

## 第38回日本化学療法学会東日本支部総会

会期: 平成3年10月17, 18日

会場: 札幌市教育文化会館

会長: 斎藤 玲 (北海道大学医療技術短期大学部)

## 特別講演 I

MRSA がもたらしたもの  
—感染症の変遷と今後の対策—

紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

本合同学会において、セフェム系薬に耐性を示すブドウ球菌の演題が散見されるようになったのは、1982年(仙台市)のことである。また、MRSAなる言葉が一般演題の分類項目に組み込まれたのは、1986年(秋田市)のことであった。その時の演題数が5題であったことを考えれば、昔日の感に堪えない。

しかし、よく考えてみると、それからまだ5年を経過したにしか過ぎない。一方我々がMRSAを明瞭に意識して研究をし始めたのが1982年のことであるから、それから考えると10年を経たことになる。MRSAに関する限り、激動の10年間であったように思える。そのことが昔日の感を抱かせるのであろう。

すでにMRSAの耐性のメカニズムや疫学、あるいは院内感染対策等については、親学会をも含めて、本学会では何回も採り上げられてきている。院内感染について言えば、いまは大きな病院においては一応の落ち着きをみせ始めた時期であると言ってもよいであろう。しかし、地方の中小病院においては、今がMRSA蔓延の時でもあり、いまだに恐慌をきたしているところもある。このようなMRSA流行の現状は本邦独特のもので、世界に例をみないことに注目すべきであろう。

なぜ、このような現象が生じたのであろうか。それは医療関係者であれば誰でもが考えることである。ことに本菌による院内感染が社会問題ともなっていることを考えれば、なおさらのことである。

厚生省は、新医薬品第4調査会の砂川慶介委員(国立東京第2病院小児科医長)ならびに国井乙彦委員(帝京大第2内科教授)と協議し、1989年に厚生省科学研究費による「病原微生物の薬剤耐性化と今後の抗生物質等のあり方に関する研究」と題する研究班を発

足させた。

この研究は、

1. 抗菌薬の開発の歴史についての調査研究(分担研究者: 八木澤守正, ほか研究協力者2名)
2. 感染症の病原微生物, 耐性菌と耐性メカニズムの変化についての調査研究(分担研究者: 紺野昌俊, ほか研究協力者5名)
3. 用量設定試験, 臨床試験の実施, 評価方法についての調査研究(分担研究者: 紺野昌俊, ほか研究協力者9名)
4. 比較試験の対照薬の選定についての調査研究(分担研究者: 国井乙彦, 砂川慶介, ほか研究協力者10名)
5. 感受性検査についての調査研究(分担研究者: 五島達智子, ほか研究協力者5名)
6. 抗菌薬の日米欧の比較(分担研究者: 島田馨, ほか研究協力者3名)

というプロジェクト・チームから成り立っている

この研究班に対し、当時のマスコミは「MRSAによる院内感染の責任の一端は、現在の新薬の製造承認の仕組みにあるのではないか」と詮索を繰り返した。しかし、この研究の真意はMRSAに限らず、医療行政における抗菌薬全体の問題を採り上げたものである。もちろんMRSAに対する解明も含まれる。

ひるがえって、昨今のMRSA検出例について調べると、今でも「MRSA検出=発症」と考える医療者が少なからずいることも事実であるし、発症とは考えなくても、MRSAを除去するために多くの抗菌薬が使用されていることも事実である。また、術後の感染予防として、抗菌薬が依然として長期間使用されていることも事実である。

前述した厚生省の研究は、ようやくにしてまとめの段階に入ってきた。この際、この研究の統括責任者としての立場を踏まえ、今後、MRSAに関して医療行政として何を必要とするのかということについて言及したい。

研究課題第1の抗菌薬開発の歴史については、最近の十有余年間にわたって調べていくと、この期間に集中して行われた新規抗菌薬の開発品の多さにまず注目

する必要がある。こんなにも大量の抗菌薬を、本邦では本当に必要としていたのであろうか。それにしても、これらの新規抗菌薬を開発するにあたって、臨床の比較試験が必ず2~3本ずつ組まれているのである。必然的に狭い本邦の国内において、これらの比較試験はオーバー・ラップしてくる。このような状況の中では、果たして抗菌薬の正当な臨床評価が得られるものであるかということもよく考えてみる必要があろう。

第2の耐性菌の変化については、現在のように抗菌薬が広範に使用されていれば、臨床での耐性菌の出現もまた急であるはずである。たとえば新規医薬品の開発時とその医薬品の厚生省への承認申請時には、菌の同抗菌薬に対する感受性が変化してきている場合がある。そして、これをチェックするためには、全国の検出菌の薬剤感受性を常に監視する機関が必要なのである。また、新しい耐性菌を予測するためにもこのような施設は必要だし、新医薬品の製造承認申請時には、抗菌薬を長期間投与されている患者の糞便内の細菌叢を検討するといったシステムを設けるようなことも必要である。

第3の用量設定試験については、多くの論議を呼ぶところではあるが、少なくとも現在のような全国規模で多くの施設を集めて行う二重盲検法は、今すぐにも改善すべきであろう。また、感染症が多様化し、適切な症例が得られないというのであるのなら、今後はもう少し抗菌薬以外にも治療効果を左右する因子があるならば、それらをも含めて多変量的な解析をするという臨床評価法を考えていく必要もあるであろう。

第4の比較試験の対照薬については、選んだ対照薬によって薬価が左右されるということ自体をまずは正ししなければならない。また、薬価の年次的な切り下げは、医薬品の life cycle を短くしていることも問題である。さらには、臨床に必要な基準となるべき抗菌薬については、一定の価格を保つことも必要である。さもなければ、これらの抗菌薬はまだ臨床では有用であるのに、薬価が合わないということで製造中止に負いかまれていっている。MRSA が出現してくる基盤にはこのようなこともある。また対照薬として選んだ抗菌薬には承認されていない適応疾患をどのようにして認めていくべきかということもある。本来なら、基幹ともなるべき疾患や菌種について、その有効性が比較試験において確認できていたのなら、抗菌力や体内動態を参考にしてオープン試験で決めてもなんらさじつかえないと考えられる。

それよりも問題は、どの抗菌薬についてもいたずらに適応疾患や効能・効果を拡大していくよりは、新し

く開発された抗菌薬の今日的な臨床での使用に関する位置付けを明確にしていくことの方が大切であろう。それが MRSA のような菌の全国的な流行を押える最も基本的なことである。

第5の薬剤感受性検査については、薬剤感受性検査の感性・耐性のブレイク・ポイントを誰がどこで決めるべきかというような問題もある。また、さきに述べたように全国の大小様々の医療機関においては、薬剤の使用量に応じて耐性菌の出現頻度は異なるはずであるから、これらの薬剤耐性に関する情報を常時提供できる機関の設置が急務である。

第6の日米欧の比較については、単に医療行政上のハーモナイゼーションのみならず、その基礎となる臨床評価法のハーモナイゼーションの方がもっと大切である。加えて、その薬価や使用法について各国間に大きな差があり、その是正も必要である。たとえば本邦ではもはや顧みられないほど薬価を切り下げられた抗菌薬が、欧米諸国ではむしろ高額を維持し続けているというような問題もある。欧米諸国では、むしろ臨床の needs に応じて薬価が保たれていることに注目すべきであろう。

本邦において今必要と思われることは、「抗菌薬をいたずらに長く使用しない」「抗菌薬をいたずらに併用しない」「無菌操作を抗菌薬に頼らない」ということである。少なくとも次の世代への禍根を残さないために、そのことだけはお互いに守って欲しいことだと心から願っている。

## 特別講演 II

### 癌治療と QOL

—癌化学療法を中心に—

漆崎一朗

札幌医科大学名誉教授

はじめに

癌治療はめざましく発展する医学のもとで一応高いレベルに到したといえよう。早期胃癌では手術により80~90%の治癒率がえられており、進行・末期癌でも根治は期待できないものの明らかな延命効果もたらされている。どれだけ延命し得たかということは、癌の治療効果を測る重要な指針ではあるが、その延命の期間の quality of life (QOL) が不問にされるのでは医療の本筋とはいわれぬ。

#### 1. 癌の進展と QOL の評価

最近、QOL は1つの生存・生活の概念として広く用

いられるようになってきたが、Schipper は個人のその日、その日をどう過ごすかであるとし、Yates は患者自身の幸福感、満足感、周囲との調和であるとしている。さらに平易に生きていてよかったと訳する人もいる。医学のなかに、特に科学の領域にこの考え方を取り入れてゆかねばならなくなった必然性を考えてみたいのである。

Twycross は癌疾患と進行度からみて、early stage, late stage そして terminal stage に分け、癌の進展に伴って治療は cure から palliation, symptom control, そして care へと観点が移ることを述べている。たしかに癌疾患では病態像は多彩であり、手術可能例では、術後の QOL を考慮した縮小手術、機能温存手術が課題であり、末期癌では精神的・肉体的 care が中心となる。これに反し、癌患者の大多数を占める進行癌では癌化学療法のみ方や palliative therapy が中心的課題となるのである。

ところで癌治療効果の評価についてであるが、腫瘍の縮小から生存期間の延長があげられてきたが、最近では患者の立場からみた QOL の評価が重要視されてきている。厚生省通達による抗悪性腫瘍薬の評価方法に関するガイドラインをみても臨床第Ⅲ相試験のエンドポイントとして、抗腫瘍効果、生存期間に加えて QOL の評価が追加されている。米国の FDA の報告をみても、癌の縮小は必ずしも患者の利益と同義ではなく、QOL は survival とともに key efficacy parameter であるとしている。QOL の測定法については欧米についてわが国で報告されてきているが、Schipper のいう QOL の 4 つの構成要素にもとづいて癌疾患の種類、治療法、さらに薬剤の種類などを目的とする調査により測定法も異なる。しかし QOL 調査表の作製については信頼性テストと妥当性テストが実施されるべきである。

## 2. QOL からみた癌化学療法

### 1) 抗腫瘍効果と QOL との関係

癌化学療法による抗腫瘍効果と QOL の変化との関係をみるに、CR・PR を示した群では治療前に比べて治療後の QOL は明らかに向上している。これに反し PD 群では治療後に全例で QOL が低下しておりきわめてよい相関がみられる。興味深いのは NC 群であって、治療後に QOL の向上しているもの、低下しているもの各々、約半数ずつを示めていた。これまで抗腫瘍効果からのみみると NC は無効とされてきたが、小さな腫瘍と大きな腫瘍では、腫瘍のサイズのみで判定すべきものではなく、QOL の向上例がみられることは臨床的に有効である。再発例、難反応例に癌

化学療法を実施する場合には、2 週毎に QOL を測定し、palliative therapy を併用すべき時期、さらに適切な抗癌剤の組合せ、投与量などの術式が検討されるべきであろう。

### 2) 生存期間の延長と悪液質の改善

フッ化ピリミジン系抗癌剤である 5'-DFUR は 5-FU のプロドラッグで腫瘍組織に高い活性を有する転換酵素 PyNPase によって活性化され腫瘍選択性の高いことで知られている。臨床に用いて 50% 生存日数は胃癌で約 371 日、大腸癌で約 467 日と著明に延長するが、抗腫瘍効果は他の 5-FU 誘導体より特にすぐれているとはいわれない。そこで癌悪液質を誘導するマウス結腸癌 26 担癌マウスに対して 5'-DFUR を投与したところ癌悪液質の改善効果を示し、その結果生存期間の延長が認められた。

### 3) Biochemical modulation

最近、抗癌剤の薬理動態を他の薬物によって変えることで抗腫瘍性を高めたり、正常細胞に対する毒性、副作用を軽減する方法が、biochemical modulation として注目されている。5-FU と methotrexate, 5-FU と leucovorin との併用であるが、UFT は uracil とフトラフルの複合体で biochemical modulation の概念をさきどりした抗癌剤であり、CDDP との併用による dual biochemical modulation が注目されている。P 388 担癌マウスにおいて UFT と CDDP の併用により平均生存日数と生存率の向上がみられる。

### 3. 抗癌剤の副作用対策としての palliative therapy

抗癌剤による副作用のうち頻繁に出現するのが、消化器障害としての悪心・嘔吐と造血障害とである。

#### 1) 悪心・嘔吐

抗癌剤投与に伴う種々の副作用が QOL の低下というところで問題になっているが、特に悪心・嘔吐は患者に対する、肉体的にも精神的にも与える苦痛が著しい。嘔吐に関する中枢伝達路には、神経伝達物質受容体からみて、少なくとも 4 種類の存在が明らかとなっている。末梢および CTZ の高濃度に存在する dopamine 受容体、嘔吐中枢、孤束核および迷走神経背側運動核に存在する histamine 受容体、嘔吐中枢、孤束核、疑核および前庭神経外側核に存在する acetylcholine 受容体および、1984 年以降に研究され嘔吐の発現と密接な関係を有するとされるセロトニン受容体 (5-HT<sub>3</sub>) の存在である。このうちセロトニン受容体の遮断剤が、抗癌剤特に CDDP の強力な悪心・嘔吐を抑制することが報告された。

国産の Y-25130 を用いた最近の phase study では

治療的にも予防的にもその有効性が明らかにされた。すなわち CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> 以上を投与された癌患者に、本剤 2.5 mg 投与で 59% に、50 mg 投与では 63% に、10 mg 投与では 80% に CR がえられている。CDDP 投与前に予防的に本剤が投与された群でも 65% に CR がえられている。4% に副作用が認められているが、頭痛と悪感の程度である。

## 2) 造血障害

抗癌剤による骨髄抑制に対して有効なのはコロニー刺激因子 CSF である。現在、臨床応用が進められているのは G-CSF、GM-CSF、および M-CSF の 3 種類があり、このうち G-CSF の臨床応用が最も進んでいる。

G-CSF には末梢血への好中球の動員、骨髄での好中球産生の亢進、好中球の機能を高めるなどの 3 つの作用がある。高久らは cross-over double blind study により、G-CSF が癌化学療法の後にくる好中球数減少の最低値を有意に上げるとともに、回復を促進させるとしている。Brounchud らは、乳癌、卵巣癌を doxorubicin で治療した際に、G-CSF を投与することで抗癌剤の投与量を増加させ、寛解率を上げたと報じている。抗癌剤が増量されてくると、血小板、肝、腎、肺に対する障害も考えねばならない。M-CSF の好中球増加作用は強力ではないが、単球を刺激して G-CSF、GM-CSF、血小板に働く、抗腫瘍作用その他の作用もある。副作用は少ない。GM-CSF は血小板産生にも働くが、副作用が強い。

## 4. QOL からみた癌の免疫化学療法

PSK、OK-432、lentinan などの非特異的免疫賦活剤は、生体の免疫系に作用し、抗腫瘍性に働き、抗癌剤の免疫抑制作用に拮抗するとされた。しかし免疫療法の指標となる免疫パラメータは必ずしも抗腫瘍性と直結はしない。癌の免疫化学療法においては、生存期間と QOL がその評価に加えられてきている。

### 1) 生存期間からみた胃癌の術後補助免疫化学療法

全国 6 ブロックでの免疫補助化学療法の比較試験において、中島らは 5 年生存率から、MMC、FT、PSK の 3 者併用群は MMC と FT、MMC と PSK のいずれの併用群より生存率がよいとしている。山村らは MMC、5-FU、OK-432 の併用による術後胃癌の補助免疫化学療法を実施し、生存期間、生存率ともに OK-432 併用群が良好であったとしている。早坂らの胃癌の術後免疫化学療法の結果でも UFT と MMC の併用化学療法群よりも lentinan を加えた群の 50% 生存日数は明らかに延長したとしている。

### 2) QOL からみた進行胃癌の術後免疫化学療法

早坂らは前述の MMC と UFT の術後化学療法群とこれに lentinan を併用した免疫化学療法群とについて 8 項目にわたる QOL 調査を行った。全症例について解析すると気分 > 食欲、悪心・嘔吐 >、睡眠 > 腹痛・下痢 >、疼痛・日常生活 > その他の具合の項目の順に QOL の障害の障害の程度が大きかったとしている。しかし lentinan 併用化学療法を実施すると、治療開始 1 か月後から日常生活の活動の項目を除いてすべて QOL の改善が認められた。特に気分、食欲、悪心・嘔吐の項目では 3 か月後も改善状態が維持された。これに対し化学療法だけの群ではほとんどの項目で治療中の QOL の低下が認められた。以上から免疫賦活剤の併用は QOL の向上に有効であるといえよう。石神らは lentinan 投与により、QOL の改善された症例に著しい延命効果がえられたとしている。

### 5. 神経・内分泌・免疫相関からみた QOL 測定の科学性

進行胃癌患者の治療前の QOL を調査すると気分・食欲・悪心・嘔吐・睡眠に障害の程度が大きいことから、たんなる心理的、情緒的な調査表として受けとめる人も少なくない。上記した項目の異常はたしかにこのような因子によって影響される。

ところで生体は調和のとれた機能を示しながらホメオスタシス homeostasis 恒常性を維持しているが、生体の恒常性を維持する機構として神経系および内分泌系が重要な役割を果たしていることが明らかにされている。他方、免疫系は生体の内外からの異物刺激に対応して反応し、生体の恒常性を維持する役割を担っているが、この場合、免疫担当細胞が産生するサイトカインの役割が重要である。サイトカインの研究が進むにつれて、サイトカインのある種のものが神経細胞でも産生され、神経情報伝達物質 neurotransmitter として働いていることが明らかにされてきた。

#### 1) 神経内分泌系による免疫機能の調節

各種のストレスは視床下部に働き CRH を放出し、これが下垂体から ACTH や  $\beta$ -エンドルフィンの分泌を促進し、ACTH は副腎皮質を刺激してユーチソールを放出し、免疫系に抑制的に働く、 $\beta$ -エンドルフィンには疼痛、気分に関係するが免疫系と T 細胞、NK 細胞を賦活する。

#### 2) 免疫系から中枢神経系への影響

免疫調節物質として考えられていた IL-1、IFN、TNF、その他のサイトカインが中枢性に作用して睡眠、発熱、摂食、鎮痛などに関係するのである。IL-1 などは視床下部や、下垂体に働き、ユーチソール、 $\beta$ -エンドルフィン、ソマトスタチンの放出を促すの

である。

3) 神経・内分泌・免疫系の相関からみた QOL 測定の科学性

neurotransmitter としては古典的神経伝達物質神経ペプチドが知られているが、これにサイトカインの多くのものが加えられ、その相関が示されてきた。石川らは進行癌患者の血中サイトカイン濃度、可溶性レセプター値と QOL との関係性を報じ、血中 IL-2 値および、可溶性 IL-2 レセプター値が QOL と逆相関することを報じた。堀らは生食投与、あるいは超音波のストレスを与えたラットに lentinan を投与すると摂食行動が明らかに亢進するのを見ている。QOL の低下、さらに非特異的免疫賦活剤による QOL の改善も、神経・内分泌・免疫系の相関から研究を進めてゆくべきであろう。

むすび

癌治療における QOL の問題を癌化学療法に焦点をあて、神経・内分泌・免疫学的観点から QOL の評価を進めてゆくべきことを述べた。

#### 文 献

- 1) Schipper H, Clinch J, McMurray A: Measuring the quality of life cancer patients: The functional living index-cancer; development and validation. *J. Clin. Oncol* 2: 472~483, 1984
- 2) Coates A, Gebiski V, Stat M: Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 317: 1490~1495, 1987
- 3) Levine, M N, Gugatt, G H, Pauw S D: Quality of life in stageri II breast cancer: An instrument for clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 6: 1798~1810, 1988
- 4) 大沢伸昭: 免疫・神経・内分泌相関に関する新しい研究展開。免疫薬理 6: 11~33, 1988
- 5) 小林国彦・仁井谷久暢: QOL 評価の実際。癌治療と宿主 1: 89~92, 1989
- 6) 中島聰總, 井口 潔, 服部孝雄, 他: 胃癌に対する術後補助免疫化学療法の多施設共同研究。癌と化学療法 16: 799~806, 1989
- 7) 高久忠麿: 癌治療における G-CSF の利用。癌治療と宿主 2: 45~51, 1990
- 8) 石神博昭: 進行・再発胃癌に対する Tegafur, レニチナン併用療法の病床効果。Biotherapy 4: 1195~1201, 1990
- 9) 栗原 稔: 癌化学療法の立場から一消化器癌化

学療法における QOL。癌と化学療法 17: 887~894, 1990

- 10) 石川邦嗣, 石谷邦彦, 漆崎一朗, 他: 進行癌患者の QOL 測定方法に関する研究。癌治療と宿主 2: 115~123, 1990
- 11) 石川邦嗣, 熊井良司, 本多利雄, 他: 進行・末期癌患者における OK-432 による QOL の向上。Biotherapy 5: 1344~1349, 1991
- 12) 漆崎一朗, 編: 癌と QOL。ライフサイエンス社, 1991
- 13) 江端俊彰, 戸塚守夫, 内野純一, 他: 進行胃癌に対するレニチナンの臨床効果。Biotherapy 5: 721~733, 1991
- 14) 矢内原昇: 神経ペプチドによる機能調節。Biotherapy 5: 1000~1008, 1991
- 15) 浦部晶夫: G-CSF の臨床応用。癌治療と宿主 3: 129~134, 1991

#### シンポジウム I: 特殊病態下における感染症と化学療法

座長のまとめ

嶋田甚五郎

聖マリアンナ医大難病治療研究センター微生物学教室

相川直樹

慶應義塾大学医学部救急部

ヒトともいえども、地球環境が許容する様々な生体系の中の一生物に過ぎない。したがって、自己を主張し存続するためにおびただしい種類のウイルス、リケッチア、クラミジア、マイコプラズマ、細菌、真菌、原虫、寄生虫などの微生物と競合しつつ今日まで生命を保ってきている。その長い歴史の中でヒトの感染防御系が確立してきたことは言うまでもない。

ヒトが感染症に罹患することなく、健康な生活ができるのは、感染防御系、すなわち自然免疫系と獲得免疫系の両輪が順調に機能しているからである。自然免疫系とは、起因微生物に対して最初の防御をつかさどる非特異的なもので、1) 皮膚・粘膜、気管線毛など、2) 体液性因子 (リゾチーム, 胃液など)、3) 可溶性因子 (補体, CRP, インターフェロンなど)、4) 食細胞 (単球, 多形核白血球, マクロファージ, 小グリア細胞, メサングウム細胞, 関節滑液膜 A 細胞など) などが知られている。また、獲得免疫形とは起因微生物のもつ非自己抗原決定基に特異的レセプターをもつリンパ球が、抗原の刺激を受けて活発に分裂・増殖

(クローン増殖)し、特異抗体や感作リンパ球を産生する感染防御系をいう。

本シンポジウムで取り上げた「特殊病態」とは、重篤な基礎疾患のためにこれらの自然免疫系や獲得免疫系に少なからぬ破綻が生じた病態を意味し、今回はその中から腎不全、肝障害、担癌、手術侵襲を選び、これら基礎疾患を有する症例における感染症の特徴とその化学療法で考慮すべき諸点につき、各分野の権威の先生方に、それぞれのデータを示し、具体的に解説をいただいた。さらに、宿主にとっても、化学療法を施行する上でも大きな問題であるショックにいかに対応するか、また感染症の化学療法の標的である感染病巣へ薬剤が果たして到達するか否かにつき、病巣での血流分布などにつき、それぞれ専門の立場から特別発言をいただいた。各演者の講演に続くディスカッションでは、それぞれの質疑とともに、各病態において、感染防御系にどのような異常があるか、感染症の種類、発症と進展にはどのような特徴がみられるか、化学療法はどうあるべきかなどを中心に討論が進められた。腎不全患者においては、自然免疫系の好中球機能の障害、リンパ球機能の異常を中心とした獲得免疫系の障害のほか、貧血、低栄養、アシドーシスなどの背景因子が易感染性に関連しているが、今回は慢性腎不全でCAPD施行中の患者の病態に焦点をしばり検討された。CAPD患者では、腹腔内に透析液を貯留し、交換する治療法に合併する腹膜炎が最も問題となる感染症であることが指摘された。起炎菌は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* が多く、腹膜炎の発生は、CAPD開始直後の不慣れた時期と、開始後1年以上経過した処置に慣れた時期にピークがあることが注目され、無菌的操作の適否が感染症発生に関連していることが示唆された。さらに、透析液のpHを7に調整した透析液を用いると、chemiluminescence でみた好中球機能が良好に保たれるという興味ある *in vitro* の成績が示されたが、患者の腹腔内では通常用いられる透析液のpHは急速に7に近くなりうることも指摘された。肝障害では、特に非代償性アルコール性肝硬変で消化管出血を合併した症例に感染症が高率に発生する実態が示された。感染症は肺炎、皮膚軟部組織感染症、敗血症が多く、死亡率も高いことが強調された。細網内皮系機能障害、補体減少、低いアルブミン血症のほか、腹水の存在下における特発性細菌性腹膜炎発生など、易感染性の要因は複雑であることが明らかにされた。担癌については、肺癌患者の検討を中心に討論されたが、抗癌剤、放射線療法などの治療に対する反応の違いにより、CD 4/8 の値が異なり、CD

4/8 低下とともに易感染性となる様相が示された。術患者の感染症起炎菌は最近では、MRSA, *P. aeruginosa*, *C. albicans* が特に問題となっていることが指摘された。消化器手術症例を中心とした検討では、大腸手術前の腸管処置や無菌的手術操作の励行にもかかわらず、多くの症例で腹腔内操作終了時に腹腔内に細菌が認められていることが明らかにされた。これらの細菌は消化器常在菌を反映しており、これらを目標とした抗菌剤含有生食水による閉腹前の腹腔内洗浄の理論が示された。

それぞれの特殊病態において化学療法を施行する場合の考慮点としては、CAPD患者では化学療法剤の透析性が薬剤によりかなり異なるため、体内動態を今後さらに検討する必要があると考えられた。肝硬変患者の化学療法においては、CPZを例にとりVdの増加、 $T_{1/2\beta}$ の延長などの体内動態の特徴が示されたが、一般的には腎排泄型の薬剤を選択すべきことが述べられた。肺癌患者では気管支鏡時にニューキノロンを予防的に投与すること、重症感染症にはFOM-FMOX併用とステロイドの少量短期投与方法が述べられたが、その妥当性については十分討論できなかった。手術症例では腹腔内に高率に検出された *E. faecalis* に対するABPCによる腹腔内洗浄、抗菌剤の血中濃度に対する手術侵襲の影響などについて討論された。術後感染症における *E. faecalis* の病原性については結論が得られなかった。

特別発言としては、外科重症感染症の症例提示とともに、CEZ, MEPMを例にとり、抗菌剤の体内動態の解析の重要性が強調された。さらに、肺炎症例における炎症巣の換気・血流分布の検討結果と、 $^{125}\text{I}$ -IMPを用いた抗菌剤移行モデルにおける成績が示され、化学療法剤の体内動態を検討する新しいモデルとして注目された。

今回のシンポジウムでとりあげられた4種の特殊病態は、それぞれきわめて重要な問題であり、病態も異なり、演者間の討論が十分行える時間的余裕がなかったものの、それぞれの分野で新知見が示され、これら日常診療でしばしば遭遇する病態における感染症の治療に役立つ基礎的な情報がまとめられたものと考えられる。

## 腎不全

—CAPDの症例を中心として—

柴 孝也・吉田正樹

東京慈恵会医科大学第二内科

はじめに

腎不全においては細胞性免疫能（リンパ球機能）、好中球機能の低下が認められている。さらに、貧血、低栄養状態、アシドーシスなどの病態が存在し、Immunocompromised host であると言える。さらに透析操作に伴う感染の機会も増加している。

当教室は、現在までに約150例にContinuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)を導入している。このCAPDは、末期腎不全患者に行われる腹膜透析であり、腹腔内にカテーテルを留置し、1日に3～5回バッグを交換することにより、腹腔内に持続的に透析液を貯留する透析方法である。その合併症として最も重大な問題は腹膜炎であり、バッグ交換の手法、カテーテル入口部からのトンネル感染等により起こすと考えられている。

目的

今回、我々はCAPD腹膜炎の病態および治療を検討する目的で以下の事項について検討した。

1) 当教室における約140例(1990年まで)のCAPD施行患者について、起炎菌、発症頻度、基礎疾患等について検討した。

2) 腹膜透析液はpHが低く、また高浸透圧であることより、好中球機能に影響を与えることが考えられるため、pH、浸透圧の変化による好中球機能への影響について検討した。

3) CAPD施行患者は、腎不全であり抗菌剤の体内動態も健康人とは異なる。そこで、CAPD施行患者での抗菌剤の体内動態について検討した。

4) 難治性症例についてカテーテル抜去時に走査型電子顕微鏡にて、その表面を観察した。

方法

透析液中での好中球機能測定の方法を示す。

健康成人の末梢血液よりモノポリ分離溶液を使用し、好中球を分離する。腹膜透析液中に、好中球を入れ、一定時間後に好中球を遠心にて集める。Chemiluminescence法を用いて、好中球の機能を測定した。腹膜透析液は、重炭酸ナトリウムによりpHを調節すると共に、浸透圧の異なった腹膜透析液を使用し、pHおよび浸透圧の影響について検討した。

CAPD患者における抗菌剤の体内動態の検討方法

を示す。

Ampicillin (ABPC) 1g, 1時間点滴静注をCAPD腹膜炎症例3例、非腹膜炎症例4例に対して行った。同様に、cefmetazole (CMZ) 1g, 1時間点滴静注をCAPD腹膜炎症例4例、非腹膜炎症例5例に、tobramycin (TOB) 60mg, 1時間点滴静注をCAPD腹膜炎症例4例、非腹膜炎症例4例に行った。血中濃度測定は点滴終了後0, 2, 4, 6, 12, 24時間後に行い、CAPD排液中濃度測定は、腹膜炎症例では3時間ごとに行い、非腹膜炎症例では6時間ごとに行った。

結果

1) CAPD腹膜炎の起炎菌は*S. aureus*, *S. epidermidis*などのグラム陽性球菌が多く、次いで、*P. aeruginosa*が多かった。

2) CAPD施行中の症例では、1症例に対して35.7か月に1回の割合であるが、中止症例では、19.2か月に1回の割合であり、中止症例における腹膜炎発症頻度が高かった。また、糖尿病症例では、CAPD中止となった症例が多く、腹膜炎の発症頻度も高かった。

3) pHおよび浸透圧の異なった透析液について好中球のChemiluminescence値のピーク値および積算値を経時的に測定したところ、pHを調整していない透析液中では好中球のChemiluminescence値は早期に低下し、5分から10分後には、ほとんど0となったのに対してpH 7.4に調節した透析液中では、2時間以上、好中球の機能が保たれた。また、浸透485 mOsm/Lの透析液中では346 mOsm/Lの透析液中より好中球Chemiluminescence値は早期に低下を認められた。

4) Ampicillin (ABPC), cefmetazole (CMZ), tobramycin (TOB)は排泄が遅延し、半減期の延長が認められたが、その程度は薬剤により様々であった。また、腹膜炎時と非腹膜炎時においても差を認めた。透析性も異なることから、使用上注意が必要であり、できれば血中濃度モニタリングをした方が良いと思われた。

5) 難治性CAPD腹膜炎症例のカテーテル抜去時のカテーテル内面の走査型電子顕微鏡にてバイオフィルムを認め、難治性感染の原因と思われた。

考案

CAPDは、腹腔内にカテーテルを留置し、透析液を持続的に貯留することによる透析方法である。しかし、このカテーテル留置や透析液貯留は、易感染状態を招くと言える。起炎菌は*S. aureus*, *S. epidermidis*などの皮膚に常在する菌種が多い。

当初、腹膜炎時は、頻りにバック交換を行い腹腔洗浄することが良いと思われていた。しかし、腹腔内にpHが低い透析液を入れることにより遊離した好中球が死滅してしまうことを考えると、頻りに腹腔洗浄することが良いことか疑問がもたれる。腹膜炎時にはpHを中性に調整した透析液を使う方が腹膜炎治療に有効であると考えられる。

腎不全患者、特にCAPD患者での抗菌剤の体内動態の報告は、まだ少なく、薬剤によっても透析性が異なることから、今後の検討が待たれるとともに、使用時には薬物血中濃度モニタリングをした方が良いと思われた。

## 肝障害

—肝硬変を中心にして—

西谷 肇

帝京大学第2内科

### 要 旨

肝硬変症、特に非代償性肝硬変では、肝Kupffer細胞を主とする細網内皮系 (RES) 機能の低下、血清補体の低下などにより、菌血症、尿路感染症、肺炎や、腹水が明らかに存在する場合には特発性細菌性腹膜炎 (SBP) が発症しやすい。一方、肝の薬物代謝での役割りは、脂溶性薬物を水溶性に変え胆汁や尿から排泄できるようにすることにあり、肝硬変では、肝クリアランス低下、分布容量増加、 $\beta$ 相半減期の延長、遊離率の上昇、生体内有効利用率 (経口剤について) の上昇が、種々な程度にみられ、肝排泄型のトランキライザー、鎮痛薬、循環器用薬は投与量を減量する必要があるものが多い。しかし水溶性の肝排泄型 $\beta$ -ラクタム剤は、腎機能障害がなければ減量する必要はない。それ以外の肝排泄型抗生剤は一般薬同様、減量の必要があると考える。腎排泄型抗生剤はもちろん腎機能が正常であれば減量しなくてもよい。非ステロイド系抗炎症剤は、腹水のある肝硬変に投与すると肝腎症候群をおこすことがあり避けた方がよい。アミノ配糖体も同様に注意が必要である。非代償性肝硬変が易感染性で感染症の原因菌は *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* が中心となることを考え、実際の治療では第三世代セフェムを中心とした $\beta$ -ラクタム剤の常用量投与でよいと考える。

#### 1. 肝硬変症と感染症

肝疾患で入院中に発症した感染症の頻度を調べた報告によれば、非肝硬変 (2.2%) に比べ肝硬変 (12.4%) では明らかに感染症の合併は多く、主とし

て非代償性肝硬変に多く二次的に死亡と関連していた (国井: 日本臨床 1975: 33; 1725~1731)。合併する感染症は一般に、菌血症、肺炎、UTI、腹水のある場合SBPがみられ、菌血症とSBPは肝硬変の感染症の特徴と考えられる。原因菌は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus* を中心に、肺炎では *S. pneumoniae*、皮膚軟部組織感染では黄色ブドウ球菌がみられる。肝硬変の易感染症の要因は、RES機能低下 (Rimola: Hepatology 1984: 4; 53~58)、血清補体価の低下 (Potter: Gut: 1973: 14; 451~456)、食細胞の活性酵素放出能低下 (斧: 感染症学雑誌 S 61: 60; 70~75) などが報告されている。肝硬変では臨床的に発熱や局所症状に乏しい場合があり、見当識障害、肝・腎機能の急な悪化、黄疸、腹水の急な増悪などのわずかな変化を見逃さないで、感染症を疑い、腹水、尿、血液の培養を行うことが大切である。腹水はベッドサイドで血培ボトルに注入すると陽性率は上昇する。またグラム染色を行うと迅速診断に役立つ。

#### 2. 肝硬変症と化学療法

肝はそのままでは尿より排泄されない脂溶性薬物を、cytochrome P-450によるoxidationを主とするphase I、グルクロン酸などの抱合によるphase IIの各ステップにより水溶化し、胆汁や尿からの排泄を可能にしている。肝硬変ではcytochrome P-450の量は半減するが、グルクロン酸抱合能には変化はないと報告されている (Sotaniemi: Eur J Clin Pharmacol 1980: 17; 267~274)。トランキライザー、鎮痛薬、循環器用薬で肝排泄型の多くは総クリアランス (CLs) は1/2程度に減少し投与量を1/2に減量した方が安全であるといわれている (Secor: Adv Intern Med 1987: 32; 379~406)。

抗生剤の場合も、肝硬変では肝クリアランス ( $CL_H$ ) の低下、分布容量 (Vd) 増加、 $\beta$ 相半減期 ( $T_{1/2\beta}$ ) の延長がみられるが、 $\beta$ -ラクタム剤は水溶性のため腎機能に異常がなければ、腎での排泄は増加し、 $CLs = CL_H + CL_R$  (腎クリアランス) で示されるCLsの減少は緩和される。さらに $\beta$ -ラクタム剤は治療域と中毒域に差があること、 $T_{1/2\beta}$ は延長しても通常1日2回投与が行われるため蓄積性は問題となりにくいことから肝排泄型 $\beta$ -ラクタム剤 (oxacillin, nafcillin, cefoperazone, ceftriaxone, cefpiramide) を肝硬変に投与する場合、腎機能が正常であれば投与量の減量は必要ないと考えられる (Turnidge: J Antimicro Chemotherapy 1983: 11; 499~501)。 $\beta$ -ラクタム以外の肝排泄型抗生剤 (クリンダマイシン、クロラムフェニコール、メトロニダゾール、INH、



RFP)では減量した方が安全と考えられる(エリスロマイシンは減量必要なし)。一方腎排泄型抗生剤(上記以外の $\beta$ -ラクタム剤,ニューキノロン,テトラサイクリン系,ST合剤,バンコマイシン)は肝硬変でも腎機能が正常であれば減量は不要である。

以上のように腎機能の有無が肝硬変での投与量決定に重要となる。腹水を伴う肝硬変では肝腎症候群に注意する。これは内因性血管収縮系(血行動態の障害に伴う低血圧を改善するために活性化される)による腎動脈収縮と、腎内プロスタグランディン(PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>)による腎動脈拡張のバランスがくずれた場合に腎虚血となり発症するが、非ステロイド系抗炎症剤はプロスタグランディン産生を抑制するので避けた方がよい(Laffi: gastroenterology 1986: 90; 182~187)。またアミノ配糖体もその前駆体のアラキドン酸の細胞膜からの放出を抑えるので十分な注意が必要である(Richard: Am. J. Med. 1986: 80; 1093~1096)。

肝硬変の感染症治療は易感染性と原因菌を考えると注射では第三世代セフェムを中心とした $\beta$ -ラクタム剤,経口剤ではさらにニューキノロン,AMPC/CVAを中心に、腎機能障害の程度により投与量を変更すればよい。

予防投与については、非代償性肝硬変での消化管出血後の感染予防に非吸収性抗生剤の投与(Rimola: Hepatology 1985: 5; 436~467)や、SBPの発症予防にニューキノロン経口投与(Gines: Hepatology 1990: 12; 716~724)が有効との報告がみられ、今後の検討課題と考えられる。

## 担癌患者

—肺癌を中心にして—

林 泉

癌研究会附属病院内科

担癌患者は感染症の立場から見て種々の点で特殊病態下にある。ここでは担癌患者における特殊性を分析し、合せて治療方法について述べる。

### I 担癌ゆえの全身および局所の易感染性

担癌患者は細胞性および液性免疫が障害されていることが多く、抗体依存性免疫の低下や、細菌貪食能の低下をきたす。また、癌治療に伴う顆粒球減少や低栄養状態などが易感染性を助長する。担癌患者は感染症発症時でも好中球の上昇は少なく、化療後の好中球減少時は感染症は多発し、深部感染など重症化し易い。癌の終末期ほど感染症の発生率が上昇し、リンパ球数も減少傾向にある。化療2週後の白血球減少に対しG

-CSFの投与は感染対策に有用である。

リンパ球サブセットのhelper-T (CD4)とsuppressor/cytotoxic-T (CD8)の関係は担癌患者の易感染症を反映する一つの指標となるが、癌が進行したり、強力な癌化学療法下ではCD4/8が低下する。30症例の肺癌患者で検討したところ、化療でCRとなった群ではCD4/8は1.0以上と維持し、PR群では1程度からやや上昇の傾向にある。一時PRとなっても、やがてPDに進行した群では治療時に一時低下し、PR期に2以上に上昇するが、PDになるにつれ次第に低下する。PD群は1.0以下が続く。治療中または終末期にCD4/8が低下した場合、易感染性は高まるが、治療中の易感染症は顆粒球の絶対数減少が最大の原因である。その他に易感性のファクターは、低蛋白症に代表されるように、低栄養状態があげられる。担癌患者は重大なcompromised hostであると言える。

担癌患者の起炎菌: 担癌患者の多い癌研究会附属病院の分離菌の特徴は*C. albicans* 17.7%, *S. aureus* 10.4%, *P. aeruginosa* 9.9%から漸増傾向にあり、1990年には*S. aureus* 18.1%と上昇した。MRSAの増加と言える。環境清浄の指標とされるAcinetobacterは1.5%と低い。GNBとGPCがほぼ同数で、GNB減少の傾向にある。第三世代セフェムの影響であろう。嫌気性菌は少ない。また一般病院を、いわき市立総合警域共立病院で見ると、*Candida*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, 次いで*P. aeruginosa*, *E. faecalis*の順で、gram (+)の細菌が多い。環境由来菌にはいずれの病院とも注意すべきである。また、緑膿菌の立場から複数菌感染を見ると、半数は複数菌感染として捉えられ、そのうちの半分は*S. aureus*または*S. epidermidis*がかかっている。ブドウ球菌と緑膿菌は相性が良いと言える。

癌研のMRSA: 1990年、283症例からMRSAが分離された。深部感染は10%程度と推定された。外科系の患者由来が多く、喀痰134株、創由来の膿76株、便27株であるが、単なるcolonizationが多く、環境由来のものが多い。

肺癌に合併した感染症: 肺癌の呼吸器感染症187例中108例は閉塞性肺炎のカテゴリーに入り、肺癌が進行するほど感染症も重篤である。入院時約30%閉塞性肺炎を伴う。

閉塞性肺炎の特殊性: 70歳男性の左肺B<sub>1+2</sub>発生扁平上皮癌の閉塞性肺炎の血流分布はわずかで、FMOXの局所移行性は、cancer内12.2  $\mu\text{g/ml}$ 、炎症中心部36.6  $\mu\text{g/ml}$ 、比較的炎症の強い部分42  $\mu\text{g/ml}$

ml, 炎症の少ない部分 60  $\mu\text{g/ml}$  と, 炎症の濃い場所ほど抗生剤の移行は悪い。全体として抗生剤の移行は常時の 1/2 以下となるため, 抗菌剤の大量投与, 併用による相剰作用を狙った投与方法が要求される。病理組織学的には胞隔肥厚の間質性肺炎が主体で, 血管増生に乏しい。気管支内に mucus impaction が多く, edema, foamy cell が多い。リンパ濾胞は炎症中心部に多い。気道閉塞完了前に起炎菌が侵入することは比較的少ないが, 起炎菌が侵入すると炎症は重症化する。

担癌患者の抗菌剤予防投与: 肺癌患者 50 例でのパイロット study であるが, NFLX を用いて予防投与の必要性について検討した。16 例 (32%) は治療投与 (有効率 75%), 25 例は予防投与, 9 例はコントロール群で, 外来初診時から入院まで (34.5 日を要した) を検討の対象とした。扁平上皮癌 10 例, 腺癌 30 例, 小細胞癌 7 例, 大細胞癌 3 例であったが, 腺癌以外には治療投与を要するものが多く, stage や PS が進行してるものにも治療投与が多い。閉塞性機序を有するもの 38%, 予防投与での感染症発生はなく, コントロール群で 33% の発症が認められた。安全性の高い, スペクトルの広い, 組織移行性の高い経口抗生剤の予防投与は, 入院待ちの肺癌患者のようなハイリスク群には必要であると推定する。

## II. 治療

担癌患者の重症感染症に対するステロイドを少量短期間加えた FOM と FMOX の時間差攻撃療法: *P. aeruginosa* に FOM・NFLX の 2 時間差投与を行うと, 強い殺菌効果を示す。また, FOM・FMOX 両剤に 90 分以上の差を与えると FOM を先行しない場合に比し 3.5 倍の FMOX 取り込みが認められる。これらの基礎データをもとに FOM・FMOX の時間差攻撃療法を 15 例に行った。FOM 2g を 5% ブドウ糖液 40 ml にて one shot 静注, 60 分後に FMOX 2g を 5% ブドウ糖液 250 ml にて 60 分で点滴静注した (両薬剤の血中ピーク値に 120 分の時差), ブドウ糖 250 ml のボトルにヒドロコチゾン 300 mg を 3 日間加えた。15 例から, *S. pneumoniae* 2 株, MRSA 3 株, *S. epidermidis* 3 株, *E. coli* 2 株, *E. faecalis* 1 株計 11 株が喀痰上り分離され, 9 株が消失した。著効 12 例, 有効 2 例, 無効 1 例であった。FOM・FMOX 時間差攻撃療法は起炎菌不明例でも有効の場合が多く, ステロイドを少量短期間加えることによりさらに有効となる。

担癌患者は種々の点で易感染であるが, 担癌患者の特殊病態をふまえることにより, 予防投与, 強化療法

など全力投球することにより, 担癌患者であっても感染症では失わないことを目指すべきであろう。

## 手術症例

— 消化器手術例を中心に —

小野成夫・石引久弥<sup>1)</sup>

東京歯科大学外科, 慶応義塾大学医学部外科<sup>1)</sup>

## 目的

消化器外科領域で取り扱う手術対象臓器は常在細菌叢を有する消化管が主で, その病態は良性, 悪性疾患または感染症と多岐にわたるため, 手術野より検出される菌種や菌量も疾病によりきわめて変化に富んでいる。そのため術後感染症の発生率, 起因菌もさまざまである。この術後感染症としては, 直接手術操作がおよんだ部位の感染症と手術操作以外の感染症, この両者に統発する感染症の 3 種に分類できる。また, 術後という特殊病態下にあるため pharmacokinetics も通常と異なると考えられる。そこで, 上部消化器準無菌手術として胃癌ならびに胆石症を, 下部消化器準無菌手術として大腸癌を, 汚染手術として腹膜炎を伴う虫垂炎を対象として術野汚染菌を検討し, MINO および ABPC を加えた生理食塩水による術中腹腔洗浄の腹腔汚染菌に対する効果を検討した。

また術後の pharmacokinetics の変動の一端を知る目的で, CAZ の術前, 術直後の血中濃度推移, 尿中排泄量, 腎機能を検討するとともに, 術中の汚染の機会が最多である腹腔への術後の各種抗生剤の移行の経時的, 経時的変動を検討した。なお大腸癌症例に対しては, 術中の腸内糞便を可及的に減少させるため食餌, 下痢, 浣腸の機械的処置ならびに PL-B の 1 日量 400 万単位および metronidazole の 1 日量 1g を術前 3 日間経口投与する術前腸管処置を施行した。

## 結果

腹腔内操作終了時の腹腔内菌は, 胃癌では 59% が菌陽性で, その菌種はグラム陽性球菌が 85% と多く, グラム陰性桿菌は 15% ですべて *E. coli* であった。嫌気性菌は検出されなかった。胆石症では 31% が菌陽性で, その菌種としてはグラム陰性桿菌が 57% と多く, その菌種は *E. coli* と *K. pneumoniae* が主で, グラム陽性球菌は 38% で, *E. faecalis* が主であった。嫌気性菌は 5% のみであった。大腸癌では 92% とほぼ全例が菌陽性で, その菌種は PL-B と metronidazole 経口投与の術前腸管処置のため, 通常の大腸常在細菌叢とは大きく異なり, 好気性グラム陽性球菌が 77% と多く, その内訳は *E. faecalis* が大半を占めてい

た。

グラム陰性桿菌は19%で、*Proteus* 属、*E. coli*、*P. aeruginosa* が代表菌種で、嫌気性菌は4%しか検出されなかった。虫垂炎では、腹腔操作終了後のためか菌陽性率が52%と以外に低率で、その菌種としては、グラム陰性桿菌が53%で、その内訳は *E. coli* がその大多数を占め、次いで *P. aeruginosa* であった。嫌気性菌は約1/4の症例より検出され *B. fragilis* が主要菌種であった。グラム陽性球菌は20%で、*E. faecalis* が最多であった。

腹腔内操作終了時の創面菌は、胃癌では23%が菌陽性で、その菌種はグラム陽性球菌が90%とその大半を占めており、*S. epidermidis* がその1/2の症例より検出され、消化管のみならず患者皮膚などよりの外来菌による創汚染も考慮しなければならない成績と考えた。胆石症では15%が菌陽性で、グラム陰性桿菌が56%で、*E. coli*、*K. pneumoniae* が主であった。グラム陽性球菌は44%で、*E. faecalis* が主であった。大腸癌では85%と菌陽性率は高率で、*E. faecalis* を主とするグラム陽性球菌が81%、グラム陰性桿菌は18%で、*Proteus* 属、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* の順であった。虫垂炎では30%が菌陽性で、*E. coli* を主とするグラム陰性桿菌が41%で、*E. faecalis* および *S. epidermidis* を主とするグラム陽性球菌は35%、*B. fragilis* を主とする嫌気性菌が25%であった。

胃癌、大腸癌手術例において腹腔汚染菌に対するMINOおよびABPCを加えた生理食塩水による術中腹腔洗浄の結果、グラム陰性桿菌と嫌気性菌が主に除菌された。

CAZの術直後の血中濃度推移は術前に比較して低値で、 $T\ 1/2\ \beta$ の短縮、AUCの減少が認められた。これは尿中排泄量が増加したためであり、尿量、 $C_{CR}$ に変化が認められないことより、尿細管の分泌の増加か再吸収の減少のいずれかまたはその両者のためと考えられた。

胃癌、胃・十二指腸潰瘍、胆石症、大腸癌手術例において各種抗生剤1g静注後の腹腔移行を経時的、経日的に検討した。いずれの抗生剤も投与3時間後まではそれぞれ感受性の菌のMIC<sub>90</sub>を越える濃度が移行した。経日的な変動は、術後日数が経るにつれそのpeak値が減少する傾向が認められたが、有意差は認めなかった。我々が検討した10剤の抗生剤の中では、LMOX、CPZ、CMZの移行性が良好で、次いでPIPIC、CTM、CZXであったが、いずれの抗生剤もそのpeak値は6μg/mlを越えており、*E. faecalis*を除

く腹腔内汚染菌のMICを越える値であった。抗生剤の術後腹腔移行の1日の平均濃度と血中濃度推移の $T\ 1/2\ \beta$ とは、比較的強い1次の相関関係( $r=0.75$ ,  $P<0.01$ )が認められた。

#### 考 察

消化器手術では、常在細菌叢という複数菌種を有する臓器を手術対象とするため、術中に術野がそれらの菌に汚染されることにより発症する内因性感染症が術後感染症の大きな部分を占めている。これを予防するための術前、術中、術後の抗菌剤投与方法について検討したが、その抗菌剤の選択にあたっては、術前なら術中、術後、術中ならば術後に投与する抗菌剤に対しての耐性株の残存を避ける配慮がきわめて重要と考える。また、MRSAを始めとする院内感染を防止する対策も重要である。待期手術における術後感染予防は抗生剤のみに頼るのではなく、術前よりの栄養管理や全身管理など、集学的な管理が要求され、医師をはじめとする治療にあたる全員の感染を防止するという意識がきわめて重要と考える。

#### 特別発言

##### —感染とショック—

中山一誠・秋枝洋三  
日本大学医学部第三外科

術後における敗血症(septicemia)や菌血症(bacteremia)の患者では、その35~50%に重篤なショックを合併し、その致死率は約50%と高率である。この原因は、グラム陰性桿菌の有するendotoxinが流血中に入ることにより、endotoxin shock, bacterial shockあるいはseptic shockと呼ばれるショックを生ずることに起因する。いずれも同一なる病態生理である。

このような、感染および感染に続発するショックに対する化学療法に関しては適切な指標がないのが現状である。いずれにしても、外科感染症に対する治療条件としては化学療法剤が十分に病巣へ移行することが必要十分条件であるが、種々の病態下においては常に一定とは限らない。

化学療法剤の体内動態に関しても、健康成人ばかりでなく、術中、術後の特殊状態下での検討が必要となる。今回、健康成人、および術中、術後における体内動態を検討した。

使用薬剤としてはcefmetazoleを用いた。また、実際の治療症例として、直腸穿通より*Bacteroides fragilis*による菌血症患者におけるMeropenemの体

内動態に関しても検討した。さらに、健常時、腹腔内感染時の薬剤の分布を測定する目的で<sup>14</sup>C-labeled cefotetanを用い wholebody autoradiography を作製し検討した。

#### 方法

健康成人および術中、術後の患者に、cefmetazole 1.0 g を30分間点滴静注し、経時的に血清中および尿中濃度をHPLCおよびBioassayにより測定した。

術中の体内動態は、4例の腹部手術患者について検討した。点滴終了とほぼ同時に手術を開始した。血清中濃度は、4時間のうちに9回測定し、尿中濃度は尿量と共に14回測定した。次に別の4例の腹部手術患者では、同様にcefmetazole 1.0 g を点滴静注し、5時間後にさらに1.0 g 点滴静注、その後12時間ごとに1.0 g 追加投与し、術中に3回、以後第3回目と、第5回目投与後にそれぞれ3回づつ血清中濃度および尿中濃度を測定した。

Meropenemに関しては菌血症患者に0.5 g を30分かけて点滴静注し、血清中濃度を3点モニターし、その血清中濃度をHPLCおよびBioassayにより測定した。

薬動力学的検討はtwo compartment modelにより薬動力学定数を算出した。

腹腔内感染動物の作製は、SD系、雄性、ラットを用い、control群、*E. coli*単独群、*B. fragilis*単独群、および*E. coli*、*B. fragilis*混合群に対して<sup>14</sup>C-labeled cefotetan 100  $\mu$ Ci/kgを静脈内投与し定法によりautoradiographyを作製した。

結果:健康成人におけるcefmetazoleの血清中濃度は、投与後30分で $C_{max}$ は平均100  $\mu$ g/ml、 $T_{1/2}$ は、0.95時間を示した。術中投与例では、 $C_{max}$ は平均53.3  $\mu$ g/ml、 $T_{1/2}$ は0.51時間であり、術後投与例では、 $C_{max}$ は平均71.3  $\mu$ g/ml、 $T_{1/2}$ は0.35時間であった。一方、Meropenem投与群では、 $C_{max}$ は24  $\mu$ g/ml、 $T_{1/2}$ は1.01時間であった。

ラットにおけるwholebody autoradiographyによる検討では、control群、*E. coli*群、*B. fragilis*群においては、心、肺、肝、腎のいずれの臓器においてもhomogenousの放射活性を認め、さらに腸管組織への移行も整然とした配列を示した。一方、*E. coli*と*B. fragilis*による腹腔感染例では、肺における放射活性の乱れや、肝における膿瘍形成とも思われる所見あるいは、腸管の著しい乱れにより、主要臓器の感染が疑われた。

<sup>14</sup>C-labeled cefotetanの放射活性についてははず

れの群においても、特に差がないことより、抗菌活性としては、投与方法、投与量、投与回数とその治療効果に影響を与えるものと考えられた。

上述の感染実験においては、*E. coli*群は、1日以内に38.5%が死亡し、*B. fragilis*群では、腹腔内膿瘍を形成するも、一匹の死亡も認められなかった。一方、*E. coli*、*B. fragilis*混合感染群では7日以内に90%が死亡した。以上の各群に対して、すべてのセファマイシン系薬剤は治療および救命可能のため、投与量、投与間隔が重要なパラメーターとなる。

#### 考案

以上の結果より、cefmetazoleに関しては、術中、術後のcefmetazoleの動態は、 $C_{max}$ の低下、 $T_{1/2}$ の短縮およびAUCの減少が見られ、出血量、補液量、時間尿量が関係する。その変動には個体差があり、血清中濃度のモニタリングの必要性がある。一方、直腸穿通より菌血症を生じ、bacterial shockを合併した患者における、Meropenemの薬物動態は、 $C_{max}$ は低下したのに対して、 $T_{1/2}$ は多少の延長が認められた。したがって、個々の薬剤について、種々の病態下におけるpharmacokineticsを検討する必要があることを強調したい。

### 特別発言

#### —炎症巣の血流分布—

川上憲司

東京慈恵会医科大学放射線科

炎症巣における血流状態を知ることは、炎症の活動性、drug delivery、治療効果の判定などの点から重要な情報となる。

我々は、画像診断により炎症巣の血流を観察しているが、今回は肺感染症をモデルとして炎症巣の血流を評価した。

#### 対象・方法

対象は肺炎13例(カリニ肺炎2例)非定型抗酸菌症1例、肺膿瘍2例の16例である。画像診断としては、血管造影と核医学的検査を行った。核医学検査としては、<sup>99m</sup>Tc-MAAによる肺血流シンチグラフィのほか、<sup>99m</sup>Tc-DTPA、<sup>123</sup>I-IMPによるシンチグラフィを行った。

#### 結果

クリプトコッカス症の1例では血管造影上、肺動脈、気管支動脈血流ともhypo-vascularとなっていた。

CRPおよびWBCの値のいずれか一方がCRP>