

第 36 回日本感染症学会東日本地方会総会

第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会

期日：昭和 62 年 11 月 13 日～14 日

会場：東京・京王プラザホテル

会長：日本感染症学会 小林宏行（杏林大学医学部教授）

日本化学療法学会 国井乙彦（帝京大学医学部教授）

会長要望講演

1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する化学療法の進歩と問題点

紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

与えられた演題は「メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する化学療法の進歩と問題点」ということである。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の出現は、正に化学療法の進歩に伴って生じた問題ではあるが、その結果生じた MRSA による感染症そのものに対しては、治療上の進歩というものはあまり見られていないのが現状である。

現状における MRSA 感染症の治療薬としては、既に何人かの研究者によっていくつかの抗菌薬が提案されているし、現在開発中の β -ラクタム系薬やアミノ配糖体系薬あるいはポリペプチド系薬の中にも、MRSA 感染症を目標として治験を進めてきているものもある。例えば β -ラクタム系薬の中で、PBP-2' が誘導されないような性質を持った薬剤、あるいは PBP-2' に、より親和性を持った薬剤などがその目的に合致する薬剤として取り上げられている。またアミノ配糖体系薬であれば、既存のアミノ配糖体系薬に耐性を示す菌が産生する修飾酵素により不活化されないような薬剤が注目されているし、ポリペプチド系薬であればバンコマイシン類似の薬剤が検討されている。しかしながら、これらの検討中の抗菌薬の中には、これぞという画期的な物質が見当たらないことも事実で、それだからといってその責任を、単に抗菌薬の開発の側に負わせるわけにはいかないのが現状である。

何故ならば、MRSA の持つ菌の性状、ことに多剤耐性菌であることや、MRSA そのものの耐性機序からいって、現在開発されつつあるこれらの抗菌薬の薬理機作が、MRSA の持つ耐性機序の理論に即応して、それに打ち勝つだけの画期的な理論に支えられているわけではないからである。また、MRSA 感染症を発症する患者

そのものが、感染防御能が不全な状態にある場合が多いことにも起因する。更に、それらの患者の血管内に IVH などのカテーテルを留置していること、そして、それに幾多の化学療法剤が併用されていることなど、医療を行なう側が加える医療行為そのものに種々の問題点が存在することもあるからである。つまり、MRSA 感染症が発生する基盤をもう一度冷静に眺め直して、現在ヒトに使用されつつある化学療法剤が、一体ヒトにどのような影響をもたらしつつあるのかということ、もう一度見詰め直す必要があるように思える。

いうまでもなく、MRSA 感染症は 60 歳前後の脳障害や悪性腫瘍、心疾患、糖尿病などの患者において発症する 경우가多く、また低出生体重児や先天性免疫不全症でも発症しているし、その他、多発外傷や熱傷の患者でも発症している。ただし、上述したような患者において発症するにしても、そこにはいくつかの特徴があって、ただ単に入院しているだけで院内感染を起こし、発症しているわけではない。先に IVH カテーテル施行例などに関与して述べたように、これらの患者に積極的に治療を加える結果発症しているのである。つまり、これらの加療の過程において発症する場合が多いということである。MRSA 感染症が発症するのは、入院 1 か月前後から後の長期入院患者に多いということは、このことを意味している。ことに注目すべきことは、これらの治療の経過中に、抗菌物質として第 2、第 3 世代のセフェム系薬を使用していることが、MRSA 感染症の発症と有意に関係を有していることが、私共の経験した資料を用いた多変量解析により示されていることである。

MRSA には、現在、大きく分けて 2 つの Type がある。その一つは gentamicin を始めとする多くのアミノ配糖体系薬に耐性を示す 6'-AAC と 2''-APH というアミノ配糖体修飾酵素を産生する菌で、もう一つは tobramycin と amikacin に特異的に耐性を示すが、gentamicin に感性を示す 4', 4''-AAD というアミノ配糖体修飾酵素を産生する菌である。そして、この中の 4', 4''-AAD を産生する菌が検出される際には、それらの患者

に、第2, 第3世代のセフェム系薬に加えて、より多くの他の抗菌薬が併用されていることが有意に関係していることが、同様な多変量解析によって示されているのである。

MRSA は第2, 第3世代のセフェム系薬の落し子のようにいわれているが、前者の 6'-AAC と 2''-APH を産生する MRSA は、第2, 第3世代のセフェム系薬が登場する以前から gentamicin 耐性ととともに急速に増加してきた菌であり、あなたがちこの表現は当たらない。第2, 第3世代のセフェム系薬が臨床に使用され始めてから出現してきた新しい MRSA は、後者の 4', 4''-AAD を産生する菌である。現在ではこの 6'-AAC と 2''-APH を産生する MRSA と 4', 4''-AAD を産生する MRSA は、血液培養からは、ほぼ同率の約 30% 前後が検出されている。しかしながら最近では、この他にこの2つの Type の酵素をともに産生する MRSA も検出され始めている。この2つの酵素機能を産生する MRSA が検出される背景因子を調べると、この菌は第2, 第3世代のセフェム系薬が臨床で使用されるようになってきた 4', 4''-AAD を産生する菌と類似している環境から検出されている。

更に重要なことは、臨床経過を多変量解析により調べると、6'-AAC と 2''-APH を産生する MRSA が検出された例では死亡例が多いことが有意であるが、既存の抗菌薬でも救命し得る場合があることが推計学的に有意に示されている。これに対し、4', 4''-AAD を産生する MRSA が検出されている例では死亡する例は少ないものの、既存の抗菌薬の中に、推計学的に確実に効を奏すると判定されるものはまだ見出されていないことである。この 4', 4''-AAD を産生する MRSA は、全株が toxic shock syndrome の原因と考えられている TSST-1 を産生している。本来は毒力は強いと思われるのに、実際は死亡例が少ないことは注目すべきことであろう。

このように菌も変異し、毒力は強いものを持っていると考えられるとしても、それ自体で生命を左右するほどの菌力は発揮することはなくなってしまった菌が、感染防御能の低下した患者に付着し、ある意味ではそのような患者自体が巨大な培地化しつつある時、これらの患者に使用してきた化学療法が果たしてきた役割は一体何であったのかを考えざるを得ないのである。これらの患者に対する治療は、明日への課題として「生きる」ことの意味をも踏まえて、化学療法のあり方をもう一度考え直す時期にきていることを強く提案したい。

4. カテーテル留置症例の尿路感染症と対策

岸 洋 一

東京大学医学部泌尿器科

各種カテーテル、特にバルーンカテーテルの普及により、尿路へのカテーテル留置症例は泌尿器科領域のみならず、各診療科においても増加している。カテーテルによる尿路感染は院内感染の 30% 以上を占めるが、このカテーテル留置は尿流確保というあまりにも大きいメリットのため、尿路感染の発症、持続などのデメリットをあまり考慮せず、安易にカテーテル留置を行なう傾向がある。また一方で、カテーテル留置をせざるを得ない状態もあり、その管理は極めて臨床的に重要なことである。今回、当教室の臨床例を解析し、カテーテル留置症例の感染の実態を述べ、更にその対策について言及する。

カテーテルを留置する目的は、①正確な時間尿量の測定、②術後安静時の排尿管理、③臥床患者の排尿管理、④尿閉、尿失禁の治療、⑤下部尿路手術後の創傷治療の促進、尿路狭窄防止、⑥尿路変更、などが主なものである。そしてカテーテル留置が比較的短期間(2週間以内)の場合と長期間にわたり継続的に使用される場合に分けて考える必要がある。

開放式持続導尿法では留置5日で85%、7日ではほぼ100%に感染が生じる。しかし閉鎖式(滅菌された集尿袋を用い、回路全体を密封し、外界との連絡を最小限にしたもの)では管理を厳重にすれば、2週間以上無菌に保つことは可能である。しかし閉鎖式持続導尿法を採用しても感染はいずれ生じてくる。細菌の侵入路として管外性と管内性とに分けることができ、前者は外尿道口、カテーテル周囲からの感染であり、後者は集尿袋とカテーテルの接続部、および集尿袋の排液口からの感染がカテーテル内を細菌が上行することによって生ずる。この感染を防止する対策として、管内性に対しては集尿袋への感染を防ぎ、その感染が膀胱内に上行しないことに主眼を置き、また管外性に対しては外尿道口からの感染防止のため、その部の消毒、洗浄、殺菌の他に、カテーテル素材の改良もすすんでいる。

カテーテル留置では感染を長期にわたり避けることは困難なため、Lapides らによって1972年無菌的自己導尿法が報告され、尿路感染の防止に有用であることが示された。その後この方法は神経因性膀胱(主として脊損患者)において積極的にすすめられ、カテーテル留置に代る方法として認められている。

〔臨床例の検討〕

現在、東京大学医学部泌尿器科外来に通院し、6か月以上留置している患者を対象として、長期カテーテル留置症例の臨床的観察を行なった。下部尿路留置症例（男性17例、女性8例）では平均年齢71歳、留置期間は6か月から12年3か月、平均4年6か月であった。その基礎疾患として神経因性膀胱が症例の2/3ほどを占めた。この25症例の尿中分離菌ではグラム陰性桿菌が70%を占め、*Proteus* 属、緑膿菌、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌が主なもので、グラム陽性菌では腸球菌が大部分であった。また単独感染が10例（40%）、複数菌感染が15例（60%）であった。

上部尿路すなわち腎や尿管に直接カテーテルを挿入した症例は男性11例、女性10例で平均年齢62.4歳、留置期間は平均10年3か月であった。基礎疾患は膀胱腫瘍、子宮腫瘍が主なもので、これら症例は永久的尿路変更ともなるものであった。この21例の尿中分離菌では下部尿路の場合と同様、*Proteus* 属、緑膿菌、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌が主たる菌種であったが、腸球菌の分離率は高くなかった。また単独感染は1例、複数菌感染が20例と、大部分が複数菌感染であった。

長期カテーテル留置例では全例尿路感染が認められ、この尿路感染と密接な関係があるのは、カテーテル留置に伴う結石形成である。先に述べたように、カテーテル留置による尿路感染菌には *Proteus* 属、*Pseudomonas* 属のような urease を産生する菌が多く、これは尿中尿素を分解し、アンモニアを産生し、尿をアルカリ化し、リン酸アンモニウムマグネシウム結石 (struvite) を生じやすくする。またパルーンのふくらみで膀胱内に残尿を常に生じ、また異物としてのカテーテルへの付着があり、結石形成は促進されることになる。このようにカテーテル留置は極めて高いリスクファクターとなり、結石は感染の継続にとって主要なファクターとなる。

長期カテーテル留置症例に抗菌剤を含んだ液（ポリミキシンB）での膀胱洗浄の効果を見た。自宅にて1日1回膀胱洗浄を行ない、6か月後における細菌尿を検討したところ、ポリミキシンBに感受性のあるグラム陰性菌の緑膿菌や *Klebsiella* は明らかに減少したが、耐性菌である *E. faecalis* や *Proteus* 属の分離頻度がかえって上昇した。このことから長期留置症例では抗菌剤含有液による膀胱洗浄は、一時的には効果がみられるが、長期的な目でみると耐性菌を増加させることになった。

また我々が開発した簡易式自動注入器を使用し、ポリミキシンB 50万単位を4~5時間かけて、膀胱に注入する方法を1日2回、5日間行なったが、いずれも注入期間中はカテーテル留置にもかかわらず、無菌を保つこ

とができた。

次に、長期カテーテル留置症例の腎機能の変化を検討した。長期にわたる尿路感染が腎そのものに与える影響、すなわち腎機能の推移が問題となる。腎機能の指標として血清クレアチニン値をとり、5年以上の長期留置症例（上部尿路のみ）16例の経過を調べたところ、明らかに上昇したのが2例、わずかに上昇したのが5例、変動のないものが9例であった。更に10年以上観察し得た9例中3例は腎機能の悪化は全く認めなかった。悪化した症例の病歴を検討したところ、経過中にカテーテルのトラブルにて腎盂腎炎の急性増悪を示し、その際クレアチニン値が上昇することがあり、また経過中に腎結石を生じた例ではやはり徐々に腎機能が低下していた。このように尿中細菌を根絶させるための化学療法を強力にせずとも、尿の流れさえよければ、腎機能が悪化することは少ないと考えられた。

カテーテル留置例の尿路感染症の対策をまとめてみると次のようになる。

留置期間が短期間およそ2週間以内であれば、必ず閉鎖式持続導尿装置を用いることであり、そして管内性感染、管外性感染の防止のための種々の諸注意を患者および医療従事者が理解し、励行すれば、化学療法にたよらず、感染はカテーテル抜去時までコントロールできる。

また2週間以上となる症例ではできる限り、間歇的自己導尿を指導することである。それにより精神的、肉体的、経済的負担はずっと軽減される。また無カテーテル尿路変更術（回腸導管、tubeless ureterostomy など）施行例では感染の頻度はずっと少なくなっている。

以上のことが不可能な場合には、細菌尿に関し、化学療法にて根絶させることは一時的には可能であるが、それを継続させることは不可能であるので、定期的に尿培養を行ない、カテーテル閉塞などによる発熱の際、その培養結果を参考に化学療法を行ない、通常はスムーズな尿流が保てるような管理に主眼を置くべきである。

5. エンドトキシンと臨床

中山 一 誠

日本大学医学部第三外科学教室

はじめに

外科手術前後における疾病に対する診断と治療は飛躍的な発展を見たが、それに伴い CVP, Swan-Ganz catheter の使用、A-V シャントの作製あるいは高カロリー輸液などのため血管カテーテルの反復あるいは長期使用することにより敗血症あるいは菌血症を合併する機会が増加傾向にある。原因菌もグラム陽性菌よりグラム陰

性桿菌に移行し、さらには opportunistic pathogen による機会も増加した。術後における敗血症（菌血症）の頻度は 5~10% であるが、そのうち約 50% に bacterial shock が認められ致命率も高い。

目 的

外科感染症の中でも、菌血症 (bacteremia)、敗血症 (septicaemia) に続発するエンドトキシン・ショックは重篤かつ、致命率も高い。またエンドトキシン・ショックの病態生理は複雑かつ多彩であり、その発生機序に関しても明確ではない。一方、エンドトキシン・ショックの初発症状としては、(1) 悪寒戦慄、(2) 発熱、(3) 意識障害が Braue の 3 主徴として参考となる。しかしその症状のメカニズムに関しては、悪寒戦慄、発熱はエンドトキシンの Pyrogen 作用とされていたが、最近にいたり Interleukin I の作用が考えられている。意識障害に関しては Endorphin が上昇する事実が判明し、この現象が意識障害と血圧低下の原因の一つと考えられている。以下我々の成績を述べる。

方法及び材料

われわれの術後における菌血症あるいは敗血症の菌種をみると 78 症例より 86 菌種を検出したが、その大部分はグラム陰性桿菌であり、そのうち 43.6% に bacterial shock がみられた。

最近ブドウ球菌による菌血症、敗血症が増加傾向にある。Toxic shock syndrome (TSS) は女性のタンポンより端を発し、エンドトキシン・ショックに類似した重症なる bacterial shock であり、これはブドウ球菌の産生する enterotoxin F によると考えられている。

MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) による菌血症、敗血症も注目されつつある。最近、われわれは術後に合併した MRSA による敗血症を 2 例経験しているが、いずれの症例も ICU 入院中の患者である。

治 療

治療に関しても化学療法剤の進歩発展、抗ショック療法、ステロイドホルモンの大量使用あるいはヘパリン療法の基準の確立などにより治療学も進歩している。最近では、opioid antagonists である Naloxone の使用や抗 prostaglandin 療法などの導入が考えられている。今回の教育講演では我々の成績と最近の動向について述べる。

6. Angiotensin II 利用による昇圧化学療法

鈴木 磨 郎

東北大学抗酸菌病研究所肺癌部門

腫瘍血管の機能特性を解析し、それを利用して制癌剤を癌組織にのみ選択的に到達亢進せしめる化学療法について述べる。

腫瘍血管特性とは、「腫瘍血流量は angiotensin II (A II) による昇圧で著明に増加する (自動調節の欠如) が、この機能は平均動脈血圧が 150 mmHg を超えない限り腫瘍組織に選択的に存在する」である。この特性は腫瘍に普遍的であり、微小転移巣を含めすべての転移巣にも存在する。腫瘍血流の選択的増量は制癌剤の到達を選択的に亢進する。すなわち、制癌剤の選択毒性発現につながるといえる。A II 昇圧による化学療法は、実験的に著しく治療効果を増強したが、それを踏まえて、現在昇圧癌化学療法の名の下に臨床応用が施行されている。本療法はその効果発現に種々の特徴が指摘されている。本成績のほか、腫瘍血流増加時の microhemodynamics と組織圧との解析から、物質の腫瘍血管外移行促進機構について述べる。

腫瘍血流の選択的増量は、腫瘍の酸素分圧を選択的に増加することができ、酸素効果に関する放射線生物学的解析に意義をもたらすものといえよう。

昇圧化学療法での制癌剤組織濃度の経時的変化をみると、制癌剤の種類によるが、高いピークを示した後は次第に減衰してゆく。制癌剤の癌組織からの洗い流しを防ぎ、濃度×滞留時間 (C×T) を選択的に増大せしめることは治療効果増強のために必須の事柄である。我々は「平均動脈血圧を 60-65 mmHg に下降せしめると、腫瘍血流のみが 0 もしくは 0 近傍まで減少する」もう一つの血管特性を利用し、昇圧による組織内濃度のピーク時に降圧することによって (C×T) の増大を可能とした。血圧降下による濃度の半減期は大きく延長した。これによって化学療法効果の増強が実験的に認められた。なお、この治療法を「水攻め癌化学療法」と名づけた。腫瘍血流の途絶は、腫瘍組織からの熱クリアランスを防ぐことになり、温熱療法の隘路を打開する一助ともなろう。

以上のように、制癌剤の到達性は腫瘍血管機能に大きくかわる問題である。

付言すれば、昇圧化学療法および水攻め化学療法は血圧の制御が適切でなければ、その効果は発現しない。現在われわれは血圧の制御をコンピュータシステムによって、適正に行なっている。(東京電機大・福井らとの共

同研究)

8. Sub-MIC に関する研究の進歩

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

Sub-MICs についてはすでに第 32 回日本化学療法学会総会において紺野昌俊教授(帝京大)の司会のもとにシンポジウムが開催され、その基礎的・臨床的意義が討議された。

Sub-MICs の研究の歴史は必ずしも新しいものではなく、多くの研究者によって検討成績が報告されているが、それらの検討内容を通覧すると、臨床的検討成績は極めて少なく、むしろ基礎的検討成績が主体をなしている。この事実は抗菌剤の体液・組織(病巣)内濃度が原因菌の MIC 以下の濃度範囲であっても、有効な臨床効果が得られる感染症はごく一部の感染症にかぎられることと、確実な臨床効果を得るためには使用抗菌剤の体液・組織(病巣)内濃度を原因菌の MIC 値以上に一定時間維持する必要があることが大きな理由である。このような状況下で sub-MICs の臨床的意義を論ずることは極めて容易ではないが、sub-MIC の範囲内でみられる細菌の諸変化すなわち抗菌剤の低濃度における抗菌作用は臨床効果に対して正として作用し、さらに抗菌剤は通常間欠的に使用されるために、使用抗菌剤の血中・組織(病巣)内濃度は流動的であって、sub-MICs の範囲内に分布する時間の方がはるかに長く、また抗菌剤の病巣内移行は感染臓器(部位)、病期、病型などによって大きく異なり、MIC 値を超える濃度が得られないこともありうるので、sub-MIC と臨床効果との関連性の検討は極めて重要といわざるをえない。Sub-MIC の臨床的意義と今後の問題点に関する私見は次の通りである。

1) 臨床的意義

抗菌剤の sub-MIC でみられる細菌への影響は増殖抑制、形態変化、毒性(病原性)の抑制、生体防御能に対する抵抗性の減弱などであって、抗菌剤は細菌に対して幾多の障害を与え、障害を受けた細菌は生体防御能の影響を受け易くなることから、抗菌剤の治療成果が発揮さ

れうる濃度範囲はかなり幅広いものと理解される。ただし、抗菌剤が確実な臨床効果を挙げるためには使用薬剤が原因菌に対して MIC を超える濃度で一定時間作用する必要があるため sub-MIC の臨床的意義は使用量よりむしろ使用間隔の設定にあり、sub-MIC の幅が広い抗菌剤は使用間隔を延長できるものと考えられる。また抗菌剤は sub-MIC の濃度範囲でも細菌の病原性を抑制しうることから、再発・再燃防止のための使用量の設定を sub-MIC に求めることも考慮される。

2) 問題点

Sub-MIC は minimum antibiotic concentration (MAC) から MIC までの範囲と定義される。しかし MAC については統一された判定基準がないために sub-MIC の評価に混乱が生じていることもいえない事実であり、また sub-MIC の濃度範囲でみられる抗菌作用は極めて多彩であることから、MAC の判定基準の統一化と sub-MIC の必要検討項目の設定が先決である。

3) PAE との関連性

PAE (post-antibiotic effect) は「細菌は MIC 以上の濃度の抗菌剤に一定時間さらされると、薬剤を除去しても細菌は一定時間増殖しえない」現象をさし、PAE の程度は薬剤や菌種によって異なり、PAE のみられない薬剤や菌種も存在する。PAE をもつ抗菌剤は抗菌効果の持続が長く、しかも使用間隔を極端に延長しなければ、抗菌作用は上積されることになり、臨床上有利であるが、使用された抗菌剤は MIC 以上の濃度で原因菌に作用したあともなお一定の濃度推移で細菌に作用しつづけ、sub-MIC の濃度範囲でも臨床効果を発揮しうるので、生体内では MIC を超える濃度の抗菌剤が原因菌に作用したあとは PAE と sub-MIC でみられる生体防御能との協力作用との総和で効果が表現されるものと解される。したがって、抗菌剤の基礎的検討では MIC のみならず PAE と sub-MIC の検討が必要であり、その検討成績をもとにした抗菌剤の使用方法が如何に臨床例に反映されるかいなかの検討は当該抗菌剤の特徴を把握する上で重要である。