 Rifampicin ≤ 0.2 µg/ml, Metronidazole, Tetracycline 各 0.39 µg/ml と感受性が良好であった。

偽膜性腸炎は抗生剤投与中に発症することが多いが、本症例では抗生剤投与中止 14 日後に発症した。長期間の抗生剤治療により腸内細菌叢の変動をきたし、菌側および宿主側の状況により本症が遅延して発症したと推察された。

偽膜性腸炎の治療は、1) VCM または Metronidazole, 2) Cholestylamine, 3) 乳酸菌製剤, 4) 副腎皮質ホルモン剤, 5) 血漿第 XIII 因子製剤などの投与が行なわれている。諸家の報告より、VCM の経口投与が最も有効と考えられるが、VCM 治療後に再発した症例の報告もみられ、十分な経過観察が必要である。

臨床 2 小児科領域における主な腸管感染症

富 永 薫

久留米大学医学部小児科

小児の下痢症はかぜ症候群に次いで多い疾患で、近年細菌性下痢症の起炎菌に *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) の占める割合が高くなり、治療面で従来の抗菌剤療法とは異なった変化がみられている。

そこで、ウイルスおよび法定伝染病を除く、細菌性下痢症について治療の現状と抗菌剤療法、再排菌、耐性菌の問題などについて検討する目的で、起炎菌別に抗菌剤の使用の有無と有熱日数、下痢持続日数、重症度、除菌までの日数および再排率の関係や検出菌の薬剤感受性などの検討成績を中心に述べるが、一方小児および成人の細菌性赤痢、サルモネラ胃腸炎に抗菌剤を投与した場合の糞便内細菌叢の経時的変化についても述べる。

方法は 1985 年 6 月から 10 月までの 5 か月間に当大学病院と市中の総合病院および開業医の小児科に下痢を主訴として来院した 0 歳から 15 歳までの小児を対象とし、糞便はすべて綿棒で採取、Cary-Blair 培地で輸送し、糞便の細菌学的検査を行なった。なお綿棒を使用したため、増菌培養は実施していない。

年齢は 25 生日から 14 歳で、1～5 歳が 57% と最も多く、次いで 1 歳未満 23% で、起炎菌別年齢構成には差がなかった。男女比は 3:2 で男児が多かった。

5 か月間の総起炎菌分離症例数は *C. jejuni* 57 例、

C. coli 1 例 計 58 例 12.8% で、その内 *C. jejuni* と *C. coli* 群 *Salmonella* の混合感染が 1 例あった。月別症例数は 6, 7, 10 月は 12～26 例であるが、8, 9 月はそれぞれ 1, 5 例と非常に分離例数が少ないのは、原因の一つとして、各病院より封筒で郵送しているために、Cary-Blair 培地が外気温で高温になった可能性がある。*Salmonella* sp. 17 例 3.8%, 各月 1～7 例検出され、*V. parahaemolyticus* は 3 例であるが、7～9 月に各 1 例、菌陰性は 373 例 82.7% であった。

臨床症状では、発熱は *Campylobacter*, *Salmonella*, *V. parahaemolyticus*, 菌陰性例の各々 67, 100, 2/3, 48%, 下痢は全例で、血便は各々 43, 77, 0, 28%, 腹痛は 2 歳未満を除いて、各々 57, 100, 3/3, 58%, 嘔吐は各々 7, 35, 3/3, 17%, 咳嗽は各々 16, 6, 0/3, 18% で、*Salmonella* の症例に臨床症状が強くみられた。滝上の赤痢症状の分類による重症度は、433 例 96% が軽症で、重症例はなかった。

1 日の最高体温では 37.4°C 以下が各々 33, 0, 1/3, 52%, 39.1°C 以上は各々 5, 35, 0, 9% で *Salmonella* に高熱が多く、37.5°C 以上の発熱のあった 238 例の発熱期間は 5 日以内が各々 77, 59, 2/2, 72%, 6～10 日は各々 5, 35, 0, 6% で、同様に *Salmonella* に発熱期間が長くみられた。

1 日最高下痢回数では、4 回以下は各々 34, 6, 0/3, 51%, 5～10 回は各々 57, 41, 3/3, 41%, 11～20 回は各々 7, 47, 0/3, 7% で *Salmonella* に下痢回数が多くみられた。下痢期間は 5 日以内が各々 38, 13, 2/3, 64%, 6～10 日は各々 46, 44, 1/3, 18%, 11 日以上は各々 16, 44, 0/3, 18% で、*Salmonella* に下痢期間が長くみられた。

便性は水様が各々 64, 77, 2/3, 53%, 泥状は各々 26, 18, 1/3, 35%, 軟便は各々 11, 6, 0/3, 12%, 病的便産物は *Campylobacter* は粘血便が一番多く、次いで粘液単独、血液単独の順で、*Salmonella* は粘血便が一番多く、次いで血液単独、粘液単独で、粘膿血便が 1 例みられた。*V. parahaemolyticus* は粘液単独が 2 例、菌陰性は粘血便と粘液単独が同数で多く、次いで血液単独で、粘膿血便が 1 例みられた。

Campylobacter 腸炎の経過の明確で、10 日以上経過をみた抗菌剤使用例 16 例と非使用例 8 例とで、主要症状、菌消失日および病日を比較すると、発熱、腹痛、下痢に対しては抗菌剤使用例の方が平均 1～2 日短縮しているが、有意差はなく、菌消失日は逆に非使用例が平均 1.7 日短縮されているが、有意差はなかった。菌消失病日は両者とも平均 9.5 病日であった。

Salmonella 胃腸炎に対しては抗菌剤非使用例が少なく、臨床症状の比較はできなかったが、抗菌剤の細菌学

的効果を今回の症例と過去9年間の症例を加えた64症例でみると、抗菌剤使用例では消失が44%、再排菌は26%、持続排菌が18%で、非使用例はわずかに2例であるが、全例消失している。

分離菌の薬剤感受性を化学療法学会標準法、およびFOM-MIC測定小委員会に従って、15薬剤(ABPC, AMPC, CEX, CCL, EM, MDM, LCM, GM, KM, FOM, TC, MINO, NA, PA, PPA)について測定した。接種菌量は*C. jejuni*で 10^8 CFU/ml、他の菌は 10^9 CFU/mlで、*C. jejuni*25株ではMICのピーク値はGM, EM, MDM, KM, NA, PA, FOM, AMPCの順によく、CCLは $12.5\mu\text{g/ml}$ 、CEX $100\mu\text{g/ml}$ 以上で、EMで1株 $12.5\mu\text{g/ml}$ がみられた。今回分離の*Salmonella* sp. 17株に教室保存の12株を加えた29株のMICのピーク値はGM, CCL, AMPC, ABPC, FOM, PPAの順によかった。*V. parahaemolyticus*4株はFOM, GM, MINO, NA, KMの順によかった。

来院前後の抗菌剤の使用状況を延べ例数でみると、*Campylobacter* sp. 58例では、来院前未使用は83%で、使用例ではCEX, CCL, EMが使用され、来院後の未使用例は38%で、使用例ではEM, FOM, KM, CCLなどが選択されている。*Salmonella* sp. 17例では来院前未使用例は24%で、使用例ではKM, FOMが多く選択されている。*V. parahaemolyticus*3例では、3例とも来院前未使用で、来院後1例未使用、2例FOMが投与されている。菌陰性例では来院前の抗菌剤未使用例は83%で、他の例に比して、来院前の抗菌剤使用例が多いとはいえなかった。

次に*S. sonnei*による細菌性赤痢の病後保菌者の1歳9か月男児にKM 50mg/kg 、5日間投与した例と、同様の4歳男児にNA 59mg/kg 、5日間投与後に再排した例にFOM 194mg/kg 、5日間投与により消菌した例、*S. typhimurium*による10歳6か月女児にFOM 97mg/kg 、14日間投与により消菌した例と2歳1か月女児にFOM 208mg/kg 、14日間投与後7日で再排した例の糞便内細菌叢の経時的变化について述べ、成人例では45歳男性の*S. sonnei*による細菌性赤痢にPPA 2g/日 、5日間投与により消菌した例と56歳男性の*S. typhimurium*による胃腸炎にPA 2g/日 、5日間投与でも消菌しない持続排菌例の糞便内細菌叢の経時的变化について述べた。

(1) サルモネラ感染症

高島 俊夫

大阪医科大学小児科

サルモネラ下痢症には、従来より除菌を目的とした抗生物質の使用には否定的な意見も多い。サルモネラ感染症は本来細胞依存性疾患であり、菌と食細胞の関係、さらにサルモネラ菌自体および他の腸内細菌叢で産生される β -lactamaseと抗生物質感受性との関係は除菌効果に影響を与えることは大きいと考える。

我々はすでに、これらの問題を明らかにするために、食細胞として好中球を用い、種々の抗生物質の好中球に対する影響を検討し、好中球内のサルモネラ菌にFosfomycin (FOM)が有利に作用し、殺菌効果を増強することを明らかにしている。今回は、これらの事実に基づき、臨床的な面より除菌効果の検討、これら治療と糞便中の β -lactamaseとの関係について調べた。

他の抗生物質使用後にFosfomycinを使用した場合、除菌率は69%とFosfomycinを使用していない場合の48%に比べ高かった。とくに β -lactamaseに安定な、第3世代のセフェム剤に引き続きFosfomycinを使用した場合は9例中9例と100%の除菌率を示した。

過去9年間教室で分離されたサルモネラ菌の β -lactamase産生菌は1977年~1982年まで20%台であったが、1983年~1985年は51.6%と増加した。各種抗生物質感受性と β -lactamase産生菌との関係をみると、ABPC $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は27株中23株(85%)に β -lactamase産生がみられた。一方、 β -lactamase安定性が強化された。第2世代以後のCefmetazole, Latamoxef, Ceftizoximeなどでは β -lactamase産生菌でも低いMICを示した。

以上のことより、使用抗生物質が糞便中で β -lactamaseにより不活化されることが想定でき、糞便上清中の β -lactamase産生と、菌株自体の β -lactamase産生についてみると、51例の糞便中 β -lactamaseを産生するものが27例(53%)にみられ、その27例中サルモネラ以外の腸内細菌による β -lactamase産生は、サルモネラ自体が β -lactamaseを産生せず、糞便上清中に β -lactamaseを認める14例(51.9%)であった。