

第34回日本化学療法学会西日本支部総会

期日：昭和61年12月4日～5日

会場：愛知厚生年金会館

会長：山本俊幸（名古屋市厚生院）

特別講演(I)

ヒトT細胞向性レトロウイルス
の感染病理

花岡正男

京都大学ウイルス研究所病理部

現在、レトロウイルスの感染によって誘発される疾患として、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)、後天性免疫不全症候群(AIDS)が注目されている。

ATLLは、標的細胞をトランスフォームさせる領域(pX)を、そのプロウイルスを含む oncovirinae 族の、HTLV-I の感染によると目されている。ATLL の腫瘍細胞は、細胞核の特異的な変形を示す例が多く、これらは花びら細胞(flower cell, F細胞)と呼ばれている。F細胞を含む腫瘍細胞の多くは、CD4⁺CD8⁺のヘルパー・インデューサー型T細胞であるが、症例のなかには、CD4⁺CD8⁺のサブプレッサー・サイトトキシック型T細胞のマーカーをもったものもある。ATLL患者の血液、骨髄、リンパ節、皮膚などの新鮮標本内では、腫瘍細胞にさえ、ATLL 関連抗原(ATLA)は検出されない。ただ、1～3日の短期培養によって、腫瘍細胞内にATLA ないし HTLV-I 粒子が検出される。ATLL患者の末梢血細胞をIL-2とともに培養しても通常F細胞は増殖していない。この際増殖するのは、恐らく正常のT細胞である。しかし、これらのT細胞にもHTLV-Iは感染しており、ATLAは検出される。したがって、IL-2なしでATLL患者の末梢血細胞を培養すると、F細胞型の核形をもつ細胞を含む細胞株が得られる。それらの細胞核のATLA陽性細胞率は様々であるが、なかに、高々2%の細胞がATLA陽性である細胞株、KUT-2が得られた。KUT-2細胞でBALB/cマウスを免疫し、その脾細胞と、BALB/cマウス由来、NS-1骨髄腫細胞株とでハイブリドーマを作り、得られた単クローン抗体のなかから、ATLL腫瘍細胞(KUT-1, 2, MT-1, M-2, HUT-2各細胞)と反応し、ATLLと無関係のTリンパ球細胞株(CEM, MOLT-4, HSB-2各細胞)、正常ヒト末梢血のPHAによる増殖細胞(Tac抗

原陽性)、EBウイルスでトランスフォームしたB細胞と反応しないものとしてFTF-148抗体を選び出した。この抗体は、免疫電顕法で、細胞膜、細胞質内膜成分を主に分布しているが、HTLV-I粒子とは反応しない。KUT-2細胞に³H-ロイシンをとりこませ、または³²Pを結合させたのち、細胞を融解破砕し、その遠心上清をこのFTF抗体で沈降させ、SDS-PAGEでみた抗原の分子量は75,000と5,000であり、糖を結合していない。したがって、このFTF抗体は、HTLV-Iのenv.gagの最終産物とは異なる。末梢血リンパ球の5%以上がFTF陽性のときを、假にFTF陽性例とすると、ATLL患者の4/18(22.2%)、ATLL非流行地域の供血者0/11、同流行地域の供血者2/27(陽性2例はATLA陽性者)が陽性であり、ATLL患者の陽性率は期待に反し低率であった(鹿児島大第二内科、花田ら)。ところが、生検リンパ節においては、活発に増殖中のKi-1陽性細胞にFTF陽性のものが多かった。そこでリンパ節の凍結切片をみると(鹿児島市立病院、徳永ら)ATLA陽性のATLLの86%がFTF陽性であった。現在ATLA陰性のリンパ腫でFTF陽性例とともに、ATLA陽性のFTF陰性例について、組織像の検索を進めているところである。いずれにせよ、このFTF抗体を用い、組織学的にATLLないしその前駆状態におけるATLL細胞の組織内における同定ができるようになった。

HTLV-Iの感染経路と、感染群におけるATLL発症頻度を知るため、宇和島地方で調査を行なった。この地方では、F細胞のvery low percentage carrierが、患者家族内の血清抗ATLA抗体陽性者(血清陽性者)に高率に見出され(32/72, 44.4%)、HTLV-Iが家族内とくに、母から子へ感染することが分った。この地方の40歳以上の血清陽性者すなわちHTLV-Iキャリアは11%であるが、そのなかから、1,633人に1人の割合でATLLが発症してくることが計算された。ATLLの発症には、細胞免疫能の低下が密接な関係をもっている。すなわち、ATLL患者の殆どがPPD皮膚反応陰性で、PHAに対するリンパ球反応も低下しており、半数が日和見感染症で死亡する。しかし、血清抗体の産生能あるいは、血清免疫グロブリンの各アイソタイプの低下はみ

られない。ATLLの生検リンパ節では治療前において、96%に胚中心の消失がみられる。しかも、腫瘍細胞がT細胞域の副皮質に分布するに止り、B細胞は皮質周域でよく残存している例でも、胚中心が消失している。他方、髄索の形質細胞には減少はみられず、むしろ増加している例もある。

胚中心が消失ないし燃えつきた(burn out)形となり、あるいは、樹状細胞はあっても、胚中心B細胞が殆どみられないangiosclerosisとなった胚中心などを示すリンパ節で、形質細胞が増加し、臨床的には、細胞性免疫能が低下しているにもかかわらず、体液性免疫能はよく保持されて、高 γ -グロブリン血症さえ伴う一連の疾がある。Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia (AILD)、多発性神経炎と内分泌障害を伴うplasma cell dyscrasia (Crow-深瀬病)、Castleman型リンパ腫の形質細胞型などが、それに該当する。高 γ -グロブリン血症や形質細胞の異常な増加こそないが、ATLLの多くも同様なリンパ節所見を示している。さらに、AIDSの日和見感染症例でも似たような所見を示す。

AIDSを誘発するウイルス(human immunodeficiency virus HIV, HTLV-III/LAV)は、レトロウイルスのlentivirinae族に属し、T細胞に感染して強い増殖を示し、細胞を破壊し、T細胞とくにヘルパーT細胞の潰滅による細胞性免疫不全を来し、患者はPneumocystis cariniiを主とする日和見感染症か、Kaposi肉腫で死亡する。Kaposi肉腫のリンパ節では剖検例においても、胚中心がよく発達しているが、日和見感染症の方では、やはりリンパ節での胚中心の消失がみられ、血清免疫グロブリンや抗体産生の減退はない。

以上、レトロウイルス感染症としてのATLL、AIDSを中心に、リンパ節の胚中心消失と形質細胞の残存ないし増殖、細胞性免疫能の選択的減退といった一群の疾患について考察した。

特別講演(II)

外科的重症感染症と多臓器障害

由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科

多臓器障害 multiple organ failure (MOF) は外傷、出血、ショックなどの病態下でも発症するが、最も頻度が高いのは感染に起因するMOFであり、とくに消化器外科領域においては、グラム陰性桿菌感染症から endotoxemia, septic shock に移行する機会が多く、MOFに

進展する危険性が高い。一般にMOFの80%は感染に由来するといわれておりその予後はなお著しく不良である。

教室における最近10年間の重症感染症55例のうちMOFに移行した39例について、その原因疾患、発症の背景因子とくに起炎菌とendotoxemiaの関係、免疫学的背景などを検討するとともに、近年、話題となっているアラキドン酸代謝物や各種蛋白分解酵素、活性酸素の臓器障害性に関しても、2,3の臨床的、実験的研究を行ない、MOFの成因と病態、とくに肝障害の関係について考察し、重症感染症の治療方針、MOFの発症予防について私見を述べた。

1. MOFの原因疾患ならびに予後

MOFの診断基準は望月、玉龍らのそれに従って分類した。また重症感染症については、①120/分の頻脈、②悪寒微熱と38°C以上の発熱(3日以上)、③白血球増多または減少、④明らかな細菌感染の存在の4項目をもって基準とした。MOFの原因となった感染症で頻度の高いものは肝・胆道感染、消化管縫合不全、穿孔性腹膜炎であり、かつ、これらに由来するものの死亡率が高い。MOF例の死亡率は77%を示したが、本邦の報告例においても70~80%であり、一般に予後は不良である。

障害臓器として頻度の高いものは肝、腎、肺であり、消化管出血、心不全、意識障害がこれにつぐ。なお感染によるMOFでは凝固線維系の異常すなわちDICを合併することが極めて多く、肺、肝、腎と同じ程度の発生頻度である。ただし臓器障害の発生時期からみると肺と肝の障害は早期に起こるが、腎障害、DICの発生時期は遅い。消化管出血や心不全も遅い。DICに関してはその発生時期が遅い点からみると、MOFの原因としての病変ではなく、その一部分症と考えるべきであろう。なお肺障害としてのARDSについては最近研究が進み、その予防と治療に関し目覚ましい成績があげられているが、肝障害の予防と対策に関する研究は少なく予後は不良である。また障害臓器数が多いほど予後は不良であり、4臓器障害例は90%以上が死亡している。

2. MOFにおける複数菌感染

MOF移行例は強毒菌であるKlebsiella, E.coliの頻度が高く、またEnterococcusも多く認められる。またP.aeruginosa, Enterobacter, Serratia, NF-GNRなどのグラム陰性桿菌も検出頻度が高く、とくにこれらの菌種が複数で認められ、3菌種、4菌種以上が検出されるものでは予後が不良であり、これには菌相互間の協力作用やindirect pathogenicityとしての β -lactamaseによる抗生剤の不活化、エンドトキシン産生量の増加などによる病態の悪化が関与していると推測される。

3. MOF と endotoxemia の関係

Limius 法で測定した成績では、MOF 例で 81% の陽性率を示したが、他の重症感染例では 19% であり、MOF 発生にエンドトキシンの関与が大きいと考えられる。また endotoxemia は閉塞性黄疸や肝硬変例の前後感染時、あるいは閉塞性化膿性胆管炎例において頻度が高い。血中の TB が 3 mg/dl 以上の重症感染例はそれ以下のものに比し死亡率が高い。これらの事実は肝障害のための肝の網内系におけるエンドトキシン処理能の低下に関係があると考えられる。肝におけるエンドトキシンの取り込みをラットについてクロームでラベルしたもので検討した成績では、肝における取り込みが最も高い。しかしエンドトキシンの投与量が増加すると取り込み率はかえって低下し頭打ち現象が認められた。このことは RES 機能の低下した肝障害例では更に強調されるものと思われる、いわゆる肝におけるエンドトキシンの spill over 現象を示唆するものである。

4. 重症感染時における補体系、血中酵素活性の変動

重症感染時には各種補体系が活性化される。臨床的には CH_{50} 、 C_3 、 C_4 、 C_5 の低下として捕えられてきたが、臨床例について活性化補体 C_3a を Radioimmunoassay 法で測定したところ、著しい高値を示していることを証明した。エンドトキシンによる補体系の活性化に始まる反応系は、好中球、マクロファージ、血小板に作用して炎症反応が惹起され、これらが各種蛋白分解酵素、活性酸素、アラキドン酸代謝物を遊離して血管内皮細胞を障害し、MOF へと進展すると考えられている。実際に臨床例について測定した血中 β -glucuronidase については、有意の変動を認めなかったが、好中球由来の Elastase はいずれも明らかに上昇しており、とくに予後不良例に高値例がみられたことから、MOF 発生に関与している可能性が考えられた。

5. エンドトキシンによる Thromboxan B_2 (TXB₂) の変動

血小板やマクロファージ由来のアラキドン酸代謝物 TXB₂ は血小板凝集や血管収縮作用によって MOF の発生およびその病態に関与している可能性がある。家兎にエンドトキシンを投与して検討した結果、血中および肝組織中に TXB₂ の増加がみられ、また肝細胞壊死像を証明した。この変化は閉塞性黄疸家兎においてより顕著に認められ、重症感染時における肝障害の発生に TXB₂ が何らかの影響を与えているものと推測された。

6. 重症感染症、MOF の治療について

以上のごとく MOF の発症には肝胆道感染、腹腔内感染、グラム陰性桿菌による複数菌感染、endotoxemia などの関与が大きく、早期における適切な化学療法が重

要であることはいうまでもないが、septic shock や補体系の活性化に伴う過剰な炎症反応、とくに好中球、マクロファージ、血小板に由来する各種蛋白分解酵素、活性酸素、アラキドン酸代謝物による臓器障害に対しての早期における予防策が大切であると考えられる。

重症感染に対するステロイドの投与、および投与時期について検討した結果では、MOF 移行率、予後に差はみられなかったが、他に多くの因子が関与しているものと考えられた。

そこでステロイドや蛋白分解酵素阻害剤の効果を検討すべく、ヒト血液、および好中球にエンドトキシンを作用させ、これに Hydrocortisone、Nafamostat mesilate、Urinastatin を加えてその阻害効果を試験管内で検討したところ、 C_{18} 、 C_{16} 、 C_{14} については Nafamostat が最も強く活性化を阻止した。好中球 Elastase および β -glucuronidase については Hydrocortisone がその遊離を有意に抑制した。これらの成績は試験管内実験によるものではあるが、重症感染症時における補体系の活性化、蛋白分解酵素の遊離に対し、ステロイドや蛋白分解酵素阻害剤の有用性を示唆するものである。

我々の教室における重症感染症を年次的にみると、昭和 55 年以降の後半の症例では重症感染例の MOF 移行率は減少し、しかも死亡例も少ない。これはステロイド剤に加え FOY の併用を開始したこと、さらにレスピレーターやスワングアンツカテテルの使用による積極的な呼吸・循環系の管理、人工透析、血漿交換などを施行するようになったことが大きく関与していると思われる。

以上、教室の重症感染症、多臓器障害例の概要を述べ、とくに閉塞性黄疸、肝障害、肝不全の存在が病態と予後に大きく関与していることを強調した。治療にあたって重要なことは、感染早期における適切な化学療法に加え、ステロイドや酵素阻害剤の併用により MOF への移行を予防することである。

教 育 講 演

抗生剤と出血傾向

安永 幸二郎

関西医科大学内科学第一講座

抗生剤による出血傾向の機序は、血小板の障害、血管の障害、凝固の障害に分けられる。血小板の障害には血小板減少と機能障害があり、血小板減少の機序には骨髄抑制と破壊亢進がある。凝固の障害は主としてビタミン K 依存性凝固因子の産生障害によるものである。

1. 抗生剤による血小板減少

抗生剤による血液障害の実態は、大久保らの全国調査

によれば、顆粒球減少が最も多く、血小板の減少も少数ながらみられる。1976～1981年にはクロラムフェニコールの使用制限によって汎血球減少は減少している。

薬剤アレルギー性血小板減少症の診断については、*in vitro* の検査で陽性であれば原因薬剤の可能性が高いが、陰性でも否定することはできない。再投与が最も確実な診断であるが、実際には行ない難いことが多い。

2. 抗生剤による血小板機能障害

LMOX 1,000 $\mu\text{g/ml}$ ないし LMOX 1,000 $\mu\text{g/ml}$ + TOB 50 $\mu\text{g/ml}$ をヒトの PRP に添加した飯田の成績では、ADP 凝集は抑制され、ADP の一次凝集の抑制と関係するといわれる血小板表面陰性荷電 (E. P. M.) の増大がみられた。また、血管内皮下組織における粘着にはほとんど影響がみられず、血栓形成の軽度の抑制がみられた。ウサギに LMOX ないし TIPC を 400 mg/kg/day 7日間投与すると、ADP 凝集の抑制とともに E. P. M. の増大が認められた。

BANG(1982年)は健康者に LMOX 12 g/日を7日間投与して、ADP 凝集の抑制を報告している。飯田の検討では LMOX その他のセフェム剤の常用量 2g～4g/日を15例に投与し、感染症の回復とともに凝集能が回復するものが約半数に認められた。

BARRY(1976年)は、PRP に CRP を添加し、CRP の量に応じた ADP, collagen 凝集の抑制を報告しているが、教室での臨床例でも、CRP 値と血小板 ADP 凝集および collagen 凝集の間には負の相関傾向を認めた。

3. 抗生剤による血管障害

薬剤による血管障害性出血傾向はアレルギー性紫斑病とビタミン C 欠乏に大別され、前者はさらに Schonlein-Hemoch 型と過敏性血管炎型に分けられる。サルファ剤は Schonlein-Hemoch 型、ペニシリン・INH・SM は過敏性血管炎型であり、テトラサイクリンはビタミン C 欠乏をきたすとされている。右馬は、ラットに CBPC ないし CET 400 mg/kg と、Evans blue 5 kg/ml を静注して、残留色素濃度の有意の低値を認め、抗生物質の大量投与は血管透過性を亢進させるとしている。

4. ビタミン K とその代謝

K には種々の同族体が存在し、緑色野菜に含まれる K_1 (フィロキノン) と腸内細菌により合成される K_2 (メナキノン) が主なものである。K 欠乏症の診断には一般にはプロトロンビン時間が用いられるが、Protein induced by vitamin K absence or antagonists (PIVKA), K 依存性凝固因子活性、血中 K 濃度などを測定すれば、さらに正確に K 欠乏状態を把握することができる。

食事由来の K は小腸上部から能動的に吸収され、腸内細菌により合成された K は大腸から拡散によって受動的

に吸収される。吸収された K は肝で K-reductase により還元型のヒドロキノン (KH) となり、KH は K 依存性前駆体タンパク質の Glutamic acid (Glu) が γ -carboxyglutamic acid (Gla) に変換して K 依存性タンパク質が産生される際に働く γ -glutamyl carboxylase の補酵素として作用し、K epoxide (KO) となる。K epoxide は epoxide reductase により酸化型の K となって再利用される。K 依存性タンパク質はアミノ末端に Gla をもっており、これが Ca^{2+} と結合することにより凝固作用が発現する。Gla をもつ K 依存性タンパク質にはプロトロンビン (第 II 因子)、第 VII、第 X、第 X 因子などの凝固因子や、プロテイン C、S、オステオカルシンなどがある。生成された γ -carboxyglutamic acid (Gla) は腎で代謝され、尿中に排泄される。K 欠乏時には、Gla が充分生成されていないタンパク質、いわゆる PIVKA が産生される。

5. 抗生剤投与による K 欠乏の機序

PINEO ら (1973年) が抗生剤投与中の患者で PT 延長とともに出血傾向を示し、K 投与により改善したことを報告して以来、抗生剤による K 欠乏症が目されるようになった。本症の機序としては腸内細菌抑制による腸管内でのビタミン K の合成障害と、肝でのビタミン K の代謝障害があげられる。*Bacteroides fragilis*, *E. coli* などの腸内細菌は K_2 を合成しているが、脂溶性の K が脂肪の吸収が不良の大腸で充分吸収されるかという点に問題があった。

UDALL ら (1965年) は、ビタミン K 欠乏食を与えた正常人で有意の PT 延長を認め、ヒトでは腸内細菌由来の K より食事由来が重要であるとした。山野も通常ラットに K 欠乏食を与えると PT 延長、PIVKA-II 増加などの K 欠乏症が発症し、その程度が K 欠乏食の程度に応じて変動することから、腸内細菌による K は K 欠乏を予防できるほどには利用されていないとした。また、K 依存性に生成される尿中 Gla は K 欠乏により低下したが、K 投与による回復は血中 K 依存性凝固因子よりかなり遅く、その原因としてオステオカルシンなどの他の K 依存性タンパクの代謝の影響を考慮している。

NEU (1983年) は、第3世代のセフェム系抗生剤のうち、Cefotaxime では K 欠乏症が起こり難く、Latamoxef で K 欠乏を起こす例が多いことから、3位側鎖の N-methyltetrahydrothiol (NMTT) に注目し、肝での γ -glutamyl carboxylase の阻害を推測し、LIPSKY ら (1983年) も *in vitro* において NMTT が dose dependent に γ -glutamyl carboxylase 活性を阻害することと報告した。これに対して内田ら (1984年) はこの場合の NMTT の濃度は非常に高濃度であり、適正な条件下では

NMTT は γ -glutamyl carboxylase を阻害しないとされた。

一方、SUTTIEら(1983年)は、NMTTはK epoxide reductaseを阻害することを推測し、BECHTHOLDら(1984年)もNMTTを含む抗生剤を投与した患者にKを投与するとK epoxide濃度の上昇がみられることからこれを支持した。内田ら(1985年)は通常飼料飼育ラットと、PTが軽度延長を示す程度のK欠乏食飼育ラットにそれぞれにNMTTを有する抗生剤とNMTTを有しない抗生剤を投与し、通常飼料飼育ラットでは通常ラット、無菌ラットともPTに変化を認めず、K欠乏食飼育ラットでは両者ともNMTTをもつ抗生剤投与によってPTが有意に延長し、この際 γ -glutamyl carboxylase活性は阻害されず、K投与によりPTが速やかに回復したことから、NMTTはK依存性薬固因子の合成過程ではなく、Kの代謝に関係するものとした。

6. 抗生剤投与患者におけるPIVKA、PTおよびAPTT

同一抗生剤の投与を3日間以上受け、Kの投与を受けなかった症例で検討した飯田の成績では、NMTTをもたない抗生剤を投与された30例ではPIVKA陽性はなく、NMTTをもつ抗生剤を投与された28例ではPIVKA陽性は6例(21%)であった。この6例中5例はIVH中の患者であり、PIVKA陽性群は抗生剤投与によりPT(%)の有意の低下を示した。

7. 症例

男性、51歳、腎破裂による急性腎不全、腹膜炎、肺炎を発症し、透析療法とともにLMOX 2g \times 2/day、CLD 1,200mg \times 2/day、CFS 1g \times 2g/dayなどが投与され、中心静脈栄養が行なわれた。抗生剤投与11日目に採血部位の止血困難などの出血傾向をきたし、PT 10%、APTT 66.9秒、PIVKA 16 μ g/ml以上、Vitamin K₁ 0.1ng/ml、MK-7測定限界の0.05ng/ml以下であった。Fibrinogen 516mg/ml、FDP-E 373ng/ml、血小板数 60.3 \times 10⁴/mm³でDICは否定され、K欠乏の診断のもとにKの投与が行なわれた。K投与前測定限界0.05ng/ml以下のepoxideは投与後24時間後には51.9ng/mlと上昇し、出血傾向は改善、PTも回復した。本症例はK投与後epoxideの上昇がみられたことから、NMTTによるepoxide reductaseの阻害が推定された。

8. LMOXの臨床第4相試験成績

全国の主要大学病院および大病院232施設から集計したLMOX投与の1,653例のうち、29例を除いた1,624例における副作用発現頻度は11.76%で、6例に出血症状が認められた。評価可能な1,049例のうち、出

血および血液凝固異常を示したのは31例、延べ51件であった。出血症状6件の内訳は、手術、注射時の出血が3件、血便、点状出血および出血斑拡大各1件であった。血液凝固系異常延べ51件の内訳は、血小板減少6件(0.57%)、プロトロンビン時間延長13件(1.24%)、活性部分トロンボプラスチン時間延長12件(1.14%)、出血時間延長14件(1.33%)であった。

出血・血液凝固系異常の発現率が比較的高率であった背景因子は、a. 年齢(70歳以上の高齢)、b. 基礎疾患・合併病(癌・悪性新生物、結核、糖尿病、肝臓、肝硬変)、c. 併用薬(アスピリンなど)、d. 食事(粥食、流動食、絶食)、e. LMOX投与量(8g/日以上)であり、これらの危険因子をもつ患者、とくに危険因子を重複してもつ患者に対しては、慎重に投与する必要があると考えられた。

9. 結論

1) 抗生剤は、背景因子に問題がない場合、常用量の投与では出血傾向についての懸念はとくに必要でない。

2) 大量に抗生剤を用いる場合、とくにNMTTをもつ抗生剤の大量投与では若干の注意が必要となる。

3) 全身的な抵抗力の低下を招く重篤な感染症や、高齢、重篤な基礎疾患・合併症、食餌摂取不良などの背景因子をもつものでは、抗生剤投与量の調節やビタミンKの予防的投与などの配慮が望ましい。

会 長 講 演

高齢者肺炎の変貌

山本 俊 幸

名古屋市厚生院内科

近年、人口の高齢化、社会経済の向上、医療の発達、化学療法の進歩、臨床細菌学の技術向上などにより、細菌性呼吸器感染症の病態と起炎菌はかなりの変貌がみられている。高齢者は各種の基礎疾患をもち、肺炎に罹患し易く、化学療法の普及にもかかわらず、その死亡率は高率である。厚生省人口動態統計における肺炎・気管支炎の年齢別死亡率は、60歳以上の高齢者では、他の年齢層に比して増加し、とくに70歳以上では加齢とともに著しく高率なることを示している。今後、必然的に高齢化が進むことを考えれば、高齢者における呼吸器の感染症、なかでも肺炎の占める頻度は増加し、その治療は重要な課題である。

今回は、名古屋市厚生院における高齢者の肺炎について病理像、起炎菌の状況、吸収が遅延する肺炎、多種病原体抗原による免疫療法について述べる。

1. 病理像

当院における過去 20 年間の剖検例 1,422 例を昭和 40 年から 49 年を前期 (715 例, 平均 74 歳), 昭和 50 年から 60 年を後期 (707 例, 平均 79 歳) として主要病理所見の保有頻度をみると, 前期では肺炎 (38.2%), 脳軟化 (25.2%), 悪性新生物 (24.6%), 胆石 (16.1%), 消化管潰瘍 (8.3%) の順であり, 後期では肺炎 (46.1%), 悪性新生物 (29.4%), 胆石 (21.8%), 脳軟化 (19.7%), 心筋梗塞 (18.0%) の順で, 前・後期ともに肺炎が最も高率にみられた。

病死死因についてみると, 同様に前期では肺炎 (21.3%), 悪性新生物 (14.4%), 心疾患 (12.8%) の順で, 後期では肺炎 (31.3%), 悪性新生物 (16.0%), 心疾患 (14.9%) の順であり, 順位の变化はなかったが, 後期での肺炎死の増加が著明であった。後期における死因を年代別にみると悪性新生物は加齢とともに減少していたが, 肺炎死は 80 歳以上で急激な増加を示していた。

高齢者肺炎 102 例を臨床病理的にみると, 葉状肺炎が 89 例 (87%) と大部分を占め, 大葉性肺炎は 7 例 (7%), 肺化膿症は 6 例 (6%) であった。葉状肺炎では沈降性, 顕微鏡性が各々 16 例 (16%) であり, 心不全合併は 14 例 (13%) であった。これらの肺炎と肺炎による死亡率との関係は大葉性肺炎は 100%, 肺化膿症は 67% であり, 葉状肺炎は 47% と低率であったが, 顕微鏡性肺炎は 75% と高率であった。

肺炎以外の肺病理所見をみると, フィブリンの器質化 42%, 肺気腫 41%, 異物巨細胞 37% が主なものであり, 他に線維化 20%, 硝子膜 14%, 膿瘍 12%, 結核 19% (活動性 10%, 非活動性 9%) などがみられた。高齢者肺炎の特徴の一つとされる顕微鏡性肺炎が 16% であったが, 顕微鏡のエピソードを示唆する異物巨細胞を伴う小肉芽巣が 37% にみられ, 末期肺炎に至るまでの歴史を物語る所見と考えられた。また, 最近の器質化肺炎あるいは混合型の病像を示す肺炎など, 胸部 X 線上肺炎陰影の吸収が遅延する肺炎の増加を示唆する器質化, 線維化, 硝子膜などの所見がみられ, さらに, 活動性肺結核が 10% にみられたことも見過せない一つの問題点と考えられた。なお, 肺に器質化を認めた症例の頻度は昭和 58 年以降で増加の傾向にあった。

次に病変発現部位による分類では, 肺泡性肺炎が 71 例 (70%) であったが, 肺泡性肺炎と間質性肺炎の両者の特徴を多少にかかわらず示す混合型は 10 例 (10%) であり, 混合型に準ずるものが 21 例 (20%) 認められ, 混合型の死亡率は肺泡性肺炎 (52%) に比して高率 (70%) であった。

肺炎の拡がりや死亡率, 肺炎と肺うっ血水腫の部位については, 肺炎の拡がりは 3 葉以上の拡がりを示す場合

は 65% 以上の死亡率を示し, 肺炎の部位は両下葉が最も多く, 次に右上葉の順であった。肺うっ血水腫は 102 例中 50 例 (49%) に認められ, その部位は肺炎の分布と同様で, 沈降性肺炎あるいは心不全合併肺炎に関連したものと考えられた。

2. 起炎菌の状況

当院における過去 5 年間の喀痰中細菌の推移をみると, 黄色ブドウ球菌, セラチア, 緑膿菌が増加し, 肺炎桿菌, 変形菌の減少がみられ, 剖検肺の培養成績でも第 3 世代セフェム剤の使用以後において, 黄色ブドウ球菌 (5%→11.8%), 緑膿菌 (8%→11.6%), ドブコウ糖非発酵菌 (7%→15.2%), 真菌 (2%→6.8%) の増加, 肺炎桿菌 (22%→6.5%), 大腸菌 (12%→3.9%) の減少が明らかで, 絮用されている化学療法剤の影響を示唆する成績であった。

しかし, 呼吸器感染症の起炎菌の決定は困難であり, 特に高齢者では喀痰の採取もできないことが多い。当院では経皮的気管吸引法 (以下 TTA) を採用し, 検索している。

最近の 1 年 4 か月間に検索した喀痰 764 検体と TTA 143 検体からの分離菌の比較では, グラム陽性菌は喀痰で黄色ブドウ球菌 (17.5%), 表皮ブドウ球菌 (4.6%), TTA で肺炎球菌 (17.6%), 黄色ブドウ球菌 (16.9%) であり, グラム陰性菌は喀痰で緑膿菌 (31.5%), セラチア (16.6%), 肺炎桿菌 (9.3%), 大腸菌 (1.5%), TTA で緑膿菌 (16.2%), 肺炎桿菌 (14.1%), インフルエンザ菌 (11.3%), セラチア (5.6%), 大腸菌 (2.1%) であり, 喀痰と TTA で明らかに異なる成績であった。

また, 肺炎 88 エピソードについて病院内発症と同じ院内でも特別介護老人ホーム (以下, 特養) での発症に分けて TTA の成績を比較すると, 病院内発症では緑膿菌 (37%), 黄色ブドウ球菌 (30%), 肺炎桿菌 (22%) の頻度が高く, 特養発症では肺炎球菌 (33%), インフルエンザ菌 (24%) によるものが多く, 同じ院内でも生活場所による差が明らかであった。さらに, いずれの群においても, 口腔内常在菌の検出頻度が高く, 高齢者の下気道には半数以上に口腔内常在菌の存在が明らかになった。

3. 吸収が遅延する肺炎

既に述べたごとく, 原因は未だ解明されていないが, 適切な抗菌化学療法にもかかわらず胸部 X 線上肺炎陰影の吸収が遅延する肺炎が増加傾向にある。

仮に, 吸収遅延性肺炎 (Unresolved pneumonia) としてその頻度は対象, 診断方法, 定義などが異なるため一定ではないが, 欧米では Israel 等が 12.2%, Boyd により 2.4% であり, 本邦では今野ら 6.7%, 松島ら 6.5%, 高松ら 10.4% と報告されている。当院において

は最近1年間の高齢者肺炎 91 例中 10 例 (11%) にみられ、今後の肺炎の治療に際し重要な問題と考えられた。

また、本症の診断については胸部X線所見の詳細な追跡と病理学的検索であり、病理学的には経気管支肺生検、経皮的肺生検、開胸肺生検、剖検などが挙げられる。病理学的所見では経気管支肺生検および剖検所見から検討した結果、種々の病変が混在しており、主な所見としては器質化、混合型の病変、線維化、肉変などが挙げられる。

治療については報告例も少なく、ストレプトキナーゼとストレプトドルナーゼの気管支内注入、ニコゾールトリプシンの気管支内注入、外科的切除、気管支洗浄、副腎皮質ステロイド剤投与などが行なわれているが、確立された治療法はなく、当院では化学療法剤とステロイド剤の併用により良好な成績を得ている。しかし、ステロイド剤の併用に際しては肺癌、肺結核、肺真菌症を除外することが必要である。

4. 多種菌体抗原による免疫療法

多種菌体抗原 (ブロンカスマ・ペルナ、以下 BB) による高齢者肺炎の予防の試みについて述べる。

BB は現在本邦において気管支喘息、鼻アレルギー、慢性副鼻腔炎に適応が認められている免疫療法剤であり、呼吸器感染症の主要起炎菌である肺炎球菌、ブドウ球菌、緑膿菌、肺炎桿菌、インフルエンザ菌など 8 種の菌体成分を含んでいる。

対象症例は肺炎の既往歴のある高齢者 74 例で、男性 42 例、女性 32 例、年齢は 61 歳から 96 歳 (平均 79.5 歳) であり、対照群としての BB 非投与群は 27 例、男性 14 例、女性 13 例、年齢は 62 歳から 93 歳

(平均 80.6 歳) であった。BB による免疫方法は、原則として初回量を 0.1 ml 以後 0.3, 0.5, 0.7 ml と増量し、1.0 ml を維持量として週 1 回上腕に皮下注射し、24 週以後は月 2 回として継続した。

BB 投与 74 例中、2 年間経過を観察できた症例は 50 例 67.6% であり、途中死亡の症例は 24 例 32.4% であった。対照群では生存 15 例 55.6%、死亡 12 例 44.4% の結果であった。死亡例中肺炎が死因となった症例の頻度をみると、投与群では 24 例中 8 例 12.5%、対照群で 12 例中 4 例 33.3% であり、明らかに投与群で低率であった。

この両群で 2 年間経過を観察できた症例での肺炎予防効果をみると、対照群で 33% であったのに対し、BB 投与群では 76% であり、有意の予防効果がみられた。

BB 投与にともなう喀痰中細菌の推移が 14 例で観察でき、6 か月あるいは 1 年後において 15 株中 5 株が消失、4 株が減少、6 株が菌交替し、4 例で抗生剤治療が併用されていたが、緑膿菌、肺炎桿菌の消失あるいは減少がみられ、両菌が BB に含まれていることから興味ある成績と考えられた。

これらの成績から BB による高齢者での肺炎予防効果が認められたが、無効であった症例の患者背景をみると、その大部分が脳血管障害、骨折などにより寝たきり状態となり、誤嚥性肺炎を引き起こしていた。

以上、厚生院で観察した高齢者の肺炎の実態と BB による肺炎予防効果について報告したが、silent aspiration を含めて誤嚥を如何に予防するか、あるいは器質化、混合型、吸収遅延などの発症機作、治療など解明されていない問題点も多く、今後、さらに検討を進めたい。