

第 35 回日本感染症学会東日本地方会総会

第 33 回日本化学療法学会東日本支部総会

共 催

期日：昭和 61 年 9 月 12～13 日

会場：秋田市文化会館

会長：秋田大学医学部教授 須藤恒久（日本感染症学会）

秋田大学医学部教授 土田正義（日本化学療法学会）

招 請 講 演

化学療法の黎明期

Ⅱ. 癌 の 部

市 川 篤 二

東京大学名誉教授

国立病院医療センター名誉院長

本講演は昨年（1985 年）の本会での同一演題“Ⅰ. 感染症の部”につづくものである。昨年の講演の準備中に私は、次のようなことを考えた。“エールリッヒは免疫学や血清療法の研究でノーベル賞を与えられた学者であると共に、感染症化学療法の開祖であり、また、広く世界の医学研究室にエールリッヒ癌を残し、後世の癌研究のために大きな貢献をしている。これ程の学者が、癌の化学療法について業績を残しておられない筈はない”と。これが今回上記の演題で講演することを、土田会長から許される動機であった。

感染症の治療に、血清療法だけでは不十分であるから、化学療法では是を補わねばならないことに気付いたエールリッヒであったが、時の皇帝の癌治療の中心となるよう国家の要請を受けたために、感染症の化学療法研究のスタートが遅れたことは明らかである。

また、エールリッヒやその門下で、エールリッヒ癌について免疫療法を研究したこと、エールリッヒの流れを汲む研究者が動物実験で癌の化学療法を研究したことも明らかであるが、エールリッヒ自身はどうであったのだろうか？

実験腫瘍学の領域の大きさに辟易しながら、読んだ文献の整理から、会員諸氏の役に立つような結果がでるかどうかが？

イペリットの傷害作用にヒントを得た、ナイトロジェンマスタードの研究あたりを黎明期とする多くの人の考え方に、落着くことになるのではあるまいか？（1986. 6.16）。

特 別 講 演 (Ⅰ)

サイトカインによる癌免疫療法

漆 崎 一 朗

札幌医科大学内科学第四講座

(はじめに)

最近の biotechnology の進歩はめざましいものがあり、とりわけ遺伝子工学の手法を用いて細胞性免疫に働く effector 細胞の産生する各種 cytokine の精製、量産が可能となってきた。リンパ球の産生する活性物質を lymphokine, マクロファージ, モノサイトの産生するものは monokine と呼称され、両者あわせて cytokine と呼ぶのである。これら cytokine は effector 細胞相互間に働く調節性 cytokine と直接的な抗腫瘍性効果を有する作用性 cytokine に分けられ、前者には interleukin 2 (IL-2) および interferon (IFN) が、後者には腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor (TNF) および IFN がある。癌治療の分野において、これらの cytokine を用いた免疫学的監視機構の強化や、直接的な抗腫瘍性を狙う試みが新しい癌の免疫療法として登場してきた。本講演においてはヒト癌を対照として、ヒト recombinant IL-2 を用いた養子免疫療法とヒト recombinant TNF による治療につき報告した。

[Ⅰ] Interleukin 2 (IL-2) と Lymphokine-activated killer (LAK)

IL-2 は 1976 年 MORGAN らによって PHA で刺激したヒト末梢血リンパ球の培養上清中に、T リンパ球を特異的に増殖させる因子として見出された lymphokine の一種であり、当初 T 細胞増殖因子 (TCGF) と呼ばれたが 1979 年 IL-2 と改名されたものである¹⁾。

1. 癌患者末梢血リンパ球の IL-2 産生能

IL-2 は CTL, NK, LAK などの細胞の増殖、および分化に必須の因子であり、これらの細胞を介して免疫反応の調節に働いている。したがって、悪性腫瘍などにお

ける免疫調節機能の改善に重要な役割を果たすものといえる。各種進行癌の末梢リンパ球について IL-2 産生能を IL-2 依存細胞であるマウス CTLL 細胞を用いて microassay により測定した。健康人 22 名、胃癌 11 名、食道癌 2 名、肺癌 4 名、大腸癌 3 名の合計 41 名について末梢リンパ球の IL-2 産生能を測定したところ、SI 値は健康人 60.55 ± 29.55 に対し、胃癌で 10.96 ± 3.05、食道癌 5.40、肺癌 6.0 ± 2.45、大腸癌 10.05 ± 2.49 と癌患者では原発巣に関係なく有意の低下を示した⁴⁾。

2. ヒト recombinant IL-2 による治療

癌患者で IL-2 活性が低下しており、末梢リンパ球の IL-2 産生能も低値であることは、当然免疫監視機構の低下につながる。したがって癌患者に IL-2 を補充する方法が新しい免疫療法として登場してきた⁴⁾。現在わが国では 2 種類のヒト recombinant IL-2 が phase study に入っている。TGP-3 (武田) は TPA および Con A で刺激したヒト末梢リンパ球から IL-2 をコードする mRNA を採取し、S-6820 (塩野義) は Ferrara らによって PHA または TPA で刺激したヒト脾細胞から得た mRNA をいづれも出発原料として遺伝子組み換え操作を用いて大腸菌で発現させることにより、産生されたヒト recombinant IL-2 である。糖鎖のないことを除いては物理化学的ならびに生物学的性状は天然型 IL-2 にほぼ一致している。TGP-3 は 133 個のアミノ酸残基から、S-6820 は 134 個からなる蛋白質である。

ヒト recombinant IL-2 を単独に用いた phase study が国内・外で実施されてきたが必ずしも良い成績が得られていない。その理由として、IL-2 の血中 clearance が早く、half life は 5 ~ 7 分と報ぜられている⁹⁾。われわれの結果では IL-2 投与後に LAK 活性が誘導される症例をみている。

3. Lymphokine-activated killer (LAK)

NK 細胞以外の非特異的 killer 細胞として、non-NK 細胞群に属する PHA-activated killer (PAK), allo 抗原で刺激、誘導される alloantigen-activated killer (AAK), および IL-2 のみで誘導される lymphokine-activated killer (LAK) などが明らかにされ、全体として anomalous-killer cells と総称されているものが、ヒト癌の抗腫瘍免疫に主役を演ずるものとして注目されてきている⁹⁾。LAK 活性は末梢血の単核球 1×10^6 個/ml に IL-2 を隔日に 1 U/ml 添加、6 日間培養し、培養液の生細胞を effector 細胞として、NK 細胞に感受性のない Daudi 細胞を標的として E:T=40:1 で細胞障害活性を測定した。こうして IL-2 で誘導された LAK 細胞は percoll 不連続密度勾配法と細胞表面マーカーの検索から低比重領域に NK 細胞と異なる分画に証明さ

れ、OKT 3, 4, 8, 9 および OKI₁、陽性の細胞であった。得られた LAK 細胞の細胞障害活性は K 563, U 937, Daudi, HMV, KATO III, HGC 25, RPMI 4788, M 7609, PC 10, KYM などの継代腫瘍細胞に対し 47.5 ~ 85.0% のスペクトルムの広い細胞障害性を示すとともに、ヒト癌患者胸、腹水から得た新鮮腫瘍細胞に対しても 10.5 ~ 58.3% の細胞障害性を示した。

4. LAK 細胞の adoptive immunotherapy 養子免疫療法¹⁰⁾

Cytopheresis には Haemonetics 30 S モデルを用い、約 150 分間、1,900 ml の血液処理を行なった。分離した白血球分画をさらに Ficoll-Isopaque 比重遠心法にて分離リンパ球を得た。分離リンパ球は RPMI 1640 培養液で洗浄後、2% ~ 10% ヒト AB 血清加同培養液にて $1 \sim 2 \times 10^6$ 個/ml に調整し、rIL-2 を 2 単位/ml の濃度で隔日に添加し、大量培養器にて 4 ~ 10 日間培養した。投与 48 時間前に培養液の一部を採取、細菌、真菌およびマイコプラズマ否定試験を行ない、無菌状態を確認した上で LAK 細胞を回収、生理食塩水で 3 回洗浄後、IL-2, 1,000 単位とともに点滴静注ないし局所投与した。LAK 数は 1 回あたり 1×10^8 個から 1×10^9 個以上を目安とし、Cytopheresis 3 回で 1 ケールの治療期間とした。以上の操作は病棟内に設けたヒト LAK 細胞専用のクリーンルームにて実施した。なお本療法の効果増強を目的として rIL-2 を 1,000 ~ 2,000 単位/日で連日点滴静注した。

副作用については 1 回投与量 1×10^8 個を目安とした 1st trial では全例に自覚的副作用を認めなかった。しかし 1 回投与量を 1×10^9 個以上を目安とした 2nd trial では発熱が認められ、また肺動脈酸素圧の低下を示すものがあつたが重篤なものではなかった。また臨床検査成績も異常を認めなかった。

臨床効果については計測可能病変を有する 8 例について、固型癌化学療法の直接効果判定基準によって判定すると不変であったが、AFP, CEA, CA 19-9 などの腫瘍マーカーの低下した例が 10 例中 4 例に、癌性胸膜、腹膜、心のうちでは 10 例中 8 例に胸、腹水の減少と腫瘍細胞の著減が認められ、2 例では腫瘍細胞の完全な消失が認められた。

進行癌患者に対しては放射線療法や化学療法が行なわれているが、副作用を生じそのために治療を中止する場合も少なくない。LAK 細胞を用いた養子免疫療法は副作用も少なく安全な治療法として全身状態の悪い進行癌に積極的に試みることができよう。ROSENBERG らは 1 回投与を 2.0×10^{10} 個まで増加させるとともに IL-2 の併用が抗腫瘍効果を高め得るとしている。今後 LAK 細胞

の体内動態の解析, LAK 細胞の投与量, 投与間隔, 投与経路の検討を加えるとともに疾患および病態を選択して実施すれば, 進行癌患者に対しても十分な効果が期待できる治療法ということができる。

[II] 腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor (TNF)

TNF は 1975 年 OLD ら¹⁾によってあらかじめ BCG, *Corynebacterium parvum* で感作したマウスに endotoxin を静脈内に投与し, そのマウス血漿は BALB/c マウスに Meth A 肉腫を皮下移植した移植腫瘍に出血壊死, 腫瘍縮小効果を示すことで発見された。われわれが TNF の産生機構を検討したところでは, ノードマウスの TNF 活性, 胸腺再構成ノードマウスの実験から, マクロファージが TNF を産生することは明らかであり, T 細胞自身は TNF を産生しないが, priming 期に T 細胞が macrophage activating factor(MAF) を放出してマクロファージの増殖を促進し, 結果的に TNF 活性を高めているといえた^{10,11)}。

1. ヒト recombinant TNF

PENNICA ら¹²⁾の米国 Genentech Inc. のグループはヒト前骨髄球性白血病から樹立した HL-60 株を 2 時間 PMA で処理し, 培養上清に高い TNF 活性を得, 精製 TNF から遺伝子組み換えの方法によりヒト recombinant TNF の作製を報じた。これに対し, わが国でも同時期に白井ら¹³⁾の旭化成グループによりヒト recombinant TNF (PAC-4D) の作製が報じられた。その物理化学的性状は分子量 45,000±5,000, 等電点 5.8±0.3 であり, SDS-PAGE で単一のバンドとして得られ, pH 5.9 で安定, 50°C, 30 分で安定, 70°C, 30 分で失活する。156 個のアミノ酸からなり, N 末端に methionine を欠いている。

2. 抗腫瘍性作用¹⁴⁾

1) *in vitro* の抗腫瘍効果

メチレンブルー uptake, ³H-thymidine uptake, 細胞数から検討した。27 種の樹立ヒト培養細胞株に対する r-TNF の *in vitro* の効果は 4 つに分類された。PC-10, BT-20, KYM-1, THP-1 は hypersensitive group で 15.3% を占め, highly sensitive group は SYM-1, KB, MCF-7, MKN-45, W-2, ME-180 と 23.1% であり, sensitive group は MKN-28, NB-1, GOTO, SK-LU-1, PC-8, KATO-1, SK-ES-1, U-2-OS, SK-CO-1 の 34.6%, non-sensitive group は HMV-1, HMV-2, SEX-1, SAOS-2, T-24, SK-UT-1, HELA, などの 26.9% を占めた。

次にヒト癌の胸, 腹水および手術, 生検により得られた癌細胞について検討したところ, % cytotoxicity に差はあるもののいずれにも何らかの細胞障害性作用を示し

た。白血病細胞についても障害作用がみられたが, 正常人の末梢血の細胞, 幼若リンパ球には影響がみられなかった。

2) *in vivo* の抗腫瘍効果

7 種のマウス腫瘍, Meth A, IMC, Colon 26, B-16, LL, MH-134, M 5076 を皮下移植したマウスの腫瘍内に rH-TNF を投与すると, 全例に腫瘍壊死と増殖抑制が認められ, Meth A, IMC, Colon 26, B-16 移植群で生存期間の延長と完全治療がみられた。次に同一移植マウスの静脈内に rH-TNF を投与したところ, 1,000 から 10,000 U/mouse の投与量で腫瘍壊死が認められ, 5 種に腫瘍増殖抑制がみられた。生存期間の延長と完全治療が 4 種の系で認められた。Colon 26 移植マウスで検討すると, rH-TNF の投与量と腫瘍重量, 生存期間, さらに完全治療率の間にいい関係が認められた。

3. TNF の作用機序¹⁵⁾

TNF の作用機序を明らかにするために KYM 細胞を用いて走査電顕により検討した。30 分の TNF の incubation により capping がみられ, 1 時間では microvilli の消失が明らかであり 3 時間後には KYM 細胞表面に無数の小孔が認められた。この結果は TNF の作用機序が何らかの receptor mediate であることを示唆した。そこで ¹²⁵I 標識 TNF を用いて TNF receptor assay を実施した。TNF に高感受性の L-M 細胞, これから抵抗性にした低感受性の L-R 細胞について検討したところ, TNF 感受性と TNF receptor 数とは相関した。さらに多くの樹立培養細胞株について TNF receptor 数と%細胞障害性作用との関係を検討したところ, TNF receptor 数と%細胞障害性とはよく相関した。しかし正常の diploid fibroblast や PHA 刺激リンパ球にも TNF receptor の増加がみられるが, 細胞障害性は明らかでなかった。したがって TNF の出現は TNF 作用の必要条件ではあるが充分な条件とはいえずということである。

TNF の作用として腫瘍の出血壊死が明らかである。TNF 投与後の腫瘍血管につき検討すると明らかに腫瘍血管の障害が認められ出血がみられた。腫瘍血管の内皮細胞は TNF に対して感受性があるのかもしれない。また TNF 投与マウス脾細胞のマクロファージは明らかに抗腫瘍性細胞障害作用の亢進を示した。すなわち TNF の抗腫瘍性作用には直接作用や間接作用など多くの作用機序が関与するものといえよう。

4. ヒト recombinant TNF の phase I study

現在のところ多施設による phase I study が実施されているが, 発熱は全例にみられ 38°C を超える発熱が約 60% の症例にみられたが, 投与当日ないし翌日には消

失した。発熱の程度はインダシン、ヴェノピリンなどの解熱剤の前投与により抑制された。悪寒、戦慄、全身倦怠感が認められ、消化器症状として、食欲不振、悪心嘔吐が認められたが、投与当日ないし翌日には消失した。白血球の増加および血小板数の減少が 7×10^3 U/m³ 以上の投与で認められたが、3日後には回復した。1例にDICを疑わせた症例を認めたが投与後7日目には回復した。GOT、GPTの上昇が 7×10^3 U/m³ 以上の投与で認められたが、投与後3～4日目に回復した。以上の副作用のうち用量相関性が認められたのは、発熱の程度、血圧の下降、白血球の増加、血小板数の減少、GOT・GPT値の上昇であった。

(むすび)

宿主由来の微量活性物質のなかに cytokine として免疫学的抗腫瘍性作用を発揮するものがあり、その生物学的生化学的性状も明らかになってきた。IL-2はCTLおよびLAK細胞の activator として、それらの細胞は adoptive immunotherapy として新しい癌免疫療法の中心となっている。またTNFはその直接的抗腫瘍性作用が明らかになだけに抗癌剤として期待されている。

文 献

- GILLIS, S., et al.: Biochemical and biological characterization of lymphocyte regulatory molecules. V. Identification of an interleukin 2-producing human leukemic T cell line. *J. Exp. Med.* 152: 1709-1719, 1980
- 高後 裕, 笹川 裕, 他: 消化器癌患者の interleukin 2産生能低下に関与する機構の解析。消化器と免疫 12: 23-26, 1984
- 漆崎一朗, 塚越 茂編: 癌とBRM, サイエンスホーラム社, 1984
- BINDON, C., et al.: Clearance rates and systemic effects of intravenously administered IL-2 containing preparation in human subjects. *Brit. J. Cancer* 47: 123-133, 1983
- GRIMM, E. A., et al.: Lymphokine-activated killer cell phenomenon. II. The precursor phenotype is serologically distinct from peripheral T lymphocytes, Memory CTL and NK cells. *J. Exp. Med.* 157: 884-897, 1983
- MAZUMDER, A., et al.: Characterization of the lysis of fresh human solid tumors by autologous lymphocytes activated *in vitro* with phytohemagglutinin. *J. Immunol.* 130: 958-964, 1983
- MULE, J. J. et al.: Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. *Science* 225: 1487-1489, 1984
- 高後 裕, 他: Cytopheresis を用いた adoptive immunotherapy の検討。臨床血液 27: 1242-

1246, 1986

- CARSWELL, E. Z., et al.: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72: 3666-3670, 1975
- MÄNNEL, D. N., et al.: Macrophages as a source of tumoricidal activity. *Infection and Immunity* 30: 523-530, 1980
- 漆崎一朗, 他: TNF の定義と産生機序。癌と化学療法 11: 1356-1368, 1984
- PENNICA, D., et al.: Human tumor necrosis factor: Precursor structure expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 312: 724-729, 1984
- SHIRAI, T., et al.: Cloning and expression in *Escherichia coli* of the gene for human tumor necrosis factor. *Nature* 312: 803-806, 1985
- 新津洋司郎, 他: TNF. 免疫と血液 6: 417-424, 1984
- 漆崎一朗: Tumor necrosis factor. 診断と治療 72: 301-305, 1984

特 別 講 演(II)

難治呼吸器感染の治療 —肺癌二次感染を中心に—

大泉 耕 太 郎

東北大学抗腫瘍病研究所内科

(はじめに)

化学療法との進歩に伴い感染症による死亡は激減した。呼吸器感染症もその例外ではなく、1965年から70年にかけては死因順位の6位まで低下した。しかし、若年層における著明な呼吸器感染症死の減少に比べ、高齢者層では僅かな減少に止まり、かつわが国における人口構成中に占める高齢者の比率の恒常的増加などにより、1975年からは再び4位に復帰している。そこで高齢者肺炎の当施設における実態を述べ、さらに難治感染症の一つである肺腫に併発する感染症に触れてみたい。

[I] 高齢者呼吸器感染症

1. 死亡率および難治化・重症化因子

当科における呼吸器感染症(肺腫併発を除く)の全年齢層を通じての死亡率は7.4%である。年齢別にみると、59歳以下では5%未満であるが、年齢が増すごとに上昇し、80歳以上では12%にも達する。しかし、これらの数値も、高齢者診療専門施設における死亡率30%に比べかなり低く、対象患者の質的差異が窺われる。60歳以上の患者についてみると、慢性呼吸器疾患などを有する者の頻度が高くまた糖尿病、心不全などの合併症の保有率も高い。死亡例は基礎疾患・合併症を有する群に限られ、この群での死亡率は11.4%であった。呼

吸換能と予後との関係を見ると肺活量低下群に死亡例が集中し、1秒率の大小と死亡との関連はむしろ低い。低酸素血症、とくにチアノーゼを呈している群で死亡例が多くみられる。逆に、炭酸ガス分圧が正常またはそれ以下の者にも死亡例がみられ、これらの者は過換気の状態にあったと考えられる。

2. 免疫応答の加齢による変化

免疫応答の加齢による変化については現在以下のようなことが指摘されている。すなわち、免疫担当細胞としての末梢血リンパ球の実数は60歳以上で有意に減少する。B細胞には有意の変化がないが、胸腺萎縮（胸腺ホルモン産生低下）に相応したT細胞の分化・成熟・分裂能の低下が認められる。また高齢者では特異抗原に対する免疫応答は低下する一方で、抗核抗体、リウマチ因子など自己抗原に対する抗体産生は上昇している。この現象は高齢者における非特異的ヘルパーT細胞の機能亢進とサブレッサーT細胞の機能低下など、免疫調節機構の乱れによるとされている。

各年齢層の健康人36名につきモノクローナル抗体OKTシリーズを用い、Tリンパ球サブセット像を観察した。その結果、加齢に伴うサブレッサーT8の減少とT4/T8比の上昇、T4の増加傾向を認めた。これらの変化は20から40歳代にかけて顕著であり、以後は緩慢となる。このようなT細胞サブセット百分率の加齢変化は表面マーカーと機能とは必ずしも一致しないこと、を考慮に入れても加齢に伴う免疫応答の変動の一端を示すものと考えられる。

3. 臨床症状および検査値における特異性

高齢者と若年者として宿主条件を仔細に検討すると、感染に対する反応性において、個体差を超えた著しい差異がみられる。

高齢者肺炎も、咳、膿性痰、発熱を三大症状としていえることに変わりはないが、高齢者では典型的症状を欠き、単に不定愁訴のみを呈する場合がまれならざる。さらに既存の呼吸器疾患に基づく症状のため新たに出現した感染症状がマスクされ、診断の遅れを招く危険を内蔵している。また生体反応の低下のため平熱に止まる例も多く、診断上注意を要する。高齢者肺炎では白血球数が正常域あるいはそれ以下に止まる例が、増多例を上回ること、CRPも陰性ないし弱陽性に止まる例が少なくないことなど、検査値の解釈に際しても同様の注意が必要である。

4. 起因菌の種類・頻度と選択すべき抗生物質

肺病併発感染を除く呼吸器感染症に限定した場合の分離菌構成の年次推移をみると、最近4年間では、嫌気性菌および緑膿菌、セラチア、エンテロバクターなどの弱

毒グラム陰性細菌の増加が目立つ。

当施設における高齢者呼吸器感染症は市中感染を主とする者であり、難治性はそれほど高いとはいえない。したがってセフエム剤を中心とした化学療法剤による化学療法剤に対する反応性は比較的良好であり、むしろその予後を決定的にするのは基礎疾患・合併症に対する対応の巧拙であるといえる。

【II】肺病に併発する呼吸器感染症

1. 肺病に併発する感染症の特殊性

肺病は急速に進展する予後不良の悪性疾患であり、経過中に高率に感染症を併発し、また終末感染の形で感染が直接死因となることが多い。感染合併率はstage I～IIIで50～60%、IVでは70%に及ぶ。肺病に特異的な局所要因として気管閉塞があり、閉塞部位から末梢にかけてはドレナージ不良となり、感染防御機構が破綻する。同時に肺スキャンの結果から明瞭であるごとく、局所での血流分布が減少ないし欠損し、抗菌薬の感染巣への到達が著しく不良となる。そのため化学療法の効果は劣悪となる。

原発性肺病患者に併発する感染症は、その発症時期（入院時またはその直後および入院経過中の感染、および終末感染）により、発症様式、経過、転帰などの上で大きな差異がある。いずれの時期においても、その誘因としては気管支閉塞が最も重要であり頻度も高い。これに対し、入院経過中の感染では積極的な治療の施行を反映して病原性要因が大きな比重を占める。終末感染では意識レベルの低下なども誘因の一部をなすようになる。入院経過中あるいは終末感染として発症してくるのには腫瘍存在部位以外の肺野における肺炎や、尿路感染症、敗血症などがあり、全身性抵抗性の減弱を示す。

2. 併発感染症の肺病患者の予後に及ぼす影響

併発感染症が肺病患者の予後に重大な影響を及ぼす。原発性肺病患者を感染合併と非合併に分けた場合、入院後12か月の時点における生存率はそれぞれ13%および29%であり、この差は推計学的に有意（ $P < 0.05$ ）であった。肺病治療成績の評価可能な125例を感染併発群と非併発群とに分け、有効率を比較すると併発群での有効達成率は非併発群の1/2以下と有意（ $P < 0.05$ ）に低率であった。この事実から肺病の内科的治療成績の向上には併発感染症のコントロールが大きな意味をもつことが知られる。

3. 肺病患者における感染防御能の変動

肺病患者の経過中にみられる全身の感染防御にかかわる諸因子の動態は以下のごとくであった。

栄養状態を示す血清アルブミン値は終末期では個々の症例でばらつきが大となるが、全体として低値に傾く。

γ-グロブリン値の分布パターンを推察してみると、終末感染では低値となる症例も出る一方、逆に高値を示す症例もあり、必ずしも感染の重症度とは一致しない。末梢血中白血球総数は、入院時またはその直後の感染併発例では、6,000~10,000 に集中し、4,000 以下は1例もない。入院経過中には、4,000~6,000 を中心にだだらかな分布を示す。終末感染では、4,000~6,000 と 10,000~12,000 の範囲の2点にピークを有する二峰性の分布を示し、癌治療の影響が残存する例と、既に骨髄機能回復を果たした症例の2群が含まれていることを示す。好中球パターンの時期別の変動は白血球総数の動きときわめて類似している。これに対し、リンパ球数の変動は特徴的であり、入院時、入院経過中、終末期の感染と、段階が進むにつれて平均値は、1,500, 1,200, 1,100 と着実に減少する。とくに終末感染では白血球総数、好中球数のような低値と高値への分極化による二峰性の分布を示さず、専ら低値に偏る一峰性の分布を示す。この事実から、リンパ球は好中球に比べ、抗癌剤や放射線照射の影響を受け易く、またそれからの回復も遅いことが示唆される。また、これが感染の重篤化、あるいは終末感染におけるウイルスの関与などにつながる可能性がある。このことに関連して、リンパ球機能との関係が密着な遅延型皮膚反応、ツベルクリン反応、の強弱を stage III の肺癌患者を感染併発群と非併発群とに分けて比較した。その結果、発赤の長径で比べると感染併発群では、入院時既に遅延型皮膚反応の低下を認めることが知られた。

4. 抗癌剤投与時のTリンパ球サブセットの変動

抗癌薬フォスファミシン (FOM) には生体膜安定作用のあることが報告されている。FOM が抗癌剤の正常細胞に対する障害作用を軽減し得るか否かについて観察した。CDDP 単独投与 15 日目のリンパ球数は FOM 併用群に比べ有意に減少している。白血球総数、好中球数には両群間にこのような差を認めなかった。Tリンパ球分画の動きをみると、T細胞総数 (OKT 3⁺) およびヘルパー・インディューサー (OKT 4⁺) は FOM 併用群では CDDP 投与前値を保っているのに対し、CDDP 単独投与群では 15 日目に前値に比べ有意に減少していた。

一方、サプレッサー分画 (OKT 8⁺) は CDDP 単独、FOM 併用群とも治療開始前後で有意の変動を示さなかった。

この成績に限れば、抗癌剤 CDDP はヘルパーを主とするT細胞に対し抑制的に働き、FOM はその抑制に対し保護的に働くといえる。ある抗癌剤がT細胞の特定の分画に抑制的に働き、他の物質がそれに対し保護的に働くという可能性が見出されたわけで、今後症例を重ねて

検討していきたい。

5. 肺癌に併発する感染症の起因菌の動向と化学療法
最近の傾向で目立つのは肺炎桿菌の著明な減少およびグラム陽性球菌、とくに黄色ブドウ球菌の増加傾向である。第3世代セフェム菌の導入による現象と思われる。さらにその抗菌力がいまだ充分とはいい難い菌種、セラチア、エンテロコクターなどによる感染が増増している。また嫌気性菌の検出率も上昇の傾向にある。

1982 年以降、第3世代セフェム菌を中心とする単独療法が、これをベースにした他剤との併用療法とほぼ同等の治療効果をあげ得るようになった。いい換えると併用療法の優位性が判然としなくなった。しかしながら、単独・併用ともにその有効率はたかだか 60% に止まり、さらに有効性が高く、信頼に富む治療法の確立が望まれる。

このような状況下において、テトラサイクリンを含めた3剤併用が肺癌併発感染症に対し、比較的高い有効率をあげ得ることが経験的に知られた。テトラサイクリンを加えることの意義については、1) 組織移行性に優れ、血流分布が減少した腫瘍末梢の感染病巣へも良く移行する。2) スペクトラムの拡大による複細菌感染と嫌気性菌への効果、が考えられる。クリンダマイシン、リンコマイシンにも同様の3剤併用効果が認められる。

このように一般細菌による併発感染症に対しては、有効抗菌薬の組み合わせ、投与法の工夫などの努力によりある程度の成績向上が期待できる現状にある。しかし、終末感染では細菌以外の病原微生物による感染が問題となることが少なくない。以下にこの点につき若干触れた。

6. 非細菌性病原微生物による併発感染

原虫 *Pneumocystis carinii* 肺炎の場合には ST 合剤が有効である。これが予想される時、あるいは強く疑われるときには、確定診断が得られる以前に本剤の投与に踏み切ってよいと考えられる。

続発性免疫不全患者にみられるウイルス感染も問題となる。とくにサイトメガロウイルス感染は免疫不全を伴う終末感染に際して重要な位置を占める。

剖検肺からサイトメガロウイルス (CMV) の検出を試みた結果、12 例中の4例から CMV が分離された。4例は共通する背景因子として原疾患が肺癌であること、ステロイドが比較的大量長期にわたり投与されていたこと、死亡直前の胸部レ線写真上、両側びまん性間質性陰影を呈していたこと、の3条件をそなえていた。

肺癌患者における CMV の動態に関しては不明の点が多い。肺癌の進展とウイルス感染の顕在化との関連を prospective に観察する試みが現在進行中である。

現時点での成績は以下のごとくである。すなわち 56 例からの尿 365 検体中の 6 検体 (症例数 2) および咽頭拭液 152 検体中 1 検体 (原陽性の 1 例) から CMV が検出された。CMV 陽性 2 例における CF 抗体価は 64 倍、128 倍と高値を示した。今後症例を増して肺病の進展、病治療に伴う免疫不全と CMV 感染症との関連を観察していきたい。

金 長 謙 演

実験的腎盂腎炎犬における 化学療法の効果

土 田 正 義

秋田大学医学部泌尿器科

[I] 腎盂腎炎犬モデルの作製

ヒトの尿管には 1 分間に 2~3 回発生する蠕動があり、尿管から腎盂に排泄される尿を効率よく膀胱に送っている。この腎盂・尿管蠕動と尿流は上部尿路の機械的感染防御能として重要である。ところが、これまでこの尿管蠕動を客観的に評価することが困難であった。そこで、私は膀胱鏡を使って尿管に挿入でき、尿管内圧と尿管筋電図を同時に記録できる特殊なカテーテルを考案した。このカテーテルを用いて慢性腎盂腎炎患者の尿管機能を検討すると、腎盂腎炎患者では正常者に比べて尿管蠕動が非常に悪いことが判明した。

ところで、これまで腎盂腎炎の実験モデルとしては、生理的に膀胱尿管逆流が存在するマウス、ラットなどが使われてきた。これらの動物では、急性腎盂腎炎は容易に作れども数か月以上観察できる慢性腎盂腎炎を作成することは困難であった。しかも、イヌのような比較的大きい動物では、膀胱尿管逆流を作っただけで慢性腎盂腎炎を作成することは極めて難しいことであった。

私は以上の事実ヒントを得て、臨床例と同様、病原菌だけでなく膀胱尿管逆流と尿管蠕動異常を作ればイヌにも慢性腎盂腎炎が作製可能だろうと考えた。また、尿管蠕動異常はホルマリン溶液の尿管内注入により起こせることが既に分かっていた。

尿路感染のない成犬を用い、全麻下に下腹部正中切開で膀胱を開き、左尿管口から尿管カテーテルを 2 cm 挿入後、これを通じて尿管内に 2% ホルマリン溶液 5~6 ml を注入し、腎盂と尿管粘膜に浸潤するまで約 5 分間放置した。その後溶液を尿管カテーテルから滴下させ、さらに生理的食塩水を数回注入しながら腎盂・尿管腔を洗浄してカテーテルを抜去した。次に膀胱尿管逆流の作製は両側に行なった。長さ 3 cm、太さ 6Fr. のポリ塩化ビニルチューブを両側尿管口から尿管内に 2 cm 挿

入し、膀胱内に残った部分を綱糸で膀胱三角部に固定した。感染源として、実験犬の糞便を付着させたガーゼを膀胱三角部に固定し、膀胱壁、腹壁を縫合閉鎖した。

以上の処置を行ってから 4-823 日にわたり経過観察後屠殺し、全例の腎、尿管原本について、肉眼的ならびに組織学的検索を行なった。尿管にホルマリンを注入しなかった右腎では炎症性反応をほとんど認めなかったのに対し、ホルマリンを注入した左腎には肉眼的に軽度の腎盂拡張、腎実質の萎縮を認め、組織学的には尿管の萎縮、小リンパ球の浸潤と間質の繊維化を認めた。これらの病変分布はびまん性の場合と限局性的の場合があったが、限局性病変は腎盂から被膜へ向う放射状あるいは環状の広がりを示し、ヒトの慢性腎盂腎炎に極めて類似した腎盂腎炎であった。炎症性変化の経過を組織学的に検討すると、炎症性細胞浸潤は術後 10 日頃の急性期に最強度に達したが、慢性腎盂腎炎の特徴的所見のひとつとされる尿管萎縮は術後 30 日頃に極度に達し、その後は同じ傷害度を保っていた。

[II] 腎盂腎炎犬に対する抗生物質の効果

この急性および慢性片側性腎盂腎炎犬モデルを用い、抗生物質を投与した際のその薬剤の血中濃度、両側腎組織内濃度、および両側腎盂尿中濃度を経時的に測定し、急性犬については腎組織中および尿中細菌の消長も検討した。

急性腎盂腎炎には実験犬の糞便の代わりに起炎菌として *E. coli* 3056 10^8 CFU/ml 1 ml を膀胱へ注入した。この大腸菌を用いた場合、大腸菌注入後 6 日目は患側腎組織中の大腸菌数は 10^{7-7} CFU/g、患側腎盂尿中大腸菌数は 10^{7-8} CFU/ml、膀胱尿中大腸菌数は 10^8 CFU/ml となり、組織学的にも中等度から高度の片側性腎盂腎炎が作製できた。そこで、大腸菌注入後 6 日目から Cefprozime (CZX) 20 mg/kg を 1 日 2 回筋注し、1 日間、3 日間、5 日間、7 日間連続投与後の 4 群に分け、CZX 最終投与後 16~18 時間後の両側腎組織、両側腎盂ならびに膀胱尿中の細菌数と CZX 濃度を測定した。投与日数が多くなるに従って細菌数は次第に減少し、特に 5 日間投与後は著明に少なくなり 7 日間投与後はほとんど検出できなくなった。この際 CZX の腎組織内濃度は、健側腎組織内濃度と比べて患側組織内濃度が高く、投与した CZX の患側腎での残留が認められた。また、大腸菌注入後 6 日目に CZX を 1 回筋注し、経時的に両腎組織、両側腎盂尿中 CZX 濃度を検討したところ、患側腎盂尿中 CZX 濃度は健側に比べて低下していたが、患側腎組織内濃度は健側に比べて同等かそれ以上に高かった。このような薬剤の組織移行は急性腎盂腎炎の治療には好都合である。

慢性腎盂腎炎については特定の細菌による実験モデルの作製が困難なために病原として実験犬の糞便を用い、1か月以上経過した慢性腎盂腎炎犬に Cefazolin 50 mg/kg を静注し、その両側腎組織、両側腎盂尿中薬剤濃度を経時的に測定した。慢性腎盂腎炎では急性腎盂腎炎の場合と異なり患側腎組織への薬剤移行は健側に比べ悪く、患側腎盂尿中濃度も健側に比べ低かった。

この結果は、慢性片側性腎盂腎炎の化学療法に際しては、投与した薬剤の多くが健側腎に移行して排泄されることを考慮する必要があることを示している。また、特に慢性腎盂腎炎では部分的に機能している健全な尿管から薬剤が排泄され病巣にはあまり到達していない可能性がある。人間の慢性腎盂腎炎の治療に際しても抗生物質の病巣への移行を考慮した化学療法が必要であると考えられる。(共同研究者：西本 正)

シンポジウム(II)

グラム陽性球菌感染症— 外科領域における現状と対策

司 会

河村 信 夫

東海大学泌尿器科

石 引 久 弥

慶応義塾大学外科

外科領域において注目されるようになってきた感染症に球菌によるものがある。その背景には強力な抗菌薬の開発、担癌生体の増加などがあり、検査方法の発達もあると思われる。各科別にその実態と対策は異なっており、重要性も異なっていると思われる。今回、実際に各科で何が問題になっており、どんな対策がとられているのか、今後はどのようになってゆく見通しであるのか、今日、その感染を発見したらどのように対処するかを中心に考えて、述べていただくことにした。

1. 外科領域感染症におけるグラム陽性球菌の分離状況

菅 野 治 重

千葉大学検査部

はじめに：最近臨床材料からのグラム陽性球菌の分離が増加している。しかし腸球菌などは分離されても臨床的意義が不明確でその解釈につき治療上問題が生じている。今回千葉大病院の外科領域感染症から分離される

グラム陽性球菌(GPC)につき検討を加えた。

[I] 外科領域感染症からの分離菌

1983年より1985年までの3年間の分離菌を検体別、診療科別に集計した。略称ではGPCは外来で34%、入院で30%の症例より検出され、菌種では外来では *S. pneumoniae* (22%), *S. aureus* (5%) が、入院では *S. aureus* (19%), *S. pneumoniae* (5%) が上位であった。尿ではGPCは外来で29%、入院で37%に検出され、外来では腸球菌(14%)、コアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)(7%)、B群溶連菌(8%)が、入院では腸球菌(24%)、CNS(6%)が上位であった。胆汁ではGPCは外来で67%、入院で64%に検出され、腸球菌が外来、入院とも54%と多かった。表面膜分離菌ではGPCは外来で96%、入院で94%に検出され、*S. aureus* が外来で58%、入院で53%と多かった。血液では外科系ではGPCは43%に検出され、内科系の35%より検出率が高かった。菌種では外科系は腸球菌(18%)、*S. aureus* (16%)、CNS(6%)が、内科系は *S. aureus* (13%)、腸球菌(8%)、*S. pneumoniae* (4%) が上位であった。深部膿は入院が主で、食道、皮膚、心血管、肺、整形、婦人科に関連した検体からは *S. aureus* が、胃十二指腸、小腸、結腸、肝胆道、泌尿器、小児外科の検体からは腸球菌が優勢に分離された。眼科材料からはGPCは外来で81%、入院で70%に検出され、菌種では外来では *S. aureus* (37%)、CNS(19%)、*S. pneumoniae* (18%) が、入院では *S. aureus* (29%)、CNS(27%) が上位であった。歯科口腔外科ではGPCは外来で86%、入院で36%に検出され、菌種では外来では溶連菌(58%)、溶連菌(A群、B群以外)(17%)が、入院では溶連菌およびCNS(12%)、腸球菌(8%)が上位であった。耳漏ではGPCは外来で59%、入院で71%に検出され、菌種では *S. aureus* が外来で43%、入院で38%、CNSが外来で9%、入院で16%に検出された。皮下ではGPCは外来、入院とも54%に検出され、菌種では外来ではB群溶連菌(23%)、*S. aureus* および腸球菌(9%)が、入院では腸球菌(26%)、B群溶連菌(14%)、*S. aureus* およびCNS(5%)が上位であった。

[II] 菌種別の検討

1) Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)：当検査部ではMethicillinに対するMICが $>8 \mu\text{g/ml}$ の株をMRSAとしている。MRSAの分離率は外来では全 *S. aureus* の22%と一定だが入院では5年間に20%から41%に増加した。MRSAは主に外科系より検出され、外来では耳鼻科、皮膚科、小児科で、入院では皮膚科、消化器外科、小児科で検出が多い。MRSAのコアグラゼ型は外来患者株はN型が主で、入院患者株はP型

に加えⅡ型が増加している。Cloxacillinに耐性の高度耐性株はコアグラマーⅡ型株に集中し、TSST-1産生株はMRSAで9.5%、Methicillin感性*S. aureus*で7.1%に検出され、MRSAのTSST-1産生株もコアグラマーⅡ型株に集中していた。

2) コアグラマー陰性ブドウ球菌(CNS): CNSを菌種別に検討すると、*S. epidermidis*はすべての検体より最も高率に分離され特に尿での分離が多かった。*S. saprophyticus*は*S. epidermidis*に次いで外来患者の尿より分離された。セフェム剤に対する感受性は*S. epidermidis*は入院例で耐性株が多く、しかも段階的に耐性化する傾向がみられた。

3) 腸球菌: *Enterococcus*属では*E. faecalis*はすべての検体で最も高率に分離され特に尿での分離が多く、*E. faecium*、*E. avium*は尿での分離が多く、*E. durans*、*E. casseliflavus*も希に検出される。Ampicillin耐性株は当院では1983年より*E. faecium*、*E. avium*、*E. durans*に検出され、特に*E. faecium*は高度耐性を示す。腸球菌は胆道感染症では一次感染菌と思われるが、尿路、皮膚、体腔の感染症では抗菌剤投与例から複数菌として検出される例が多く二次感染菌の性格が強い。症例によっては治療の必要もあるが、Ampicillin耐性株に有効な抗菌剤はVancomycinのみで治療は著しく困難となる。

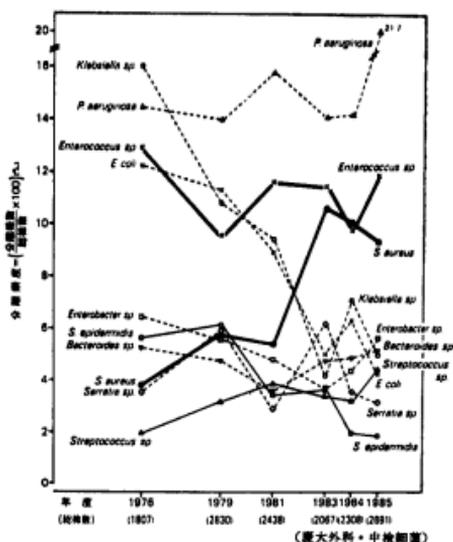
考察: 外科領域の感染症から分離されるグラム陽性球菌では、病原性からは*S. aureus*、*S. epidermidis*、腸球菌の順で重要と思われた。気道、皮膚、骨などに関連した感染症では*S. aureus*が重要であり、MRSAはこの領域で大きな問題となっている。また尿路、消化管、肝胆道では腸球菌の分離が増加しているがAmpicillin耐性菌を含めまだ治療上大きな問題にはなっておらず、むしろ心内膜炎、髄膜炎などで今後動向に注目すべき菌と思われた。

2. 外科領域におけるグラム陽性球菌感染症の現況

相川直樹・高橋孝行・石引久弥
慶応義塾大学医学部外科

術後感染症を中心とした外科的感染症において、近年GPC感染症の増加がみられる。教室の一般消化器外科入院患者由来の分離菌では、好気性GPCは1976年24.3%から85年27.4%となっている。85年分離株では*S. aureus* 9.1%、*S. epidermidis* 1.9%、*Streptococcus* 4.1%、*Enterococcus* 12.0%、嫌気性GPC 0.4%であり、*S. aureus*は略痰由来が、*Enterococcus*は原由

一般消化器外科患者由来の臨床分離菌の変遷



来が多い。

S. aureus 132株のコアグラマー型はⅡ型が59.8%、次いでⅣ、Ⅵ、Ⅲ型が多く、エンテロトキシンはA産生株が約半数を占め、非産生25.7%であった。TST産生株は17株(12.9%)あったが、TSS発症例はない(都立衛研・五十嵐と共同研究)。コアグラマーⅡ型・エンテロトキシンA産生の*S. aureus*は難治性の院内感染症の原因菌として問題となった。MRSAの増加も顕著であり、DMPPC耐性率(一濃度ディスク法)は76年の9.5%より3年後には倍増、83年をピークに最近ではわずかに減少したものの約70%に耐性株がみられる(図参照)。83年に以降に分離した*S. aureus* 132株のうち、DMPPCのMICが12.5 µg/ml以上の株は100株(75.8%)である。DMPPC耐性株に対しては、MINO、VCM、CLDM、GMのMICが優れている。

一方、*Enterococcus*は80%以上の検体において、複数菌分離の一菌種として分離されている。薬剤耐性率に関しては、1976年に耐性株のみられなかったABPC耐性株が増加、85年には40%以上に耐性株がみられている。これらは*E. faecalis*、*E. avium*の増加によるものと考えられる。*Enterococcus*の病原性については、バルンカテーテル留置例においては、単独感染でも尿管を伴った下部尿路感染症がみられるが、カテーテル抜去により通常は炎症所見は消失、治癒する。さらに外科患者では*Enterococcus*の菌血症々例もみられる。84年1年間の

敗血症原因菌と分離機轉

(臨床科 1974.1-1987.10)

敗血症原因菌	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterococcus</i> <i>Glyc.</i>	GNRs	<i>Acetab.</i>	Fungi
単独分離例	2,8±3.4	3,0±3.1	2,8±3.1	2,8±3.4	3,0±3.1
混合分離例	1/8 (12%)	1/8 (12%)	2/12 (17%)	1/8 (12%)	0/2 (0%)
計	6/8 (75%)	3/8 (38%)	10/12 (83%)	3/8 (38%)	2/2 (100%)
計	5/8 (63%)	2/8 (25%)	8/12 (67%)	2/8 (25%)	2/2 (100%)
計	3/8 (38%)	3/8 (38%)	11/12 (92%)	3/8 (38%)	2/2 (100%)
計	8/8 (100%)	8/8 (100%)	8/12 (67%)	8/8 (100%)	1/2 (50%)

菌血症のうち *Enterococcus* 単独分離は 13 例、他菌との混合分離は 7 例と、*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* などの単独分離菌血症例計 12 例よりも多い。*Enterococcus* 単独分離例でも 38~40°C の発熱や白血球数増多、血小板減少などの臨床所見の異常が認められるが、感染による死亡例はない。一方、*Enterococcus* と他菌との混合感染例では、臨床所見は単独感染とほぼ同様なものの、*P. aeruginosa* との混合感染の 1 例は死亡している。他方、他の菌の単独感染による菌血症 12 例中 3 例が感染死している。さらに、臨床に重篤な感染所見を示し、心、肺、肝、腎の 2 臓器以上の障害を合併した Multiple Organ Failure (MOF) の症例について検討した。教室の敗血症に合併した MOF 症例を血中分離菌別にみると(表参照)、GPC のうち *S. aureus* 5 例、溶レン菌 1 例の単独感染に対して、*Enterococcus* には単独感染による MOF はなく、GNR との混合感染 3 例に MOF が合併するのみであった。しかし *Enterococcus* と GNR の混合感染例では、GNR 単独の敗血症の MOF に比べ、臓器障害発生率は高く、DIC も全例に合併、全例が死亡するという重篤な経過をたどっている。*Enterococcus* と GNR との混合感染例では発症後平均 5.7 日で急速に死に至っていることも、*Enterococcus* の病原性を考える上で注目すべき所見である。

3. 尿路感染症におけるグラム陽性球菌感染—*Enterococcus faecalis* を中心とした基礎的・臨床的検討

岸 洋一・金子 裕憲

東京大学医学部泌尿器科

泌尿器科領域感染症は尿路感染症と男性性器感染症とに大きく分けられるが、後者は前者に比較して、ずっと少ないので、ここでは尿路感染症に限って、グラム陽性球菌感染の問題点について検討した。

1) 尿路感染症起炎菌とグラム陽性球菌

東京大学医学部泌尿器科での尿中分離菌の年次推移をみると、グラム陽性球菌の占める割合は、1950 年では

52.6% を占めていたが、10 年後には 22.0%、ほぼ 15 年後には 10.2% と激減している。この原因はペニシリンなどの抗生物質の使用と、尿中細菌定量培養法の普及によるものといわれている。1950 年以降、グラム陽性球菌に有効な Penicillin G などが、一般に広く使用されるようになり、また 1950 年後半には Dr. KASS によって尿中細菌数の臨床的意義が強調され、汚染菌と起炎菌の区別に関心が払われ、菌量の少ないブドウ球菌などは汚染菌として分離統計から除外されるようになったためと考えられる。1970 年代ではグラム陽性球菌の割合は 10~15% とほぼ一定であったが、1980 年代に入り、その割合は再び増加してきた。そして陽性菌の半数以上が *Enterococcus faecalis* であり、その増加は本菌によるところが大きい。

入院症例に限ってみると、グラム陽性球菌の増加は 1980 年以降であり、その増加は一層顕著であり、また *E. faecalis* の増加も明白で、1985 年には入院症例での約 1/5 を占めている。

さらに、このグラム陽性球菌の増加について全国的にみるために、1979~80 年と 1984~85 年の 2 つの期間に当学会で報告された新薬シンポジウムでの成績から検討した。単純性 UTI ではこの 2 つの期間で陽性菌の割合は 10% 前後と変化はないが、複雑性 UTI についてみると、経口剤での場合、約 10%、注射剤では約 13% 増加している。すなわち陽性菌の増加は中等症から重症症例でその増加の程度が顕著であるといえる。

2) *E. faecalis* による尿路感染症の特徴

今年の日本泌尿器科学会総会での当教室の発表、および今年の日本治療学会の九大の発表より、*E. faecalis* による尿路感染症の特徴をまとめると、①1980 年以降、増加傾向にある、②約 90% が複雑性である、③約 30% がカテーテル留置症例である、④単独感染、他菌種との混合感染がほぼ同率である、⑤セフェム、アミノ配糖体に耐性であり、ペニシリンに感受性である、⑥単独感染では急性症状を有する症例は少ない、などである。

E. faecalis の分離される尿路感染は急性症状を呈するものが少ないため、その病原性について疑問視するむきもあるが、詳細に臨床症例の検討を行なうと、*E. faecalis* は無視すべき菌ではなく、何らかの対処をすべきものと思われた。

3) ラットにおける *E. faecalis* 尿路感染の検討

24 時間絶水後、経尿道的に菌量としてほぼ 5.0×10^7 個の *E. faecalis* (急性膀胱炎よりの臨床分離株) を注入し、上行性腎盂腎炎の発症を観察した。経日的にラットを屠殺し、腎内生菌数および病理所見を検討した。… *E. faecalis* 単独、無処置群では接種後 3~7 日まで

はごく軽度の腎盂腎炎所見が認められたが、2週間後には組織学的に炎症所見は認められず、腎内生菌数も大部分が $10^3/g$ 以下に減少した。

接種前に cyclophosphamide (150 mg/kg 腹腔内) 投与し、*E. faecalis* を接種すると、2週間後には高率に腎盂腎炎が認められ、すべての腎から $10^3/g$ 以上の *E. faecalis* が回収された。

E. faecalis と *Proteus mirabilis* (急性腎盂腎炎よりの臨床分離株) を接種したところ、2週間後でも大部分の腎で、*E. faecalis*, *P. mirabilis* とともに存続した。また *P. mirabilis* への感受性のある Latamoxef で治療しても、*P. mirabilis* は消失するが、*E. faecalis* は2週目でも存続した。腎盂腎炎の発症頻度をみると、*P. mirabilis* 単独接種の場合、Latamoxef の効果が認められるが、混合感染の場合、Latamoxef で *P. mirabilis* をたたいても、2週後の腎盂腎炎の発症頻度はほぼ同率であった。

以上の実験結果から、*E. faecalis* が単独に分離されたとしても、感染防御能が正常であれば、無処置でも多くは自然消失し、尿路感染は成立しないと思われ、全身の免疫能が低下した状態では本菌の感染力が強くなり、尿路感染が成立することが観察された。

4) まとめ

E. faecalis と他の菌種との混合感染では、臨床的経験から、*E. faecalis* は主たる役割を示すことは少ないと考えられるが、他の菌に対してのみ治療をしても、*E. faecalis* 単独感染時のように、*E. faecalis* が自然消失せず感染全体が遷延することが推察され、混合感染の場合、*E. faecalis* を含めて治療を行なう必要があると考えられた。また *E. faecalis* による感染で治療に難渋する症例は現在ほとんどないが、今後の抗生剤の使用によっては耐性菌の出現も予測されるので、常に適正な化学療法が望まれる。

4. 整形外科におけるグラム陽性球菌感染症

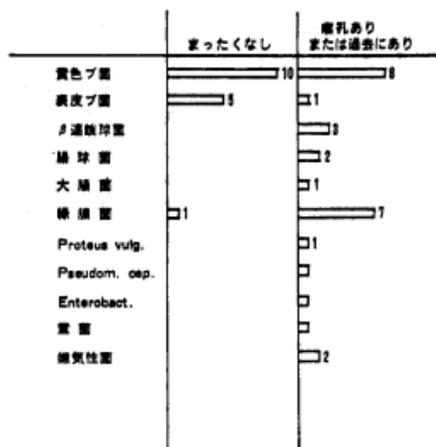
林 浩一郎
筑波大学整形外科

整形外科領域におけるグラム陽性球菌感染症について報告する。

分析対象症例は骨髓炎 35 例、化膿性関節炎 14 例、その他の軟部組織感染症 2 例、合計 51 例。骨髓炎 35 例のなかには、複数菌感染が 4 例あった。

全症例から検出された起炎菌 47 菌の頻度では、最も多いのが黄色ブドウ菌で 19 例 40%、次いで緑膿菌 8 例 17%、表皮ブドウ菌 7 例、連鎖球菌 4 例、腸球菌、嫌気性菌

瘻孔の有無による起炎菌の頻度



2、以下 5 種の菌が 1 菌ずつとなっている。明らかな感染症でありながら、何回培養しても陰性であったものが 8 例あった。

骨髓炎の起炎菌を病形別にみると、血行性は 9 例中 6 例が黄色ブドウ菌であり、一方、外傷に続発した骨髓炎 15 例のうち黄色ブドウ菌は 5 例 3分の1にすぎず、グラム陰性桿菌を含め多彩な菌が起炎菌となっていた。そのことは、例数は少ないが、術後感染でも同じ傾向があった。

化膿性関節炎の起炎菌では、術後感染は表皮ブドウ菌が多く、穿孔後感染は黄色ブドウ菌が多かった。術後感染はすべて人工関節置換術後の感染である。

瘻孔の有無による起炎菌の頻度を調べると図のごとくである。瘻孔のまったくない 16 例中 10 例は黄色ブドウ菌である。表皮ブドウ菌の 5 例中 4 例は人工関節術後感染である。残る表皮ブドウ菌の 1 例は未熟新生児であり、緑膿菌の例は糖尿病である。以上の点から、抵抗減弱宿主以外で運動器に血行性感染を成立させうるのは、局所を侵害して定着増殖する能力の高い黄色ブドウ菌にほとんど限られていると考えられる。しかし瘻孔ができて病巣が外界と交通すると、グラム陰性桿菌も含め多数の菌が検出されている。

表皮ブドウ菌による人工関節の術後感染は現在の整形外科感染症の問題点の一つであって、人工関節をそのままにしては治療困難であり、結局再手術してそれを抜去することになる。この場合の患者の機能的困難さはいうまでもない。

黄色ブドウ菌に 2 例の多剤耐性菌が検出された。1 例は踵骨骨髓炎で病巣を開放性として治療し、1 例は人工骨

挿入後の術後感染で人工骨を抜去した後単味の生理食塩水で持続洗浄療法を行ない治療した。どちらも院内感染である点が問題で今後増加する可能性がある。

当院で検出された黄色ブドウ菌 96 菌につき、MIC と三濃度ディスク法による感受性検査結果とを比較してみた。感受性 3+ の場合、MIC₉₀ は CET で 1.56 µg/ml、CEZ で 0.78 であった。骨への移行は血清中のほぼ 10% 程度なので、我々はこのデータから 3+ の薬剤を使用する時は少なくとも 15 µg/ml 以上の血中濃度を 2~3 時間は保つことを目標としている。表皮ブドウ菌の感受性検査の結果、黄色ブドウ菌に比べ MPIPC の感受性がやや低下していること、ミノサイクリンが良い感受性を示していることが目についた。

表皮ブドウ菌が人工関節手術の術後感染で大きな問題であることから、手術室落下細菌を調査した。1983 年 7 月から翌年の 6 月まで毎月 1 回血清寒天培地を 1 時間手術室内に放置して得た総計 118 菌についての結果では、表皮ブドウ菌は常に第 1 位の検出菌であり、次がマイクロコッカスであった。したがって術中の汚染による感染を防止することが非常に重要な問題となる。検出した表皮ブドウ菌の感受性を調べ、これに有効な抗生物質を手術時の予防投与に使うようにしている。

手術時感染予防のもう一つの方策は落下細菌を減少させるクリーンルームの使用である。落下細菌の菌数を調べると、クリーンルームでは術前は 7% の検体に菌が検出されただけであり、術中でも 58% と一般手術室の術前の状態とほぼ同じになっている。これは一般手術室の術中の検出率が 208% と 1 検体に 1 菌以上が検出されたのと比べて大きな違いといえよう。

運動器感染症の現在の問題点と我々の対策をまとめる。人工関節術後感染に対しては、手術時に有効な抗生物質を投与するとともに、クリーンルームを使用する、抵抗減弱宿主や多剤耐性菌で抗生物質が奏効し難い場合は、病巣の開放療法あるいは単味生食による持続洗浄療法、瘻孔ある複数菌感染に対しては、持続洗浄療法や病巣広汎切除後血管付組織移植などである。

5. 眼科領域におけるグラム陽性球菌感染症の現況と対策

大石 正夫・田 沢 博

坂上富士男・大 桃 明子

新潟大学医学部眼科

眼感染症の症例から検出される一般細菌はグラム陽性球菌が半数以上を占めている。なかでも *S. aureus*, *S. epidermidis* が大部分である。近年、*S. epidermidis* の検

出頻度が高く、眼内炎（術後感染）の主要原因菌の一つとなっている。

1) 眼感染症の検出菌

1980 年から 85 年までに、新潟大学眼科感染症クリニックで検出された細菌で、グラム陽性球菌は 54.3% で半数以上を占めていた。グラム陰性桿菌は 18.5% であった。グラム陽性球菌では *S. epidermidis* が 63.6%, *S. aureus* 14.5%, *S. viridans* 11.4%, *S. pneumoniae* 6.0%, *E. faecalis* 1.4%, その他であった。

年次の推移をみるに、1974 年、75 年から *S. aureus* が急減し、代って *S. epidermidis* が増加してきている。

2) 薬剤耐性出現率

これらの薬剤感受性検査で耐性菌株の出現状況をみるに、*S. aureus*, *S. epidermidis* とともに PCG には 50~70% の耐性率であり、MCIPC には 1985 年に 17% 前後の耐性株をみた。セフェム系にも 1983 年に耐性株がみられている。*S. pneumoniae* は現在まで PC, セフェム系に耐性株はみられない。

3) MRSA 検出状況

1979 年の *S. aureus* 20 株では 1 株もみられなかったが、81 年に 1 株 (1/20, 5.0%)、83 年には 4 株 (4/20, 20.0%)、85 年には 8 株 (8/34, 23.5%) に MRSA が検出された。検出症例は眼瞼、涙囊、結膜、角膜感染症で、13 例中 1 か月以内の乳児が 5 例、60 歳以上が 4 例の年齢分布であった。

MRSA 株の他抗生物質の感受性を調べるに、DOXY (84.6%)、CP (92.3%) に感受性株が多く認められた。他薬剤は 20~50% の感受性であった。

今後、眼感染症においても MRSA の出現には充分に注意して、これに対処する抗生物質の選択の配慮が必要である。

4) *S. aureus* の AGs 耐性出現状況

S. aureus のアミノ配糖体剤に対する耐性出現率について検討した。各年度 20 株について検査するに、1979 年から次第に各薬剤とも耐性株が増加してきており、1985 年には KM をはじめ GM, MCR, DKB, TOB, SISO のすべてに 50% 内外の耐性出現率を示した。HBK は 15% でもっとも低率であった。

この成績から、現在眼科臨床でアミノ配糖体系点眼薬が実用されていることから、*S. aureus* 性眼感染症に点眼使用する場合に注意が必要である。

5) *E. faecalis* 検出症例

眼科における *E. faecalis* の検出例について検討した。1980 年から 85 年の 6 年間に、*E. faecalis* が 2~4 例から検出された。これはグラム陽性球菌全体の約 0.6~2.0% であった。年齢分布をみるに、71 歳以上の高齢者

が全 16 例中 9 例, 56.3% を占めていた。疾患別では眼瞼、涙管、結膜、角膜炎から術後感染まで広い範囲にわたっていた。*E. faecalis* 単独菌は 2 例で、他はすべて複数菌で検出された。その共存菌は *S. aureus*, *S. epidermidis* が多く、*P. aeruginosa* も認められた。*E. faecalis* の薬剤感受性は ABPC, PIPC には全株高感受性で、MCIPC, CEZ, CMZ, CP, マクロライド系に低感受性株が多かった。

遅延化した慢性的化膿性眼感染症で、とくにセフェム剤による治療経過中に急性増悪をくり返して、*E. faecalis* が検出されることがある。今後とも *E. faecalis* の検出動向と、薬剤選択には留意しなければならないと考えらる。

以上を要約すれば次のようになる。

1. 眼感染症ではグラム陽性球菌、なかでも *S. aureus*, *S. epidermidis* が重要な位置を占める。
2. 薬剤耐性、とくに MRSA の出現、増加には注意しなければならない。
3. 抗生剤点眼薬の臨床使用上、とくにアミノ配糖体系の点眼剤では *S. aureus* の耐性出現が問題となる。
4. *E. faecalis* による眼感染症と薬剤選択に注意する。

追加発言

6. 外科領域におけるグラム陽性球菌の薬剤耐性機構

生方 公子

帝京大学医学部臨床病理

近年、外科系領域においてもグラム陽性球菌による感染症の増加が指摘されているが、なかでも原因菌としては *S. aureus*, *S. epidermidis* を始めとするブドウ球菌、*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* を含む *Enterococcus* が大多数を占めている。しかも増加しつつあるグラム陽性球菌は、臨床で最も繁用されている β -ラクタム系薬剤に耐性を示す場合が多い。そのようなことから、耐性化のメカニズムを知っておくことは、薬剤選択の上でも必要なこととなる。

その概略は、メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) では、感性菌には存在しなかった Penicillin-binding protein-2' と呼ばれる細胞壁合成に関与する代替酵素の誘導産生に主たる原因があること、しかもそのような PBP は *S. epidermidis* のメチシリン耐性菌においても認められること、また、PBP-2' はイソキサゾリル系ペニシリン、あるいは第 1 世代から第 3 世代に至る広範な

セフェム系薬剤によって多かれ少なかれ誘導され得ること、つまり程度の差はあるが本質的にはそれらの β -ラクタム系薬剤に耐性であるということである。

Enterococcus における β -ラクタム系薬剤耐性も、その本質は薬剤の作用標的である PBP の変化にあり、1) *E. faecalis* では PBP-4,5 と呼ばれる PBP に対して ABPC などに比べてセフェム系薬剤の親和性の低いことが原因と考えられること、2) *E. faecium* の ABPC 耐性菌では過剰産生されるように変化している PBP-5 に対して β -ラクタム系薬剤の親和性が低いこと、3) *E. avium* の ABPC 耐性菌では MRSA と同様に β -ラクタム系薬剤により誘導される PBP が耐性に深く関与していると示唆されることについて述べた。

加えて、このように多剤耐性化したブドウ球菌が、さらに New quinolone, Minocycline にも耐性化しつつあることを、臨床検査材料から分離されつつあるそれらの耐性菌を示して述べ、また、TSST-1 の産生菌の問題についても触れた。

追加発言

7. グラム陽性球菌敗血症

岡 慎一・島田 馨

東京大学医科学研究所感染症免疫内科

敗血症を通して、黄色ブドウ球菌と腸球菌感染症の病態を解析した。なお今回は、血液より菌が分離されたものをすべて敗血症として扱い、白色ブドウ球菌はすべて集計からはずした。

東京都老人医療センターにおける敗血症起炎菌 931 例のうち、約 23% がグラム陽性球菌によるものであり、黄色ブドウ球菌 105 例と腸球菌 70 例が大半を占めた。黄色ブドウ球菌敗血症は近年増加傾向にあり、この増加は主として MRSA の出現によるものであった。腸球菌敗血症はそれ程増加していなかった。

黄色ブドウ球菌敗血症の原発巣は、尿路 20 例のほか、静脈内留置カテーテル 17 例、褥瘡 11 例、皮膚化膿巣 9 例など皮膚に関連した部位が多かった。腸球菌敗血症の原発巣は、尿路 15 例、褥瘡 10 例、肝胆道 10 例が主要なものであった。

敗血症発症後 1 か月での生存の有無から判定した死亡率をみると、それぞれ黄色ブドウ球菌敗血症 46.9%、腸球菌敗血症 41.3% であった。予後を規定する因子としては、共に DIC, shock を合併すると死亡率は推計学的に有意に高かったが (腸球菌敗血症: DIC ⊕ 100%, shock ⊕ 75.0%, 黄色ブドウ球菌敗血症: DIC ⊕ 89.3%, shock ⊕ 87.1%), このほかに、腸球菌敗血症では敗血症発症前

2週間における抗生剤前投与歴のある場合の死亡率は71.4%、黄色ブドウ球菌敗血症では基礎疾患に病をもっている場合の死亡率70.3%が有意に高かった。MRSA敗血症の死亡率53.8%は、メチシリン感受性菌の場合の死亡率42.6%より高い傾向にはあったが、推計学的有意差はなかった。

グラム陽性球菌の中では、黄色ブドウ球菌は病原性が強く、約9割が単独菌敗血症の形をとった。静脈内留置カテーテルに由来するような場合は、抗生剤治療だけでなく、カテーテル抜去が治療の基本と考えられた。これに対し、腸球菌は約2/3が複数菌敗血症の一菌種として血中より分離され、その病原性は比較的弱いものと考えられた。ただし、その予後は宿主側要因に大きく左右されるため、個々の症例に応じた対応が必要と考えられた。また、複数菌敗血症の場合、腸球菌に対する抗生剤を選択すべきか、他の同時検出菌に対するものにするべきかは今後さらに検討を要するものと考えられた。

追加発言

8. *In vitro* と *In vivo* における *E. faecalis* を中心としたグラム陽性球菌の病原性の検討

広瀬 崇 典

札幌医科大学泌尿器科

1) 目的

ここ数年、*Enterococcus faecalis* (以下 *E. faecalis*) による尿路感染症の増加が問題化している。しかし、その病原性について、本菌が臨床の場で検出された場合の化学療法の実用性についてはいまだ明確にはされていない。そこで、それらの点を明確にする目的で以下の検討を行なった。

2) 結果と考察

当科入院の尿路感染症分離菌年次変遷では *E. faecalis* は1976~78年まで数%であったが1979年から増加傾向を示し、ここ数年20%近くを占めた。また、本菌は複雑性尿路感染症例の23%、複数菌感染症例の35.3%から検出され、その増加原因は本菌に抗菌力の弱いセフェム系抗生剤使用増加によることが考えられた。

次に *in vitro* の実験として尿路粘膜上皮細胞に対する各種臨床分離菌の付着能を調べた。一上皮細胞に対し平均 *E. faecalis* 3株では8~40 CFU、*E. faecium* では24.2 CFU、*S. epidermidis* では45.2 CFU、*S. saprophyticus* では28.3 CFU、*P. aeruginosa* では40.1 CFU、*E. coli* では55.2 CFUの付着能を有しており、尿

路感染成立の第一段階に重要な病原因子の一つである細菌の粘膜上皮細胞に対する付着能は、本菌では *E. coli* より弱いものの中程度の付着能を有することが判明した。

次に *in vivo* の実験としてマウス上行性実験の尿路感染症の起炎性を調べた。経尿道的に菌液0.05 mlを注入し、2時間尿道をクランプした後に6時間から7日まで膀胱と腎臓を摘出し起炎性を調べた。本菌では 10^4 CFU/ml 菌液注入群ではほとんど起炎性を有しなかったが、 10^7 、 10^8 CFU/ml と多数の菌量を注入することにより、3~7日目で30~100%のマウスに感染発症を認めた。また *E. coli* 10^4 CFU/ml 菌液では90~100%のマウスに感染発症が認められ、本菌は *E. coli* よりもかなり病原性が低いものの、多数の菌量では起炎性を有することがわかった。

また、複数菌感染における本菌の意義を知るために混合感染実験を行なった。それぞれほとんど起炎性を有しない本菌 10^8 CFU/ml 菌液と *E. coli* 10^4 CFU/ml 菌液 (per mouse ではわずかに百数十の *E. coli*) の混合感染により3~7日目で67~100%のマウスに感染が発症した。同時に検討した腎内、尿中細菌数ではそれぞれ単独感染では菌の増殖はほとんど認めなかったが、混合感染時にはそれぞれの菌の増殖が67~100%のマウスに起こっており、*E. coli* による感染の立場から考えると本菌の菌体外酵素などにより尿路粘膜の局所感染防御機構が障害を受け、少数の *E. coli* でも尿路での増殖が起こり結果的に起炎性が助長されたと考えることができた。

次に他の主な細菌との起炎性を比較したところ、*E. faecalis* = *E. faecium* < *S. saprophyticus* < *S. epidermidis* < *P. aeruginosa* < *E. coli* の順に起炎性が強いことがわかった。次に *E. faecalis* 50株の抗菌薬剤感受性をMICで比較すると第2、第3世代のcephem系抗生剤に対してはほとんどが25 µg/ml以上の耐性菌であったが、NFLX、OFLX、ENX、ABPC、PIPCなどに対してはMIC₉₀値が1.56~6.25 µg/mlと感受性が良好であった。したがって、臨床的に *E. faecalis* の中等度以上の菌量が compromised host の尿路から分離された場合には、従来から尿路感染症起炎菌の代表とされているグラム陰性桿菌の起炎性を助長する可能性もあり、幸いほとんどの本菌に対して感受性のあるABPCや新quinolone系抗菌剤などを併用して治療する必要があることが示唆された。

追加発言

9. 外科感染症におけるブドウ球菌の動向

中山一誠

日本大学医学部第三外科

最近ブドウ球菌感染症は増加傾向にあり、この原因については第3世代セフェムの乱用が警告されている。1979年より1985年における我々の成績では *S. aureus* 12.1%, *S. epidermidis* 10.1% である。また外来患者は入院患者より分離率が高い。また最近特に問題となっている MRSA は一般的傾向としては 10~30% の分離率が妥当である。1970年における我々の成績では 1.7% の頻度であり、すでに当時 MRSA は存在していた。最近の成績では約 20% の検出率であり、血液より培養される *S. aureus* はすべて MRSA であり、この内ショック例に関しては Toxic shock syndrome (TSS) との関係が問題である。この5年間に経験した菌血症症例 78例について検討すると、*S. aureus* 5症例 (6.4%), *S. epidermidis* 同様 5例 (6.4%) であり、両者で 12.8% と高率である。この内ショック症例は *S. aureus* 2例であり、MRSA であった。また *S. epidermidis* にも 1例のショック例を認めた。Enterococcus に関しては、*E. faecalis* は ABPC に良く反応し、*E. faecium*, *A. avium* に関しては β -lactamase と関係は不明である。これらの菌種は血液、髄液より原因菌として検出された時以外、生体にとっては胆汁酸代謝に必要な菌種すなわち善玉の菌種として特に治療の必要はない。

その他 *Peptostreptococcus magnus* は皮膚軟部組織感染症の主要なる病原菌の一つである。ブドウ球菌および *Peptostreptococcus magnus* は膿瘍形成が特徴であり、その発症論に関しては Glycocalyx あるいは Protein A が主要因子である。ブドウ球菌感染症の治療に関しては病巣より検出した MRSA 52株について検討した。これらの株はメチシリン disc により耐性株をスクリーニングした。

感受性測定に関しては日本化学療法学会標準法により接種菌量 10^8 cells/ml を用い、37°C にて培養を行なった。その結果 Minocycline が最も優れた感受性を示し、次いで Vancomycin, Habekacin, Netilmicin, Amikacin, Cephaloridine, Cefmetazole, Fosfomycin の順であった。MRSA による重症感染症の治療に関しては、単剤では Minocycline, Vancomycin, Habekacin, Netilmicin とごく限られた薬剤となり大量使用が不可能の事実より、Fosfomycin を中心とした cephem 系薬剤との併用が中心となろう (表参照)。

病巣由来 MRSA の感受性

	52 strains	
	MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)
HBK	0.78	6.25
AMK	25	200
DKB	50	>800
TOB	400	>800
GM	50	800
ASTM	400	>800
NTL	3.13	50
FOM	50	>800
CMZ	50	100
CER	25	50
LMOX	>800	>800
MINO	0.10	0.78
VCM	0.78	1.56
CLDM	800	800
DMPPC	>800	>800
CMNX	800	>800

Inoculum size: 10^8 CFU/ml

(まとめ)

- ブドウ球菌の分離頻度

	入院	外来
黄色ブドウ球菌	12.1%	35.2%
表皮ブドウ球菌	10.1%	23.3%
- 黄色ブドウ球菌の 80% は penicillinase 産生株である。
- 黄色ブドウ球菌の特徴は膿瘍形成にある。
- CNS の動向は院内感染の monitor となる。
- MRSA による敗血症は致命率が高く TSS との関連は今後の課題である。
- MRSA に対する消毒剤としてはヒビタンが有効である。
- MRSA に対する化学療法は CMZ+FOM, Vancomycin, Minocycline, Habekacin などが第一選択剤となる。

追加発言

- 耳鼻咽喉科領域におけるグラム陽性球菌の重要性について

杉田麟也

順天堂大学浦安病院耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域の主要な感染症から検出した GPC の検出率を報告した。いずれも順大浦安病院で経験したも

ので新鮮症例を中心としている。以下疾患名と GPC の検出率を示すが、() 内は嫌気性 GPC の検出率である。

急性中耳炎 62.2% (0%), 慢性中耳炎 34.0% (2.3%), 感染耳瘻孔 60.5% (39.5%), 片側性副鼻腔炎 50.1% (24.3%), 両側副鼻腔炎 55.2% (22.6%), 扁桃周囲膿瘍 90.4% (54.5%), 化膿性唾液腺炎 65.5% (38.1%) などである。

慢性中耳炎は *Staphylococcus aureus* が最も重要な GPC であるが、これ以外の疾患は、*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* および *Peptostreptococcus* など GPC anaerobes が主であって、*S. aureus* は各疾患ごとに 10% 程度を占めるにすぎない。これは *S. aureus* が中心とする従来の成績と著しく異なるもので、primary infection の実態を示していると考ええる。

臨床的に治療のうえで問題となるのは *Staphylococcus aureus* である。

小児の中耳炎、副鼻腔炎などから分離した *S. aureus* 50 株の三濃度ディスク法での感性率を示した。PCG 40.4%, MCIPC 86.0%, ABPC 76.9%, 第1～第2世代セフェム 90～98%, GM 86.3% などの感性率で他科と比較すると良好な感性率である。日常服用する抗生剤は、外来は ABPC, CCL, CEX, CLDM およびネブライザーにアミノ配糖体であり、病棟は第1および第2世代のセフェム, アミノ配糖体, ABPC である。

他院で治療を受けてきたような症例から分離される *S. aureus* は多剤耐性株のことが多く、薬剤選択に困ることがある。MRSA に対しては Minocycline, CMZ, アミノ配糖体を選択する。

追加発表

11. 産婦人科感染症におけるグラム陽性球菌

松田 静治
江東病院産婦人科

術後感染の頻度が高い産婦人科領域の骨盤内感染症、外生殖器膿瘍、創感染などにおけるグラム陽性球菌(GPC)の分離状況や意義について検討を行なった。骨盤内感染症から分離される好気性の GPC は 1970 年代前半に比べ、近年分離頻度が低下し 23% を占めるが、*Enterococcus* の占める割合が漸次増加した。このうちブドウ球菌(*Staphylococcus*)は 1981～84 年で 9.2% の分離頻度である。一方、嫌気性球菌(*Peptostreptococcus*)はわが領域ではかなり高頻度に分離され、1981～84 年で約 20% の分離率であり、1970 年代前半とほぼ同様の

成績であった。骨盤内感染症(子宮内感染、骨盤内膿瘍など)では複数菌感染が 2/3 以上を占めるが、GPC の単独感染にもしばしば遭遇する。主に単独感染として GPC (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*) を分離した子宮内感染 6 例、骨盤内膿瘍 8 例における症状、所見を検討すると、好気性グラム陰性桿菌+嫌気性菌(球菌、桿菌)の複数菌感染に比べ、多くは中等症以下の病態を示す例が多く認められた。外生殖器膿瘍(バルトリン腺膿瘍、外陰膿瘍など)、創感染からは好気性の GPC がそれぞれ 34%、30% に分離されるほか、嫌気性球菌(*Peptostreptococcus*)の頻度は 19%、8% であった。思春期、性成熟期、閉経期の各婦人および妊婦の計 237 例の膣内の細菌検索では、*Staphylococcus aureus* の分離は *Staphylococcus epidermidis* の 1/8 と低い。今回 MRSA の症例は創感染で 12.5% に認められるほか、本菌による産褥敗血症例を経験した。*Enterococcus* については過去 5 年間の骨盤内感染症、外生殖器膿瘍分離菌のうち 17.5% を占め、年次的にも分離頻度の上昇がみられるが、そのほとんどでは症例のうえで病原性を否定できるものであった。

【討論】

司会

河村 信夫
東海大学泌尿器科

石引 久弥
慶応義塾大学外科

現在、外科系各科領域で臨床問題となるグラム陽性球菌(GPC)は、*S. aureus* を主体とする *Staphylococcus* 属、*E. faecalis* を中心とする *Enterococcus* 属および嫌気性 GPC であることが判明した。これらの GPC 感染症の増加傾向が一般的であることも報告されたが、UTI における *Enterococcus*、眼、骨関節、耳鼻咽喉感染症の *Staphylococcus*、産婦人科感染症の嫌気性 GPC のように優勢菌種のはっきりした感染症もある。生体側条件、例えば臓器組織と起炎菌種との選択的親和性なども関与していることは否定できないが、その施設での抗菌剤、特に第3世代セフェムの使用量と GPC 感染症増加との密接な関連性のあることを示す資料も示された。

臨床的には GPC 感染症の重症性、難治性が問題となる。GPC 中では *Enterococcus* の病原性が特にとりあげられ、*Enterococcus* 単独菌では病原性の弱いこと、菌量との深い関連のあること、複数菌、特に *E. coli* との組

み合わせでは病原性が増加すること、などの意見も出され、病原性に多面性のありうる点が示唆された。結局、病原性を示す指標の探求、*Enterococcus* の細分化などの必要性も述べられた。

抗菌剤投与を中心とした治療法については、*Staphylococcus* における MRSA 対策のむずかしさが討論された。β-ラクタムと AGs 併用、MINO や VCM 投与が一般的であるが必ずしも効果的ではないようである。キノロン系投与量上昇による耐性株増加も報告され、TSS-Toxin の問題もからみ、MRSA に対する臨床策は困難性を増すと予測される。*Enterococcus* では薬剤耐性化傾向は明らかではなく ABPC の適用の余地が現在でもあるが、将来の変貌に注意すべきであろう。

一般演題

001. *Citrobacter freundii* に対する Imipenem の抗菌力

布施愛栄・井上松久¹⁾・三橋 進
エビゾム研究所、

¹⁾群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設

C. freundii に対する Imipenem (IPM) の感受性分布は、他の第3世代セフェム剤が二峰性であるのに反し鋭い一峰性の分布である。我々は IPM の *C. freundii* に対する作用機構を検討した。(1) MIC₅₀ は IPM が 0.33 μg/ml, 他の4剤は 15.66~37.60 μg/ml であった。IPM と CAZ の感受性相関より CAZ 耐性菌にも IPM は低い MIC を示した。(2) CFX 添加または高温培養により誘導された CSase の影響を MIC より調べた。IPM はいずれの場合も MIC の上昇は認められなかったが CAZ は MIC の上昇した株が多数認められた。CAZ 耐性は CSase によることが判明した。(3) CAZ 耐性株より分離した CSase に対する安定性は、UV 法では CPZ のみがやや不安定であった。また、薬剤と相酵素液との18時間反応後の残存力価を Bioassay 法で調べると、IPM と CAZ はわずかに分解され、60% 以上、CTX は 30~60%、CZX、CPZ は検出限界以下であった。(4) CSase 親和性を CER の水解の阻害で調べたがいずれも同程度の小さい Ki 値を示した (IPM 0.22~2.28 μM, CAZ 1.33~7.50 μM)。(5) 薬剤の外膜透過性を比較した。*E. coli* の外膜欠損変異株とその pMS 185 保有株 (*C. freundii* の CSase の clone) の MIC を比較した。CS 109 株のシリーズでは IPM は不変、他剤は親株の 8~16 倍 MIC が上昇し、これに pMS 185 を保有するとさらに MIC は上昇した。また、MC 4100 のシリーズでは pMS 185 非保有株間でみると、IPM は ompF⁻ の

影響を受けたが他剤と異なり ompR 2, envZ の影響を受けなかった。さらに pMS 185 保有株の MIC は元株のそれと全く同様であった。これらの結果より IPM は *E. coli* の porinF を他剤と異なる速度で透過しているものと推察された。以上の結果より、IPM の抗菌力は *C. freundii* の CSase に対する安定性、良好な外膜透過性に加え、菌の生育に必須でかつ量的に最も少ない PBP-2 に親和性が高い点などにより説明されよう。

002. 新鮮分離株に対する Rokitamycin の薬剤感受性

高島明子・山路 真也・諸星 俊郎
尻谷善則・三枝美貴子・横井山繁行
早野和夫

東洋薬造(株)リサーチセンター

目的：近年臨床より分離された株に対する新マクロライド (Mac) Rokitamycin (RKM) の抗菌力を、EM, JM, MDM, LCM および CCL を対照薬剤として比較検討した。

方法：MIC は日本化学療法学会標準法に準じた。殺菌力は 37°C 1時間培養後薬剤を添加し、経時的に生菌数を調べた。

結果と考察：*S. aureus* に対する RKM の感受性ピークは 0.20~0.39 μg/ml, MIC₅₀ は 8.06 μg/ml を示した。RKM の高度耐性株の分離頻度は他の薬剤に比べ少なかった。*S. epidermidis* では 0.20 μg/ml に感受性のピークがみられ、*S. aureus* 同様優れた抗菌力を示した。また *S. pyogenes* の感受性ピークは 0.05 μg/ml であり、EM, JM, MDM 耐性株の約 20% が RKM に感受性を示し、他の Mac より優れた抗菌力を示した。MIC₅₀, MIC₉₀ との差が小さいことから、RKM に対する耐性菌は少ないと推察された。また MIC 濃度における殺菌力について検討した結果、*S. aureus* Smith では RKM は 2時間目から生菌数の減少が認められ、8時間目の再増殖は認められなかった。また、CEX, CCL でも同様の現象がみられたが、8時間後の増殖が認められた。*S. pyogenes* Cook では RKM のみ生菌数の減少が認められた。*H. influenzae* Shiga に対する CCL の増殖抑制作用は静菌的であったが、RKM は4時間後に生菌数は測定限界以下に達した。また *H. influenzae* では、1/2 MIC 濃度で走査型電顕により著明な形態異常が認められた。RKM は構成型耐性菌の一部および誘導型耐性菌に優れた抗菌力を示し、また強力な殺菌作用を有することを特徴とする Mac と考えられた。