

第41回日本化学療法学会西日本支部総会

会期:平成5年12月2,3日

会場:神戸国際展示場2号館,神戸国際会議場

会長:守殿貞夫(神戸大学医学部泌尿器科)

特別講演

感染症の成立と発症について

一尿路感染症を中心に—

公文裕巳

岡山大学泌尿器科

感染症は、宿主と病原性微生物との相互関係において成立・発症するものである。今回の講演では、尿路感染症を中心に、主として局所の解剖学的、機能的防御機構と細菌の病原性因子、ならびに、その相互作用の結果としての感染症の成立と発症について私見を述べた。

(1) 尿路の感染防御機構

尿路には尿流と周期的排尿にくわえ、尿路上皮粘膜バリアならびに主としてウロムコイドからなる酸性ムコ多糖の存在にくわえて、分泌型IgAを中心とする局所免疫機構の存在により、比較的強力な感染防御能を有する。さらに、ごく最近演者らは、尿路上皮細胞の形質膜にH⁺輸送性のATPaseが存在することを発見した。この液胞型ATPase(V-ATPase)の存在は、上皮細胞への大腸菌をはじめとする尿路病原性細菌の付着・定着に抗する根源的な防御機構のひとつと考えられる。いわゆる単純性感染症の易再発性、ならびに、複雑性感染症の易感染性に上皮細胞傷害にともなうV-ATPaseの機能発現の低下が関与すると思われる。

V-ATPaseの特異的阻害剤であるbafilomycinを使用したマウスの実験系において、マウス尿pHの示す日周性は完全に消失し、pHは明らかに高く推移した。このことは、V-ATPaseにより膀胱内腔に放出されるH⁺が尿のpH酸性化に寄与していることを意味していた。しかも、bafilomycin処理後のマウス膀胱内にtype 1線毛保有株を注入すると、本来、細菌の付着に抵抗性を示す膀胱腔面最外層上皮細胞に細菌の特異的付着が観察された。

(2) 細菌付着機構と感染症の成立

アドヘジン(特異的付着因子)とオリゴ糖系の多糖体からなる細胞側レセプターとの反応のように特異的なものから、荷電や疎水性相互作用などの非特異的なものまで多岐にわたっている。アドヘジンの多くはレクチン様蛋白であり、主としてグラム陰性桿菌の線毛先端に存在し、きわめて高い糖鎖特異性を有する。一方、主として疎水性相互作用により細菌が固相(異物、粘膜面での癒痕、壊死組織など)と液相(尿)との界面に配向吸着(付着)すると、時間経過とともに細菌の産生する多糖体からなるポリマーで細菌と固相表皮との間が橋かけされ、不可逆的吸着(定着、バイオフィルムの形成)が生じて感染症が成立する。

アドヘジンに関しては、主として尿路病原性大腸菌のP線毛とtype 1線毛について検討した成績を示した。特に、Type 1線毛が尿路感染症の発症におけるアドヘシンとしての病原性を発揮することを、アロキサン投与により誘発した糖尿病マウスでの比較的低い尿浸透圧下で、経尿道的膀胱内接種菌量を10 μ lと微量化し、ヒトの逆行性尿路感染症にきわめて近似するモデル系を考案して検討した。親株とphase variationを用いて作成した線毛マイナス株、ならびに、トランスポゾンを導入して作成した鞭毛マイナス株(運動能欠如株)を組み合わせて3種類の変異株を用いて実験した結果、type 1線毛の病原的意義をはじめ明確に実証することができた。

バイオフィルムに関しては、特異的付着因子の存在よりも、van der Waals力やhydrophobic interactionなどの非特異的分子間力にくわえて、菌体外多糖により細菌と固相表面との間が多数のイオン結合や水素結合などによる非特異的橋かけ現象により、不可逆的固着が生じるものであることを示した。また、このバイオフィルム形成は、主として弱毒菌の外界因子に対するストレス応答の結果であると考えられた。

(3) 感染症の発症と病態分類

尿路病原性細菌(いわゆる強毒菌)は尿路上皮細胞レセプターにアドヘジンを経介して積極的かつ特異的に付着・定着し、他の病原性因子(毒力因子)の発現とそれに対応する生体防御反応の程度に応じた急性炎症

げるだけでなく局所の防御機構の破壊を生じさせ、アドヘジンを保有しない細菌の尿路への定着を可能とし、その増殖力と固有の毒力因子に応じて急性ないし慢性の感染症を発症する。一方、バイオフィルムの形成は、本来細菌側の防御的隠れ家の形成と解釈され、炎症の程度は軽度である。しかし、バイオフィルム形成の場が除去されない限り除菌は困難であり、慢性感染症が持続する。以上の観点より、尿路感染症はアドヘジン感染症とバイオフィルム感染症とを両極とし、細菌側因子としての病原性因子と宿主側因子としての基礎疾患の関与する程度が連続的に可変する病態といえる。

バイオフィルムに関しては、バイオフィルムのサンブラーとして Robbins device を用いる *in vitro* の緑膿菌実験系において、菌量の測定にはバイオフィルムをひとつの bioactive material として、ATP 測定による bioactivity による評価が有用であること、共焦点レーザー顕微鏡がバイオフィルムの各エレメントの解析に応用可能であることを付言した。

(4) 重症化に関与する因子

緑膿菌を含むいわゆる弱毒菌とは正常の粘膜バリアを突破(付着・定着・侵入)できない細菌の総称であり、細菌固有の毒力因子の強弱を意味するものではない。いいかえると、発症した感染症において緑膿菌は最も強い毒力因子を発現しうる強毒菌となる。しかし、尿路での細菌の増殖は粘膜バリアの短時間で補強につながり、通常の弱毒感染は尿路内腔に封じ込められることとなる。一方、留置カテーテルの閉塞などに代表される尿路内圧の急激な上昇は、尿路内腔に増殖している細菌を補強された粘膜バリアーとは無関係に、機械的・暴力的に主として腎実質ならびに血中に押し込むこととなり、尿性敗血症を含む重症感染症に移行する結果となる。つまり、急激な尿路内圧の上昇の原因となる尿路の通過障害ないし尿路操作が尿路感染症の重症化に最も直接的に関与する実現的な因子となる。

(5) 総括ならびに今後の展開

細菌感染症の成立とその発症様式を再度、以下のようによまとめてみた。急性感染症は、アドヘジンに加えて、運動能と毒力因子を保有するいわゆる強毒菌による感染症である。一方、慢性感染症の多くはヒトの尿路という細菌にとっては必ずしも快適とはいえない環境下において、そのストレス応答に優れる細菌によって生じる感染症であると考えられる。いわゆる弱毒菌の多くはこのストレス応答に優れる細菌であり、結果としてバイオフィルム感染症という難治性持続感染症

を生じることとなる。この持続感染症において急性増悪を引き起こすのは付着菌ではなく、バイオフィルムから放出される浮遊系細菌が局所状態の急激な変化にもなると、主として物理的に進入した場合の病態であると解釈される。今日問題となるいわゆる弱毒菌感染症の多くは、細菌にとっては生体内を単に与えられた生育環境の一部と考えて、必死に生きのびているだけに過ぎないのかも知れない。したがって、生体側からすれば、局所状態の改善そのものが、これらの弱毒菌感染症に対する本質的治療であるといえる。

近年、細菌のストレス応答のメカニズムとして、sensor protein と regulator protein という、ペアーで作動する制御蛋白質の存在、ならびに、これら蛋白質のリン酸化を介する情報伝達機構としての Two component 制御系の存在が明らかになりつつある。この方面の研究、特に感染症の治療を前提とした研究の方向性が今後必要になるものと思われる。いずれにしても、現今の compromised host での感染症の様相をみるかぎり、感染症を発症しうるすべての細菌をたたき切る抗菌薬よりも、この自然界における細菌をふくめたすべての生物の棲み分けを念頭に、時には、細菌との静かなる共棲的相互関係をも許容するという柔軟な対応が、これからの感染症治療に求められているのかも知れない。

以上、かなりの独断と偏見を有する個人的な考えを提示することとなったが、他科領域感染症の理解にも多少なりとも参考になれば幸いである。

教 育 講 演

癌の遺伝子治療について

畑中正一

京都大学ウイルス研究所

癌は遺伝子病であることが最近明らかになった。癌の発生に関係する癌関連遺伝子は大きく2群に大別できる。癌遺伝子と腫瘍抑制遺伝子である。

ヒトは70種類以上の癌遺伝子を持っている。このグループの遺伝子は変異によって活性化され、その結果発癌性を持った癌遺伝子となる。癌遺伝子産物の機能と局在性から分別するとまず細胞成長(増殖)因子がある。脳腫瘍では塩基性繊維芽細胞成長因子(bFGF)の異常生産が例外なく見られる。細胞膜表面の成長因子レセプターの遺伝子の変異は発癌に影響する。FGFやEGFレセプターの変異がその例であ

る。細胞増殖のシグナル伝達に関係しており、タンパク質のチロシン残基を磷酸化する働きがある。細胞膜内面にはシグナルのモジュレーターに相当する ras ファミリーの癌遺伝子がありその遺伝子産物はグアノシン3 磷酸と結合する。このシグナルは核に伝達されて DNA の複製並びに転写に関与する癌遺伝子に働く。fos, myc などと呼ばれている核内タンパク質である。

腫瘍抑制遺伝子は今年になって数種類発見されすでに 10 種類は知られているがさらに増えて行くものと予想される。細胞周期に関係する遺伝子として Rb と p53 遺伝子が特に詳しく解析されている。腫瘍抑制遺伝子は変異によって活性を失うことに特徴がある。したがって大きく遺伝子の欠失することが多く、染色体異常で検出できることもある。

発癌の過程は多段階で癌遺伝子と腫瘍抑制遺伝子の変異が複合して悪性化する。複合のパターンには臓器特異性が認められることが多い。遺伝子診断で悪性度や予後を診断できるケースも増えてきている。

ヒト癌はほとんど体細胞のモノクローナルな増殖であるから、癌関連遺伝子の遺伝子レベルでの治療は理論的に可能でも実際にはまだ当分実施されることはない。癌関連遺伝子の変異を特異的に治療するアンチセンスやリボザイムなどの RNA を作る DNA を導入する遺伝子治療である。

癌の遺伝子治療の現在のターゲットは細胞性免疫の強化である。癌巣にはたくさんのリンパ球が集まっている。わずかに相違する表面抗原を認識して癌巣に特異的に集積するが、癌細胞殺効果に乏しい。そこでこうしたリンパ球にリンフォカインや殺効果のある遺伝子を組み込んで患者に戻せば癌巣および転移巣に再集積して癌細胞を特異的に障害して殺害することが期待できる。現在欧米での遺伝子治療の臨床実験はおもにこうした治療法である。しかし必ずしも期待したほどの成果を挙げていない。

癌の遺伝子治療の基礎研究の中には将来期待できるような報告もある。脳腫瘍の例をあげてみる。成人の脳内では分裂増殖している細胞はなく、あるとすれば脳腫瘍に限られる。この場合には増殖している細胞にだけ入り込めるレトロウイルスベクターを使って治療用遺伝子を腫瘍に導入できる。ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼを導入すると抗ヘルペスウイルス剤であるチミジアナログを使えば、脳腫瘍だけが特異的に傷害されることになる。

遺伝子治療とは遺伝子を薬にする治療法であり、DDS としてウイルスがベクターとして多用されてい

る。ウイルスベクターがターゲット細胞に特異的に治療用遺伝子をデリバリーしてくれるからである。ウイルスベクターを使用しない DDS もあり、目的によりリポソームなども利用される。

会長講演

難治性尿路性器感染症について

—前立腺炎をはじめとして—

守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

抗菌化学療法が発達した今日に至るも、なお治療に難渋する感染症は少なくないのが現状である。むしろ、化学療法の確立により、薬剤の有効な感染症と、その限界を超えた病態とが徐々に明白になってきたともいえる。その裏付けとしての基礎的な研究から、細菌 biofilm などの様相が解明されてきたことは、周知のところである。

抗菌化学療法が十分奏効しない尿路性器感染症を取り上げ、教室における若干の検討成績を報告した。

まず、慢性前立腺炎は、临床上、しばしば難治のものがみられ、細菌 biofilm の関与が話題になっているが、前立腺圧出液（以下 EPS とします）や前立腺マッサージ後尿（以下 VB3 とします）から細菌が分離されず、非細菌性とされるものでも、本当に細菌が関与していないのか、クラミジアなど他の微生物の関与が実際のどの程度あるのか、十分解明されていないのが実状である。化学療法剤の側からみると、薬剤移行の規定因子が多いことが難治につながる最大要因といえる。これらに対するアプローチとして若干の検討を加えた。

まず、薬剤抵抗性の慢性前立腺炎 6 例を対象に、前立腺生検組織を形態学的に検討したところ、うち 1 例で細菌 biofilm が観察されたので、その走査電顕像を示した。本症例では EPS より *S. epidermidis* が分離されており、前立腺腺腔内で同菌が菌体周囲に biofilm を形成している像が認められた。

前立腺炎の病態を、基礎的に検討する目的で、ラット前立腺に菌液を直接注入する感染モデルを作成した。結果的に *E. faecalis* 接種モデルで、炎症所見が遷延し、抗菌薬の治療効果も悪く、難治性前立腺炎モデルとしての可能性が考えられた。菌接種後 7 日毎に前立腺の病理学的観察を行うとともに、感染治療実験として、1 日目から 1 日 2 回 5 日間抗菌薬を投与し、

7日目と14日目の菌回収により薬効を評価した。*E. faecalis* 菌接種後35日目のラット前立腺の肉眼的に腫脹が続いており、組織学的に腺腔内の炎症細胞浸潤がみられ、慢性前立腺炎の像を呈していた。感染治療実験の結果、7日目、14日目とも、多くの薬剤で無投薬コントロールと同様、菌が回収され、MICの低いものでも除菌効果の得られない傾向にあった。一方、接種菌を *E. coli* とした場合は、MICに見合った除菌効果がみられ、14日目では特に、菌の陰性化するラットが多く、*E. faecalis* とは異なった反応が認められた。

同様の方法で、ラット前立腺に slime 産生 *S. epidermidis* を接種し、経日的に菌回収の有無、電顕を含めた形態学的観察を行った。その結果、14日以降は、前立腺からは自然に菌消失するものが多くみられたが、3日から28日目までを通して、菌回収された前立腺の半数以上で走査電顕上、biofilm あるいは菌体を認めた。

起炎菌の検出が必ずしも容易でない慢性細菌性前立腺炎の補助診断法として、尿中およびEPS中fibronectin測定の有用性を検討した。その結果、慢性細菌性前立腺炎と診断された症例では、前立腺に炎症所見を欠くプロスタトディニアすなわち前立腺痛および正常ポランティアに比し、VB3およびEPS中の本物質の平均濃度は明らかに高く、診断学的な意義が示唆された。

前立腺炎における *C. trachomatis* および *U. urealyticum* などの関与を検討するため、ヒト難治性慢性前立腺炎の前立腺生検組織およびEPS中の両微生物を、polymerase chain reaction法で検索したが、今回の検討では、コントロールの他の前立腺組織を含め、全検体で、両者とも陰性であった。

クラミジア性前立腺炎が少なくないとする報告もあることから、本微生物の前立腺に対する病原性を検討する目的で、ラット前立腺に 2×10^5 の *C. trachomatis* を接種し、5日目の前立腺を肉眼的および組織学的に観察した結果、肉眼的に前立腺に混濁腫脹が認められ、組織学的に間質の炎症細胞浸潤がみられた。接種8日目には、間質に線維化が認められはじめ、急性感染症の経過と解釈された。

以上の各種検索の成績から、前立腺炎難治化の因子として、細菌biofilm、クラミジアをはじめとする細菌以外の微生物の関与などが想定されることから、これらに対し、有効性の期待される薬剤として、クラリスロマイシンを選択し、経過の長い慢性前立腺炎症例5例における効果を検討した。56日間投与とし、14

日目(1次判定)、28日目(2次判定)および56日目(3次判定)に薬効を判定した。その結果、1次判定では、細菌の陰性化は認められるものの、主治医判定で有効が2例にとどまるのに対し、2次判定では、有効4例となり、膿球も改善例が増え、さらに、3次判定では、症状消失が4例、膿球正常化が3例で、著効2、有効2例と、全般に2か月の投与でかなり満足できる感触が得られた。

次に、難治性尿道炎について述べた。淋菌性尿道炎が、抗菌薬の単回療法でも治癒させ得る感染症である一方、STD性尿道炎の中で、症状が遷延し、初尿中白血球がなかなか消失しないものが時にみられ、抗菌薬の選択に難渋することを経験する。治療法もほぼ確立している淋菌、クラミジア以外に、他の何らかの微生物の関与の可能性を考えるべきか、前立腺への波及など、難治の病態への進展を考慮すべきなのか、判断に迷うこともある。これらのことを踏まえて、今回、関係機関を含めた疫学的調査と、最近の臨床例での各種微生物検査成績および尿道炎症状遷延例での前立腺炎の関与につき検討を加えた。STD性尿道炎と診断され、30日以上抗菌化学療法を要した70例におけるクラミジアおよび淋菌の分離頻度をみると、淋菌性のものは少なく、クラミジア性または非淋菌・非クラミジア性のものが約40%ずつを占めていた。最近2か月の10例に限定して、尿道炎患者における各種微生物を検索したところ、淋菌、クラミジア以外には一般細菌を除くと特に有意に陽性となるものは認めなかった。斎藤(功)の多数例での報告では、非淋菌性尿道炎の約3分の1は、現状の微生物学検査では何らの病原体も見いだせないということが強調されている。尿道炎症状を繰り返す男性で、検査上淋菌、クラミジアとも陰性、早朝尿中の白血球が消失するも尿道掻痒感が持続するため、前立腺を検索したところ、白血球を認め、前立腺炎としての治療を施し、軽快した症例を供覧した。

最後に、難治性尿路感染症について述べた。その背景にある問題は、宿主の基礎疾患、微生物側要因、薬剤側要因に分けて考えられる。まず、基礎疾患については、尿路局所の病態として、尿流停滞、異物が尿路感染症の難治化に関与することは、wash out機構の障害ということからも明白である。一方、泌尿器科の外科的損傷を受けた部位に尿路感染症が起りやすく、弱毒菌による日和見感染など除菌されにくい病態に至ることが少なくない。また、全身性の消耗状態下では、いったん起こった感染症は、遷延、難治化しやすい。

微生物側要因で、よく知られているのは biofilm として耐性菌・弱毒菌の関与である。しかし、遷延する尿路感染症であっても、尿流が維持され、無症状であれば、そこに宿主と微生物の共存状態が形作られていることも決して少なくない。問題は尿路閉塞機転が高じ、発熱性の腎盂腎炎などを来したときであり、そのような閉鎖腔で内圧上昇をきたすことが全身感染への進展の危険信号といえる。このような場合、抗菌化学療法 *limiting factor* として感染病巣への薬剤移行が低下している点が挙げられる。これら難治性尿路感染症の打開策を考察する目的で、まず、尿道留置カテーテル例における複雑性膀胱炎の細菌 biofilm が、臨床的にどのような形で認識されるか検討した。これら症例に CAZ を 5 日間投与し、菌陰性化の得られた 11 例の休薬 7 日後の尿培養所見をみると、うち 9 例で投与前と同一の有意菌数の細菌が分離され、再燃と考えられた。これら再燃例の起炎菌の多くが緑膿菌であったことも、biofilm disease を臨床的に裏付けるものといえる。これらカテーテルに関連する細菌 biofilm 抑制の手段としては塩化メチルロザニリンに着目し、本物質でコーティングを施したカテーテルに対する slime 産生 *S. epidermidis* 付着の程度を算定したところ、10%メチルロザニリン処理カテーテルでは、従来のカテーテルより明らかに付着生菌数が少ないという結果が得られた。本物質は、ピオクタニンとして粘膜塗布などに使用されている医薬品でもあり、今後この方面への応用の可能性が考えられる。抗菌薬排泄の問題に関して、一側の尿管に結石が嵌頓し、尿路閉塞のある腎からの抗菌薬の排泄動態を検討した。閉塞のため水腎をきたしている患側に経皮的腎瘻を留置し、この機能低下腎からの尿は腎瘻から、外側の腎からの尿は膀胱を経て尿道留置カテーテルから採取できる臨床症例 9 例を対象に、セフェム系注射薬セフピローム (以下 CPR) 1g を 1 時間点滴静注し、経時的に採尿し、それぞれの腎からの排泄を算定した。9 例を、腎瘻側すなわち機能低下腎の分腎尿クレアチニン・クリアランスにより 3 群にわけ、それら各群の成績を比較検討した。その結果、患側腎からの抗菌薬排泄は、その分腎クレアチニン・クリアランスに比例しており、対側の非閉塞腎からの排泄は、逆に患側のクレアチニン・クリアランスに反比例していた。すなわち、患側の排泄が低い分、対側から多く排泄されるということであり、閉塞機転が強いほど、膿腎症など重篤な尿路感染症を起こしやすいのに、抗菌薬は高濃度には移行しないというジレンマから難治化することが示された。

これらの検討成績を踏まえ、難治性尿路性器感染症の背景にある問題点と、今後のアプローチのあり方について考察を加え、私見を述べた。

シンポジウム (I) : 化学療法研究における感染実験の意義と展望

司会のことば

大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

西野武志

京都薬科大学微生物学

ヒトでは化学療法の研究を非侵襲的に行う対象は限定される。手術時の摘出臓器を対象とする場合にも個数の制限があり、時間的経過は 1 症例 one point に制約される。

動物実験では十分な計画の下に、制限のない研究が可能である。過去の感染実験は疾患がどのようにして成立するか、どのように経過するかを研究する病態生理を中心とした研究が多くみられた。化学療法の研究としても、各種感染モデルを用いた治療実験が行われてきた。

臨床の現場では常に新しいタイプの感染症に遭遇している。一方、抗菌薬剤の開発も続いている。

今回のシンポジウムでは感染実験が比較的施行しやすい呼吸器、尿路、皮膚の感染実験を中心に、最近の臨床に直結した話題が提供された。

MRSA の特定臓器への colonisation に影響を与え得る因子のいくつかの実験され、熱心に討議された。MRSA の血行性肺感染の成立の解析、皮膚の縫合糸、炎症、火傷と MRSA の感染病態も明確に示された。顆粒球減少・糖尿病・担癌マウスにおける上行性腎盂腎炎でも MRSA での成立と治療についてのべられた。家兎の尿道留置カテーテルにおけるバイオフィルムと抗菌薬の効果も発表された。バイオフィルムについては肺感染、皮膚感染でも詳細に発表された。

臨床で問題となり未解決のテーマである MRSA, compromised host の感染、バイオフィルムを取り入れた今回の研究発表は、今後の感染実験と化学療法研究の方向を正しく指向していると言える。

MRSA のマウス腸管内定着に関する検討

小此木研二

武田薬品創業第三研究所

胃切除術をはじめとする上部消化管手術後に好発し、消化管内でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が急激に増殖して起こる MRSA 腸炎は致死率が高く MRSA 感染症の中でもっとも重篤な感染症のひとつである。MRSA は健康人においてもしばしば鼻腔内に定着しており、MRSA 腸炎は鼻腔から移行して腸管内に定着した菌が原因となって起こる可能性が高い。そこで、マウスを用い、鼻腔内に接種した MRSA の腸管内への定着におよぼす諸因子の影響を調べた。

方法

ペントバルビタールで麻酔した 5 週齢の ICR マウスに 10^6 CFU のメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) N 133 を点鼻接種した。マウスに対しては感染前または後に以下の処置を施した。抗生物質は 1 日 2 回皮下投与した。Cyclophosphamide は感染 3 日前に腹腔内に、dexamethasone は感染前日に皮下に投与した。生菌製剤の成分である *Enterococcus faecium* はマウス当たり 1×10^9 CFU を経口投与した。また、手術の影響を調べるために感染直後、麻酔下のマウスの腹部皮膚および腹膜を約 1 cm 切開し、腹腔内に外気を送り込んだ後ラット血管用曲針を用い絹糸で縫合した。盲腸内の感染菌の菌数は無菌的に取り出した盲腸に 3 ml の滅菌水を加えて内容物とともにホモジナイズし、希釈後各 20 μ g/ml の kanamycin および gentamicin を添加したマンニット食塩培地に接種して測定した。この選択培地上に *S. aureus* N 133 は 100% コロニーを形成し、他の盲腸内菌の生育は認められなかった。なお、糞からの二次感染を防ぐためにマウスは金網床のケージで飼育した。

結果および考察

1. MRSA の盲腸内生菌数の推移

点鼻接種 3 時間後には接種した菌量の 10% に相当する 10^5 CFU の MRSA が盲腸から回収されたが、24 時間後には約 2 オーダー減少した。接種 3 日後までに盲腸内菌数はさらに減少したが、5 日後には 10^3 前後に回復し、10 日後でも 5 日後の菌数がほぼ維持されていた。点鼻接種後盲腸に移行した大部分の MRSA は排除されるが、一部が持続的に増殖し続けると考えられる。

2. 抗生物質の影響

抗生物質投与による腸内フローラの変動が MRSA 腸炎発症の引き金になっている可能性が考えられるので、まずマウスに点鼻接種した MRSA の盲腸内での増殖におよぼす抗生物質の影響を調べた。腸内フローラに影響を与えることが知られている ABPC を感染前 3 日間または感染前後 4 日間、10 mg/kg ずつ 1 日 2 回皮下投与すると、感染 5 日後の盲腸内菌数が若干増加した。一方、CTM では逆に若干減少し、CZOP 投与マウスでは MRSA はまったく検出されなかった。

3. 開腹手術の影響

MRSA 腸炎の多くは消化管手術後に発症するが、消化管以外の手術後にも起こることが知られているので、マウスに単純な開腹手術を試みたところ、点鼻感染 5 日後の盲腸内菌数が無処置群で平均 4×10^2 CFU であったのに対して、開腹手術を施した群では 2×10^4 CFU に増加していた。

4. 免疫抑制の影響

開腹手術のような外科的侵襲は生体にとって大きなストレスであり、ストレスは免疫力を低下させることが知られているので、200 mg/kg の cyclophosphamide または dexamethasone を前投与したマウスで MRSA の盲腸内増殖を調べた。いずれの薬剤を投与したマウスでも点鼻感染 3 日後の盲腸内菌数は対照群より約 100 倍多く、免疫力の低下によって MRSA が盲腸内で増殖しやすくなることが判明した。

5. 腸球菌による MRSA の盲腸内増殖抑制

MRSA の盲腸内増殖を抑制する目的で、整腸剤として用いられている生菌製剤の主成分である *E. faecium* の効果を調べた。点鼻接種 MRSA の盲腸内での増殖は 10^9 CFU の *E. faecium* を 1 日 2 ないし 3 回経口投与しておくとして若干抑制された。さらに、マウスに開腹手術を施した場合、無処置群では有意に盲腸内菌数が増加したのに対して *E. faecium* 投与群での増加は軽微であった。

結語

MRSA をマウス鼻腔に接種すると盲腸内に移行して増殖した。この MRSA の盲腸内増殖は抗生物質の投与ではあまり促進されず、一部の薬剤ではかえって抑制されたが、免疫抑制または開腹手術によって促進された。これらのことから、MRSA の腸管内定着および異常増殖には抗生物質による腸内フローラの変動よりも免疫低下やストレスの方が大きく影響すると考えられる。

一方、*E. faecium* の前投与によって MRSA の盲腸内増殖が抑制されたことから、生菌製剤に MRSA の

腸管内定着および MRSA 腸炎の発症を予防する効果が期待できる。

MRSA 血行性肺感染モデルを用いた解析

朝野和典

長崎大学医学部第2内科

目的

我々が考えている動物実験モデル作製の理念を示す。

1. 臨床で遭遇する感染症であること。
2. できる限り感染症発症のすべての過程（定着→侵入→増殖→発症）を踏襲再現できること。
3. 発症機序の解明，治療法の判定が臨床効果と矛盾なく行われること。

以上の理念を基に感染動物実験モデルの設定を行っている。

呼吸器感染症の感染経路には，経気道感染，血行性感染，リンパ行性感染がある。経気道感染についてはいくつかの動物実験モデルが報告されているが，血行性肺感染については，再現性のあるモデルは報告されていない。

黄色ブドウ球菌による肺感染症は経気道的ばかりでなく，血行性にも感染し得ることが知られている。そこで我々は，慢性気道感染モデルの作製に用いられる Agar beads を応用して，黄色ブドウ球菌による血行性肺感染モデルの系を確立した。

材料および方法

使用した動物は ddy 系，雄，6 週齢，SPF マウスを用い，菌株はいずれも臨床分離株を用いた。

Agar beads の作製は，soluble な状態の Noble 寒天 (DIFCO) に菌液を混和し，これをスターラーでかくはんしている氷水の中に 26 G の注射器ですばやく注入し作製した。

実験動物は，Agar beads 封入菌液をマウス尾静脈より静注し作製した。

血行性肺感染モデルを用いた *in vivo* における抗生物質の効果を検討は β 溶血性の強い，臨床血液分離株 NUMR 4 を用いた。

抗生物質の投与スケジュールは，抗生物質の投与前にサイクロフォスマイド 150 mg/kg を 2 日おきに 2 回投与し顆粒球減少状態としておき，その後 Agar beads 封入菌液を尾静脈より静注し，その 6 時間後から抗生物質による治療を開始した。

結果および考察

体内動態: 生食浮遊のみの菌液と，Agar beads 封入菌液をマウス静脈内に投与した場合の菌の体内動態の比較では，Agar beads 封入 MRSA は肺に特異的に集積し，長期的に存続することが判明した。

病理学的検討: MRSA NUMR 1 株による血行性肺感染モデルの経時的病理組織学的検討では Agar beads 封入 MRSA 静注後 1 週間後の肺の肉眼像で，肺野末梢に多数の結節性の病変が形成されていた。

病理後は，肺動脈に emboli した菌塊の周囲に炎症細胞が早期に浸潤し限局性の septic emboli を形成した。このような組織変化は実際の *S. aureus* による典型的血行性肺感染時の膿瘍形成とは異なる組織像の経過であった。

次に MSSA を用いて同様の実験を行ってみると臨床で遭遇する細菌性肺膿瘍の病理像によく類似する所見が得られた。

以上のことから MSSA では肺化膿症の病変形成は可能であったが，MRSA NUMR 1 株では化膿性病変の形成は見られなかった。このことが MRSA に普遍的にみられる性状なのか，あるいは菌株の違いによるものなのかを次に検討してみた。

同一患者の膿瘍から分離された溶血性の異なる 3 種類の MRSA を用いて血行性肺感染病巣の比較を行った。その結果 MRSA のうちでも株によって肺膿瘍形成における病原性に相違のあることが判明した。また，MRSA の中にも強い組織壊死をきたす病原性の高い株の存在が確認された。

抗生物質の効果: 顆粒球減少状態としたマウスに Agar beads 封入 NUMR 4 を接種したときの 3 日目の組織像では広い空洞形成が認められ，炎症細胞の浸潤は見られない。空洞辺縁は増殖した菌塊を認め，有意の炎症細胞の集積は認められず，この場合の組織破壊は *S. aureus* の産生する酵素による破壊と考えられた。

IPM/CS と ABK の併用効果についての *in vivo* の検討を行ってみた。IPM と ABK に対する MIC はそれぞれ 32 μ g/ml と 2 μ g/ml でありました。併用時の FIC index は 0.51 と *in vitro* において相加効果を示した。

In vivo の検討では，IPM/CS 単独，ABK 単独では 50% から 40% の生存率だったが，これらを併用することで 90% の生存率が得られ *in vivo* での併用効果が確認された。

VCM の効果では，いずれの濃度でもコントロールに比べ高い生存率を示した。VCM 投与時の肺と血液から分離される *S. aureus* の菌数を比較してみたところ

ろ、コントロールの死亡がもっとも多く見られた3日目の菌数の検討ではVCMの投与量に関わらず肺内菌数には差がみられなかった。しかし、血液からの分離菌数はVCM投与群ではすべての群で抑制され、死亡と血液内菌数の相関が示唆された。

さらに好中球の回復増加することがpre実験で確認されている7日目の菌数を比較したところ、VCM高容量投与群では肺内菌数の減少が認められ、肺内菌数の減少には抗生物質と好中球の共同作用が必要であることが示唆された。

我々はマウスを用いて新しい血行性肺感染モデルを確立した。このモデルは実際の臨床で遭遇する肺感染症をシュミレートしたものであり、再現性の良好な初めての血行性肺感染モデルが確立された。

このモデルを用いてMRSAによる感染症を解析し、肺膿瘍の組織像形成に関わる病原因子の解明が可能となり、さらに抗生物質の作用についての新しい知見が得られた。

マウス上行性腎盂腎炎モデルにおける検討

荒川創一

神戸大学医学部泌尿器科

マウス上行性腎盂腎炎モデルは、経尿道的に菌接種する点でヒトの感染経路を踏まえたものである。マウスには生理的に膀胱尿管逆流があり、比較的簡単に腎盂腎炎が成立することから、実験系としては便利であるが、反面、菌の病原性の評価などにおいては、ヒトにおけるそれとの乖離の可能性等も考えておかねばならない。本シンポジウムでは、臨床上、治療に難渋するcompromised hostにおける感染症モデルを中心に報告し、感染実験の意義と展望につき考察を加えた。

JCL-ICR系雌マウス7週齢を用い、免疫減弱の手法は、サイクロフォスファミド処理、ストレプトゾトシン処理、エールリッヒ腹水癌移植とした。これらを以下、白血球減少マウス、糖尿病マウス、担癌マウスとする。弱毒菌を中心とした各種尿路感染分離菌の菌液を、経尿道的に膀胱内に接種し、外尿道口を5時間クランプし、上行性腎感染実験系とした。治療実験における抗菌薬投与は、菌接種後1日目から1日2回、5日間または接種後3時間目から1日2回、3日間とした。病原性の評価および薬効評価は、接種後7または5日目に摘出腎からの菌回収の有無により行い、前者は50%感染菌量 ID_{50} で、後者は原則として

50%有効投薬量 ED_{50} で表現した。

まず、白血球減少マウスでの成績を示す。菌接種の4日前に、腹腔内にサイクロフォスファミド300 mg/kgを投与し、白血球減少状態下の実験系とした。無処理マウスと白血球減少マウスの ID_{50} を比較すると、すべての菌株で明らかに後者でその値が低く、特にセラチアと緑膿菌でその差が顕著であった。

白血球減少マウスでの治療実験では、無処理マウスのそれと同様、*E. faecalis*, *E. faecium*をはじめ各菌種、菌株とも ED_{50} は抗菌薬のMICにほぼ見合ったものであった。

次に、糖尿病マウスにおける病原性の検討成績を示す。尾静脈からストレプトゾトシン150 mgを投与すると、7日目から高血糖が維持されることから、10日目に菌接種した。菌接種後の膀胱内の尿停滞時間別の ID_{50} の比較も行う目的で、菌接種後外尿道口をクランプせず、1時間クランプおよび5時間クランプの3方法で検討した。その結果、いずれの方法でも、おおむね糖尿病マウスの ED_{50} は、無処置マウスのそれより小さく、*E. faecalis* 16148と*P. aeruginosa* 12で特にその差が顕著であった。

クランプ時間別に ID_{50} の比較すると、無処置マウス、糖尿病マウスともクランプが長くなるほど、少ない菌量で感染が成立していた。糖尿病マウスでの治療実験は、5日間投与と10日間投与との2種の投薬期間で検討した。糖尿病マウスでは、5日間投与ではABPCとCPFXに辛うじて治療効果がみられたのみであったが、10日間投与では無処置マウスでの5日間投与と同様の効果が得られた。糖尿病マウスでは2倍の投薬期間を要することになり、難治であることが示された。

次は、担癌マウスでの成績を示す。エールリッヒ腹水癌を腹腔内に移植し、10日目に膀胱内に菌接種し、5日後の腎からの菌回収により ID_{50} を算定した。なお、これらマウスは、癌移植後17日目から癌死し始め、平均18.1日の生存期間であり、癌末期の状況での感染モデルである。無処置マウスと担癌マウスの ID_{50} を比較すると、各菌株とも、担癌マウスで明らかに易感染であり、その比は*E. coli*よりも*C. freundii*などの弱毒菌で大きかった。*C. freundii*を接種するモデルで、感染治療実験を行った。投薬は接種後3時間目から1日2回、3日間とし、5日目に薬効を評価した。その結果、全般に担癌マウスの ED_{50} は無処置マウスの2~3倍を示すものが多く、難治傾向が認められた。

最後に、白血球減少マウスにおけるキノロン耐性の

MRSA および緑膿菌による上行性腎盂腎炎に対するスパルフロキサシンとホスホマイシン併用治療実験成績を示す。投薬は、菌接種後3時間目から1日2回、3日間とし、5日目に薬効を評価した。薬効評価は、本実験に限っては、5日目のマウス腎のうち、除菌されていたものの割合で示した。2薬剤の投与量をいろいろと変えて検討した結果、両菌株とも、単剤投与に比し併用では消失率が高く、この組み合わせの有用性が示唆された。併用効果の機序を探るため、¹⁴Cでラベルしたスパルフロキサシンのさきの両菌株への取り込みを *in vitro* で検討した。その結果、ホスホマイシンで前処理あるいは同時に接触させた場合、スパルフロキサシンの取り込みが亢進しており、MRSA では特に、前処理で顕著であった。本検討の結果、マウス感染モデルでの薬剤の併用治療実験が、新しい有用な化学療法のある方を模索する手段となり得ることが示唆された。

以上の各種感染実験の成績から、感染実験の意義を考察してみた。まず、抗菌薬の *in vitro* 抗菌活性が、*in vivo* で発揮されるかどうかをみることの意義は揺るぎのないものと考えられる。それに加えて、易感染宿主モデルなどの実験系での各種細菌の病原性さらに薬剤治療効果の検討成績が、ヒトでの病態の解明と理論的化学療法の助けとなれば、その意義は深まるといえ、併用療法などの未知の新しい治療体系の臨床応用の可能性を探る試金石としていくのが、今後の方向性と考えられる。一方、マウス上行性腎盂腎炎モデルのもつ問題点としてあげられるのは、尿流生理のヒトとマウスとの違いであるが、逆流があるということ自体が、複雑性尿路感染症のモデルとして有用なものともいえる。投薬量や投薬開始時期の設定の問題は、本実験モデルに限らず、感染治療実験全般に共通する課題であるが、今回の実験プログラムでも菌接種3時間後からの投薬でない、合理性のある成績を得られないなど、ヒトの感染症治療の実際とは隔たったモデルにせざるを得ない点が限界といえる。

今後の展望としては、感染病態解析のモデルとしての発展、特に biofilm 形成や、基礎疾患が感染症にどのように関与しているかを *in vivo* で検討する手段としての開発、複数菌感染モデルでの細菌の役割の解析、薬剤の効果的投与方法、特に併用療法のメリット、デメリットの推定といったことが、感染実験に期待されると考えている。

尿路・腹腔内留置カテーテル 感染モデルにおける検討

後藤俊弘

鹿児島大学泌尿器科

尿路を中心にした留置カテーテル（以下カテと略す）に伴う感染症の臨床的検討、ならびに病態と治療法に関する *in vitro*, *in vivo* の検討を通し、化学療法における実験感染の意義と将来の展望を述べた。

臨床的検討: 当科における2年間の入院患者461名について、尿路カテ留置頻度をみると、入院中に1回も留置を受けなかったものはわずかに12%であった。カテ留置期間と尿路感染症の発生頻度は明らかに相関し、留置期間が2週間を超える症例では、抗菌薬の予防投与にもかかわらず大部分の症例に感染が発生した。治療に使用する抗菌薬が、感染症起炎菌の動向や薬剤感受性に大きな影響を与えることは、最近のMRSA感染症の増加に例を見るまでもないが、当科における過去10年間の分離菌の推移をみると、尿路感染症においても、ブドウ球菌の増加傾向が認められた。しかしながら、尿路カテ留置患者においては、緑膿菌の分離頻度をもっとも高く、ブドウ糖非発酵菌、ブドウ球菌、腸球菌、セラチアがこれに続く。カテ留置患者尿から緑膿菌がもっとも多く分離される要因として、抗菌薬の投与による緑膿菌の選択、カテ留置による尿路局所の感染防御機構の障害、交差感染の発生などが考えられるが、緑膿菌のカテーテル易付着性の関与も否定できない。

In vitro の検討: 各種培地中での短時間におけるテフロンカテ付着性は、緑膿菌で高く、ブドウ球菌、大腸菌では低い。しかし、ブドウ球菌における経時的な付着性の増加・血清による付着の促進、ブドウ球菌と緑膿菌の混合溶液中での付着像、ならびに膀胱、腹腔に留置されたカテ表面の経時的光顕像・付着性の増加等の成績から、カテへの細菌付着性は、留置されたカテ周囲に存在する種々の物質により促進されることが明らかとなった。

細菌の薬剤感受性は、細菌の発育速度、培地の性情などの環境因子に影響される。緑膿菌 No. 02 株に対する抗菌薬の MIC と MBC を、培地、菌の性情を変えて比較すると、CAZ では菌の性情、TOB では菌と培地の性状、SPFX では培地の性状が各薬剤の殺菌力にもっとも大きい影響を与えた。最近、バイオフィルムを形成した緑膿菌感染症に対する抗緑膿菌製剤と

マクロライド併用の有効性が報告されているが、そのメカニズムは明らかでない。緑膿菌 10 株に対する CAZ, TOB, SPFX と AZM の *in vitro* 併用効果を FIC index でみると、CAZ では、相乗 4 株、相加 6 株に対し、TOB, SPFX では相乗、相加を示す株はなく、拮抗がそれぞれ 6 株、8 株認められた。また、緑膿菌 No.02 株の浮遊菌、付着菌に対する各薬剤単独と AZM 1/2 MIC (64 $\mu\text{g/ml}$) 併用時の殺菌濃度を比較すると、浮遊菌に対しては、CAZ で併用により殺菌濃度が 1 段階低下したが、TOB, SPFX では 1 段階上昇した。一方、付着細菌においては、いずれの薬剤も併用により殺菌濃度の低下を示したが、その傾向は CAZ でもっとも顕著であった。

In vivo での検討: 上記 *in vitro* の併用効果が、*in vivo* 感染モデルにいかに関与されるか、家兎膀胱留置カテーテル緑膿菌感染モデルを用いて検討した。薬剤の 1 回投与量、1 日投与回数ヒトにおける尿中濃度に近似するように、CAZ 20 mg/kg \times 3, *i.v.*, TOB 4 mg/kg \times 2, *i.m.*, SPFX 20 mg/kg \times 2, *p.o.*, CAM 10 mg/kg \times 2, *p.o.* とし、各群 3 羽、計 24 羽の家兎膀胱にカテーテルを挿入 (0 日目とする)、2 日目に緑膿菌を接種、5 日目から 4 日間治療を行った。治療効果は、抗菌薬の最終投与 24 時間後の尿中細菌数ならびにカテーテル付着菌の有無により判定した。無治療群と CAM 単独群では、尿中細菌とカテーテル付着菌がいずれも存続したが、その他の群では、大部分の動物で尿中細菌のみが陰性化し、カテーテル付着菌は存続した。両者ともに陰性化したのは、CAZ と CAM の併用群、TOB 単独群、SPFX 単独群で各 1 羽のみであり、本モデルにおける TOB, SPFX と CAM の併用効果は認められず、*in vitro* の成績を反映した結果となった。

考察: *In vitro* の実験成績は、限られた条件下における細菌と抗菌薬の相互作用を観察したものであり、臨床成績との間にギャップが生じることが少ない。このギャップを少しでも埋めることに化学療法における感染モデルを用いた検討の存在意義がある。感染モデルを用いた検討では、モデルの作成方法、ヒトでの感染との病態の類似性、薬剤の投与開始時期、投与量、投与期間、効果の判定法に留意する必要がある。今回用いたモデルにおいては、感染の有無にかかわらずカテーテル表面に結石形成が認められた。結石に合併した感染は、biofilm disease のなかでもっとも抗菌薬に抵抗性を示す複雑な病態であり、本モデルはヒトでの尿路留置カテーテルに合併する緑膿菌感染とは若干異なる病態となったが、殺菌効果から判定する限り、バイオフィーム緑膿菌に対する TOB, SPFX と

CAM の併用効果は認められなかった。マクロライド系抗菌薬が有すると報告されている緑膿菌バイオフィームの形成阻止効果、各種酵素の産生抑制作用については、今回の検討に加えなかったが、マクロライド系抗菌薬の体内動態から、常用量投与時の尿中濃度は、緑膿菌に対する MIC を上回ることはなく、尿路におけるバイオフィーム形成緑膿菌に対する sub-MIC 濃度のマクロライド系抗菌薬と抗緑膿菌剤の *in vivo* 併用効果については、適切なモデルの開発も含め、さらなる検討が必要である。

皮膚の感染実験から考えた抗菌療法の問題点

秋山尚範・鳥越利加子・阿部能子

下江敏生・神崎寛子・荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科

動物感染実験モデルにはヒトと動物の皮膚の構造・生理学的特徴が異なる点および抗菌薬の体内動態が異なる点など多くの問題点が存在する。しかし動物モデルは皮膚感染症の病態解明、抗菌薬療法の系統的研究のためには必須の研究手段である。我々は cyclophosphamide を投与した ddy 系雌マウスを用いたヒトの皮膚感染症に類似したモデルを作製し研究している。作製したモデルとして、① *S. aureus* を経角層的に接種することによる伝染性膿痂疹モデルの観察、② 外用抗菌薬による *S. aureus* の耐性化と対策、③ 皮膚 MRSA 感染症の抗菌薬療法後の耐性化と対策、④ 皮膚に縫合した絹糸部に作製した *S. aureus* の biofilm モデル、⑤ クロトン油皮膚炎および熱傷部皮膚への *S. aureus* の接着・進展モデル、⑥ *S. aureus* を皮内注射することによる fibronectin の観察、⑦ ラットを用いた抗菌薬の皮膚内移行率検討などがある。

今回のシンポジウムでは *S. aureus* の皮膚への接着という観点よりマウスモデルについて報告する。

1) 伝染性膿痂疹モデル: サンドペーパーで軽くこすることにより、角層に傷をつけたマウスの背部に、伝染性膿痂疹由来の *S. aureus* を塗布・密閉した。菌塗布 6 時間後には表皮内に裂隙が見られた。菌塗布 15 分後に *S. aureus* より角層に向かう fibril 様構造が見られた。抗菌薬投与と実験により、全身および外用抗菌薬を併用しても角層中の *S. aureus* は除菌しがたいこと、角層中に残存する *S. aureus* は伝染性膿痂疹の再感染源となりうること、角層に残存した *S. aureus* は角層の elimination で除菌されることが判明した。

2) 絹糸縫合部に作製した biofilm モデル: マウスの

背部に絹糸を縫合し、ヒトの furunculosis 由来の *S. aureus* を塗布・密閉した。菌塗布1時間後には *S. aureus* より絹糸に向かう多数の glycoalyx 像が見られた。菌塗布48時間後には、絹糸の表面に biofilm 像が見られた。Biofilm には ofloxacin と clarithromycin の併用がある程度有用である。

3) クロトン油皮膚炎モデル: クロトン油を塗布したマウスに、ヒトの furunculosis 由来の *S. aureus* を単純塗布した。菌を単純塗布した5秒後に生食水で10回洗浄しても、*S. aureus* は皮膚炎部には容易に定着し増殖する。*S. aureus* が角層、フィブリンと glycoalyx で接着する像が観察された。菌塗布24時間後には基板板の上に biofilm 様構造が見られた。治療実験により、皮膚炎部に定着した *S. aureus* は白色ワセリン外用にくらべ、ステロイド軟膏の外用で菌量が減少すること、抗菌薬の外用でさらに菌量が減少すること、Povidone iodine は *in vitro* の優れた殺菌力に比較すると、*in vivo* 効果は劣ることが判明した。

4) 熱傷モデル: 100°Cの分銅を10秒圧抵したマウスのⅢ度熱傷部皮膚に、ヒトの furunculosis 由来の *S. aureus* を単純塗布した。菌を単純塗布した5秒後に生食水で10回洗浄しても、*S. aureus* は熱傷部には容易に定着し増殖する。菌塗布6時間後より *S. aureus* は熱傷部皮膚表面の膜様構造物内に存在し、周囲に glycoalyx を産生する。治療実験により、壊死組織中の *S. aureus* には抗菌力の優れた全身投与抗菌薬でもほとんど効果を認めないこと、silver sulfadiazine や10% povidone iodine より gentamicin 軟膏と fusidic acid 軟膏の併用群が効果があることが判明した。

S. aureus は異物の存在なしに、*in vivo* では *in vitro* と異なり glycoalyx を産生し、biofilm を形成し存在する。抗菌薬・消毒薬の治療効果は *in vitro* と *in vivo* ではかなり異なる。In vivoでの感染実験による研究は、単に化学法剤の治療研究のみならず、感染症の発症メカニズムの解明という観点より重要である。化学療法研究にとって、臨床的研究、*in vitro* の研究、*in vivo* での感染実験による研究の3者をあわせて行う必要がある。

シンポジウム (II): 反復感染症の実態とその対策

司会のことば

馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

感染症は多くの抗菌剤が登場したことにより、その病態が変貌したと言われている。

すなわち、基礎疾患のない急性感染症の多くは容易に治癒せしめうることになったが、何らかの基礎疾患を有する複雑性感染症は菌交代による感染症の慢性化を来すものがあることはよく知られている。

また再発、再燃を問わず、頻回にくり返す感染症を経験することもまれではない。

本シンポジウムでは呼吸器感染症、腸管感染症、急性単純性膀胱炎、STD、扁桃炎、副鼻腔炎の反復する感染例について、多くの臨床例を経験しておられるシンポジストにより、それらの実態と共に実験的な対策、予防法を提示していただいた。

これら各疾患はその性格を異にしているの、具体的な点において異なるのは当然のことであるが、共通する点のいくつかが浮きぼりにされ、それらに対する今後の検索の方針を示すことができたと考えている。

さらに各シンポジストの報告をふまえて、基礎学者の立場から上野・永山両先生より各報告者にコメントして頂き、問題点をクローズアップしていただいた。

呼吸器感染症

二木芳人

川崎医科大学呼吸器内科

呼吸器感染症はその発症要因と病態から、以下の2つに大別される。すなわち慢性の気道疾患に合併する反復性あるいは持続性気道感染症と、反復して発生する実質感染、肺炎とである。前者の反復要因としてもっとも重要なものは、気道の器質的障害の存在と、それに伴う気道感染防御系の機能的障害と考えられる。この結果としての易感染症は、当初の *H. influenzae*, *S. pneumoniae* などの比較的強毒菌の繰り返し感染を招き、これによってさらに障害の進行した後期には緑膿菌の持続感染(定着)状態が生じることとなる。

近年の経口・注射用化学療法剤の進歩により、個々の感染エピソードのコントロールは比較的たやすくできるが、その反復を打ち切ることは抗菌化学療法のみでは困難である。近年試みられるニューキノロン薬の持続投与も、長期的には耐性化や副作用などの問題が予想されている。根本的な易感染状態の改善がその理想的な対策ということになる。

近年すでに一般化しつつある対策の1つにマクロライドの少量長期療法がある。臨床的には10年以上の経験がある本法では、14員環マクロライドに共通のものであり、当初はDPBでの効果の確認がなされ、その後他の慢性気道感染症や副鼻腔炎など耳鼻科領域の一部感染症での有用性も報告されている。最近の興味はその効果発現機序の解明にあり、細菌 biofilm の形成抑制、内因性サイトカインの活性化などの免疫賦活作用あるいは気道上皮細胞でのイオントランスポートの調整による粘膜過剰分泌抑制効果などの研究が注目されているが、おそらくこれらの複合的な効果と考えられる。

いずれにしても、このマクロライド少量長期療法の有効性の認識と普及は明らかに一部の慢性気道感染反復症例で著しい効果をもたらしたが、他方より器質的障害の高度な症例を中心に本法の無効症例も存在することを忘れてはならない。これらの症例の多くは同様に緑膿菌やMRSAの持続感染状態にあり、しばしば増悪を反復する。これらの症例でのMRSAの分離は、最近の知見では単なる定着例と考えられることが多いが、症例によっては反復感染を原因するものもあり、個々の症例での注意深い細菌学的検討にもとづく対応が必要である。

次に反復性肺炎については、その要因として閉塞性肺炎や慢性気道感染から進展する局所的障害を基本とするものと、全身的免疫不善をもとにして発症する肺炎とがみられる。閉塞性肺炎はやはり肺癌によるものももっとも多く、放射線療法やレーザー療法による閉塞の改善がその対策のすべてであるが、長期間の抗生物質投与や不用意なステロイド療法で、菌交代症や難治化の問題が時にみられる。

全身的免疫不全状態は近年の医学の進歩と裏腹に、感染症発症あるいは反復に多くの問題をもたらす病態であろう。白血病や悪性腫瘍の化学療法もG-CSFの登場でより強力なものとなり、化学療法後の免疫不全状態は長期かつ重篤化している。このような状態で呼吸器感染症の合併は言うまでもなく高頻度であり、加えて重症化しやすい。昨今は empiric therapy とし て有熱時には抗菌化学療法がただちに開始され、さら

にそれが無効時には5日を待たず抗真菌薬や抗ウイルス、抗原虫薬の empiric therapy が追加される。感染病原体がきわめて多彩でかつその診断が困難な呼吸器感染症では、特に重篤な免疫不全を有する患者への対応としては現時点ではこの方式もやむを得ないと考えられる。今後対策を講ずる上で必要なことは、 empiric therapy をさらに進めた予防的的化学療法の一部認可と、病原療法飛躍的な改善、進歩であろう。

好例としてアスペルギルス肺炎を上げるが、近年その症例数は明らかに増加しつつある。もう1つの代表的な病原真菌であるカンジダは、この数年有効なトリアゾール系抗真菌薬の登場とその empiric therapy により治癒可能となっているが、アスペルギルスは AMPH 以外に有効な薬剤がなく早期診断もきわめて困難でその予後は不良なことが多い。本症はしばしば同一症例で反復してみられることが知られており、さらにその感染源は従来外因性の分生子吸入とされてきたが、肺内に潜在するアスペルギルスによる内因性発症の可能性も認められつつある。したがって反復性アスペルギルス感染の予防にはその各々に対する考慮が必要である。

呼吸器感染症での反復感染は、一部ではその発症要因の解明や臨床経験から生まれた新しい対策で発症予防や予後の改善が達成されつつあるが、今後も問題は山積みであり、さらなる基礎的・臨床的研究が必要である。

胆道感染症

—PTCD チューブ長期留置例を中心に—

藤本幹夫・井上 直
市立藤井寺市民病院外科

木下博明・久保正二
大阪市立大学医学部第二外科

肝、胆、膵領域の切除不能癌ならびに再発癌による閉塞性黄疸に対して、従来より延命効果を期待して種々の内瘻術や外瘻術が行われてきた。経皮経肝胆管(道)ドレナージ法(PTCDあるいはPTBD)は超音波ガイドによる穿刺法が開発され、手技的にきわめて容易となり、しかも手術侵襲も少ないためルーチンに施行されるようになった。しかし、肝門部や十二指腸乳頭部に広範な閉塞のある症例では、外瘻性にとどめざるをえない場合も多く、このような症例では胆管炎が反復して認められ、予後不良の要因となっている。

そこで、過去10年間に我々の病院ならびに大阪市大第二外科でPTCDが行われ、少なくとも2か月以上チューブが留置され、しかも経時的に胆汁中細菌が検索された33例を対象とし検討を加えた。

疾患の内訳は胆管癌18例、胆嚢癌4例、膵頭部癌5例、十二指腸乳頭部癌2例、十二指腸癌2例、胃癌再発1例、結腸癌再発1例であった。男性19例、女性14例、年齢は平均63.6歳、チューブ留置期間平均6.8か月、感染エピソードは平均3.8回であった。PTCD直後の胆汁中から細菌が検出されたのは7例にすぎず、他は無菌胆汁であった。閉塞が解除されると腸管より逆行性に感染が起こるものと推測された。しかも、外瘻時に多い。初回の分離菌として腸球菌属16株、*Klebsiella*属12株、*Citrobacter*属10株、*P. aeruginosa* 8株と腸内細菌が多くを占め、しかもこれら4大菌種の混合感染として認められた。経時的にみると同一症例から同種菌が繰り返し検出された。また、抗菌剤投与を受けていても感受性にさほど耐性化傾向は認められなかった。

対策として、1) チューブの閉塞、胆汁排泄量の減少、色調の変化、混濁、hemobiliaは感染の前駆症状とかがえられるので、チューブの洗浄、造影によるチューブの位置確認、適正抗菌剤の予防的投与が必要である。2) 感染の機会を少なくするには、できるだけチューブによる内瘻化を試み、断端は外界と遮断すべきである。これには経皮経肝的な方法で断端を埋設する沢田法と経内視鏡的な方法(ERBD)があるが、後者は熟練を要する上、速やかに対処できない弱点がある。内瘻化が不可能で、しかも腹腔内に癌の進展の少ない場合には、木下らの行っている腹水ポンプ(P-V shunt system)などを用いた肝内胆管-空腸内瘻術を試みるべきであろう。これにより、感染のみならず患者のQOLも改善される。

感染の治療として化学療法が行われるが、胆道に閉塞があると抗菌剤の胆汁移行は不良となるので、まず、1) 胆道閉塞の解除が必要となる。多数の胆管分枝に閉塞を生じ、完全に解除ができない場合には2) 抗菌剤の胆管内注入とか3) 門脈内投与が必要となる。我々は実験的に門脈内投与によって、閉塞があっても高い胆汁中濃度がえられることを証明している。

また、治療を行うためには、定期的に胆汁中細菌を検索しておくことが必要で、この結果がつぎに感染を起こしたときの薬剤選択の目安となりうる。1993年2月から9月までにPTCDが行われた患者の胆汁中細菌の検索では、さきに述べた4大菌種が大部分を占めており、OFLX, IPM/CS, CPZの順に感受性が優

れていた。したがって、化学療法を行うに当たっては、経口投与可能ならばまずニューキノロン剤を選択すべきであろう。

急性単純性膀胱炎

坂 義人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

目 的

膀胱炎が反復する場合は、何らかの基礎疾患に伴う、いわゆる複雑性膀胱炎が大半であるが、明らかな基礎疾患を認めない症例や単に膀胱炎様の症状のみを訴える患者も少なくない。これらの反復例では体質的・習慣的な素因あるいは看過されやすい軽度の基礎疾患の存在などが予想されるが、反復性膀胱炎患者の体質や習慣に関する検討はほとんどみられないので、今回はこの点に関して検討した。

方 法

比較的最近に、当院泌尿器科および関連病院に膀胱炎症状を訴えて受診し、単純性膀胱炎と考えられた患者の中から、質問に対する回答が得られた16歳以上の女性1,082例を対象とした。なお、対象はすべて受診前約1週間には抗菌薬を服用していないものである。

1,082例中過去に膀胱炎の既往がなく、今回が最初であった症例(単発例)は517例で、既往のあった症例は526例であった。この526例中、最近の3年間に既往のあったものが約2/3であり、多くは1ないし2回の既往であった。3回以上の繰り返しを有した症例は88例(8.4%)であったが、この88例を反復例とし、このグループの体質、習慣等を、今回が初回であった単発群(517例)と比較した。なお88例中、膿尿が1視野10 cells/HPF以上、細菌尿が10 CFU/ml以上の条件を共に満たした症例(感染例)は45例であった。また、全症例の中でこのような条件を満たした感染例は686例(63.4%)、条件を満たさなかった非感染例は271例(25%)であったが、真の感染例の中で、3年以内に3回以上反復した症例は45例(6.6%)であった。この45例についても、同様に真の感染例でかつ過去に既往のなかった353例と対比して比較検討した。結果は紙面の都合上、全体の症例における結果を中心に述べ、感染群における検討結果を随時追加した。

結 果

反復群と単発群の年齢を比較すると、反復群は50

歳代と20歳代にピークのある2峰性の分布を示したが、単発群は20歳代にピークを有する1峰性の分布であり、反復感染は有意に高齢者に多かった。また、閉経前と閉経後の症例に分けて検討すると、閉経前の患者はほとんどが今回が初回であったが、閉経後の症例には反復例が27%みられ、反復する割合は閉経後に有意に高い成績であった。このような有意差は感染群についても同様に認められた。

反復群と単発群の尿所見の比較においても、膿尿に関しては、反復群では膿尿(-)あるいは(±)の症例が18.2%と多く、単発群ではほとんど1+以上であり、反復群の方が有意に軽い方に偏っていた。細菌尿は反復群では培養陰性あるいは 10^3 CFU/ml未満の症例が30%近くを占めたのに対して、単発群では 10^4 CFU/ml以上の細菌尿を示すものが圧倒的に多く、細菌尿に関しても有意に異なっていた。すなわち、単発群は真の感染症である場合が多いが、反復群は、典型的な感染尿を有さない、いわゆる非感染例が多いといえる。しかし、分離菌種に関しては、反復群でも単発群でも約80%を *E. coli* が占め、またグラム陽性球菌の割合も両者とも10%程で分離菌種に関しては両者間に大きな相違はみられなかった。これは、感染群の検討でも同様であった。

体質、習慣等の検討では、便秘傾向、下痢傾向、生理不順および性活動などに関しては両者の頻度に多少の相違はみられたが、有意差でなかった。しかし、新婚膀胱炎の既往については反復群が27.3%とかなり高率であったのに対して、単発群では13.5%と低く、両者間に有意差が認められた(この場合は過去に既往のないものは対象にならないので、過去に既往はあったが、過去3年間には既往がなかった症例を対象とした)。排尿痛、残尿感、頻尿は両群とも80~90%近い症例にみられ、両群間に大差はみられなかったが、排尿時の不快感反復群の方が有意に多く、反復例ではこのようなやや漠然とした症状を訴える例が多いといえる。感染群でも同様に有意差がみられた。発症の誘因については、両群とも過労、排尿我慢、冷えが上位を占めて両群に差はみられず、性交渉を挙げた症例も両群ともに10%程みられた。その他、生理や性行為の時期に発症するもの、ストレスや落ち込んだとき、温泉、旅行、川遊びなどの後に発症するもの、あるいは排便後に後ろから前に拭く習慣のある症例等もみられた。

軽度の要因として、尿道カルシウム、尿道狭窄、残尿(神経因性膀胱)、膀胱脱および尿道口のポリープ、三角部の発赤等を多く認め、また尿道口と膣口の

距離が狭いと思われる症例もみられた。

反復例に新婚膀胱炎が有意に多いため、反復症例はやはり解剖学的あるいはホルモンの等の何らかの要因を有するのではないかと思われた。また、反復例に対しては、注意深い問診と泌尿器科的観察により、発症の要因を見つけ出すことがもっとも重要で、これらがないにもかかわらず、真の感染症が反復する場合は、現時点ではやはり抗菌薬の少量長期投与、あるいは発症の引き金が予想される場合には、その前に抗菌薬を予防的に服用する方法がよいと思われる。尿所見に異常なく症状のみを訴える症例に対しては定期的なカウンセリングも有効なことがある。

歓楽街のSTD

—淋菌、クラミジア感染症を中心に—

田中正利

九州大学医学部泌尿器科

特殊浴場をはじめとする性風俗産業に従事する女性は不特定、多数の男性と性交渉を頻回に持つことより繰り返し性感染症(STD)に感染する危険が高く、また一度STDに感染するとそれを効率良く拡散させる。そこで福岡市の性風俗女性における淋菌、クラミジアの反復感染を含めた蔓延の実態、ならびにその防止対策について検討した。

(I) 性風俗女性における淋菌、クラミジアの反復感染を含めた蔓延の実態

最近3年間に福岡市の中山泌尿器科医院を定期検診のため受診した性風俗女性の各年における淋菌陽性率(陽性検体数/総検体数)は、90年:1.5%(36/2,410)、91年:1.6%(41/2,494)、92年:1.1%(29/2,533)であった。一方、クラミジア陽性率は90年:16.3%(193/1,184)、91年:16.2%(223/1,374)、92年:13.5%(227/1,683)であった。すなわち、クラミジアの陽性率が淋菌に比べ毎年10~12倍高く、その蔓延が目立っている。なお、92年においては淋菌、クラミジア陽性率は共に低下していた。

また、各年における淋菌感染者の感染回数別頻度は、90年:1回:71.4%、2回:28.6%、91年:1回:65.4%、2回:23.1%、3回以上:11.5%、92年:1回:77.3%、2回:13.6%、3回以上:9.1%であった。一方、クラミジア感染者のその頻度は90年:1回:35.3%、2回:20.6%、3回:29.4%、4回以上:14.7%、91年:1回:31.3%、2回:22.9%、3回:27.1%、4回以上:18.8%、92年:1回:28.1%、2回:29.8%、3回:24.6%、4回以

上;17.6%であった。すなわち、クラミジア感染症は淋菌感染症に比べ反復感染の頻度も明らかに高い。なお、92年の淋菌感染症においては感染回数が2回以上のものの占める割合が低下していた。

(II) 淋菌、クラミジア反復感染に対する対策 STDの性質上、迅速・正確に診断し、短期間で確実に治癒させる薬剤を選びただちに治療を開始する必要がある。また、セックスパートナーを同時に治療することが重要である。さらにSTDは確実に予防することが可能な疾患であり、予防法を含めた知識の普及も大切である。

1) 迅速診断法の進歩

近年、淋菌、クラミジア感染症の迅速診断法として抗原検出法、DNAプローブ法などが一般臨床に普及してきた。淋菌検出においてはこれら非培養法は培養法と高い一致率を示すものの、クラミジア検出においては感度にまだ若干問題がある。演者は、最近ロシュ社で開発されたPCR法によるクラミジア検出キットが臨床検体において従来の非培養法に比べ、より高い検出率を示すことを報告した。キット化されたPCR法の開発で、より信頼性の高い迅速診断が可能になった。

2) 治療期間の短縮化

淋菌感染症に対しては以前より注射薬または経口薬の単回療法がしばしば行われている。一方、クラミジア感染症においては、従来テトラサイクリン系薬などを7日間以上経口投与するやや期間の長い治療が行われている。演者は、最近開発されたマクロライド系薬のアジスロマイシンが、1g単回経口投与でクラミジア性尿道炎に対し100%の有効率を示すことを報告したが、本剤の開発によりクラミジア感染症においても治療期間の短縮化が可能となった。

3) 薬剤耐性化の問題

クラミジアにおいてはテトラサイクリン系薬をはじめ薬剤耐性化は問題になっていないものの、淋菌の薬剤感受性は時間が経てば変化するので、臨床分離株の標準薬に対する感受性をモニターする必要がある。最近、本邦においてはペニシリナーゼ産生淋菌は減少傾向にあるものの、ニューキノロン耐性淋菌の出現が話題になっている。演者らの検討によると、NFLX、OFLX、およびCPFXの92年分離株に対するMIC₉₀は、81~84年分離株のMIC₉₀より3管高い値を示し、淋菌のニューキノロン系薬に対する耐性化が明らかであった。

4) 予防について

性風俗女性におけるコンドーム使用状況について聞

き取り調査を行った。エイズ防止キャンペーンが盛んになる前の90~91年においては、「常に使用する」と答えたものは1.7% (1/58) に過ぎなかったが、キャンペーンが盛んになった92~93年においては、そのように答えたものは46.6% (27/58) であり、コンドームを使用するものが増加していた。このことが92年の淋菌、クラミジア陽性率の低下に密接に関係しているものと思われる。

以上をまとめると、性風俗女性においては淋菌感染症に比べクラミジア感染症が蔓延し、しかも反復感染の頻度もかなり高い。それらの反復感染を含めた蔓延防止対策としては信頼性の高い迅速診断法の普及と治療期間の短縮化が大切である。特に淋菌感染症においては単回投与が可能な薬剤を選択するように努める。また、淋菌は時間が経てば薬剤耐性化が起こるので、臨床分離株の標準薬に対する感受性をモニターする必要がある。最近ではニューキノロン系薬に対する耐性化が問題になっている。感染予防にはコンドームの使用が有効である。

副鼻腔炎と扁桃炎

宮本直哉・馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

耳鼻咽喉科領域感染症の中でも副鼻腔炎と扁桃炎はしばしば反復感染症として問題となる。今回我々はその原因の一部を究明するために口蓋扁桃における細菌の付着性の検討、および副鼻腔粘膜と扁桃陰窩におけるバイオフィルムの電顕的観察を行った。また慢性副鼻腔炎に対する治療として、マクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシン (以下CAMと略す) の長期投与の有有用性について検討を加えたので報告する。

習慣性扁桃炎患者の寛解明と正常者の口蓋扁桃上皮細胞に対する *Streptococcus pyogenes* に付着性の差異についてフローサイトメトリー-2カラー分析法を用い、そのレセプターとされるフィブロネクチン量とともに測定を行った。その結果、習慣性扁桃炎患者由来の扁桃上皮細胞は正常者由来の扁桃上皮細胞に比べてとえ寛解明であっても、フィブロネクチンが有意に多く (正常者: 26.19 ± 0.95 channel, 習慣性扁桃炎患者: 35.46 ± 0.66 channel, $p < 0.01$)、またそれにあわせ *S. pyogenes* の付着量も有意に多い (正常者: 30.41 ± 0.53 channel, 習慣性扁桃炎患者: 37.95 ± 0.67 channel, $p < 0.01$) ことが示された。このことが習

慣性扁桃炎患者がしばしば急性扁桃炎を繰り返す理由のひとつと思われた。

また手術にて得られた習慣性扁桃炎患者の口蓋扁桃の陰窩内および慢性副鼻腔炎患者の上顎洞粘膜表面を走査型電子顕微鏡で観察した。するとまず扁桃陰窩内においては、たとえ検体が寛解明の患者からのものであっても、細菌が多く存在しそのところどころにバイオフィルムの形成が見られた。また上顎洞粘膜表面においても、同様に寛解明であるが、線毛の障害された部位に細菌の付着が多くみられ、ところどころにバイオフィルムの形成が見られた。このバイオフィルムが感染の反復・遷延をもたらすひとつの原因ではないかと考えられた。

最近、慢性下気道感染症に対するマクロライド系抗生剤の有用性が種々報告されているが、副鼻腔も粘液線毛輸送系など下気道と組織学的に類似していること、また共に感染の反復遷延にバイオフィルムが関与していることから、副鼻腔炎に対してもこの薬剤の有用性が期待されたため、CAMの副鼻腔炎に対する長期投与の有用性について検討した。手術無効例を含む難治性慢性副鼻腔炎症例(49例)に対しCAMの長期投与を行い独自の判定基準で評価したところ、有効率は成人で54.2%、小児で71.4%であり慢性副鼻腔炎に対する薬効治療としては満足のいくものであった。特に鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量、鼻のかみややすさ、後鼻漏の出しやすさなどの鼻汁に関する性状に改善がみられた。また本剤の粘液線毛輸送系に対する影響を検討した。方法はサッカリン法を用いた。鼻中隔前方粘膜にサッカリン顆粒を置き粘液線毛輸送系により後鼻孔から咽頭へ運ばれ甘味を感じるまでの時間を測定し、この値をもって粘液線毛輸送機能とした。その結果、CAM投与前は多くの症例において機能低下がみられたが、投与後はほとんどの症例が正常化し、0.01%以下の危険率をもって有意に改善した。そして、副作用は1例も認められなかったことより、CAMは慢性副鼻腔炎に対し有用性の高い薬剤であることが示唆された。これはCAMのバイオフィルム産生抑制作用も一部関与していると思われるが、詳細は今後の検討課題である。

発 言

永山在明

福岡大学医学部微生物学教室

反復しておこる感染症が再発、再燃であるのか、あるいは完全に治癒したのち再び感染を起こし同様の感染症に罹患したのかの区別はなかなか難しいが、検出された菌を注意深く観察することである程度推測することができる。

現在、多くの細菌検査室では種々の細菌同定キットを利用して細菌を同定している。VITEK Auto Microbic System (VITEK社)、API System (Bio Mérieux社)などがそれである。同じように表皮ブドウ球菌 (*S. epidermidis*) と同定されても、それぞれの菌は異なった生物型であることが多い。VITEKのGPI cardとAPI Systemのapi STAPHによる例を示す。同定番号(生物型を示して)から、232 a, 232 bは同一菌株であり、74 a, 74 bは同一菌株ではないと推測される。これらの生物型の他に、薬剤感受性のパターンやコロニーの性状など通常の検査室からのデータを詳細に読み取ることで、同じ菌種でも同一菌なのか、異なる菌株かを類推することで反復感染症の起炎菌にアプローチが可能と考えられる。

表皮ブドウ球菌 (*S. epidermidis*)

番号	前後	GPI 同定番号	api STAPH 同定番号	判定
232 a	前	73564040010	6606113	一致
	後	73564040010	6606113	
74 a	前	77526000010	6602141	不一致
	後	77525060010	6636171	
109 a	前	ND	6306113	一致
	後	ND	6306113	

シンポジウム (III): 癌治療における Neoadjuvant Chemotherapy の現況

司会のことば

古武敏彦

大阪府立成人病センター泌尿器科

木下博明

大阪市立大学第二外科

癌の治療において、局所に限局した病巣に対しては根治的手術あるいは放射線療法が有効であり、その治療成績も癌の早期発見および癌治療法の進歩によって著しく向上している。しかし、限局性の癌において根治的療法を行っても術後に局所再発あるいは転移再発をみることがしばしばあり、この対策が重要な課題となっている。近年の抗癌化学療法はめざましく、根治療法の補助化学療法、特に手術や放射線療法に先立って行う化学療法が Neoadjuvant Chemotherapy として注目され、急速に普及しつつある。この術前化学療法の目的および利点は、手術中の癌細胞の散布を防止し、取り残した微小な癌細胞を死滅させ、これにより術後の局所再発および遠隔転移を防止すること、そして手術や放射線療法がより効果的となるような大きさにまで腫瘍を縮小させ、さらにいわゆる down staging をはかることなどである。これは手術の縮小あるいは手術不可能な腫瘍を可能なものにすることもあり、また放射線の線量の減量や照射範囲の縮小なども可能にし、機能温存あるいは外観上からも患者の QOL の向上に大きな貢献となる。さらに術前化学療法のみで完全治癒を達成することもあり、この Neoadjuvant Chemotherapy は単に補助療法というよりも、抗癌化学療法を集学的治療の一環として手術や放射線照射に先立って初回療法として行うもので、induction chemotherapy とほぼ同じ意味をもつようになっている。

今回のシンポジウムにおいては、補助化学療法による一応の成果が期待でき、しかも注目されている固形癌として、頭頸部癌、肺癌、乳癌、消化器癌（肝癌、腎癌、大腸癌）、婦人科癌（子宮頸癌、卵巣癌）、泌尿器科癌（膀胱癌、精巣腫瘍）をとりあげ、西日本地区におけるその領域の中心的な推進者に、最も新しい成果を含めその現況を提示していただき、問題点につき討論した。従来、Neoadjuvant Chemotherapy は化

学療法に感受性の高い腫瘍のみに適応となると考えられていたが、化学療法に感受性をあまり示さなかった腫瘍においても成果をあげつつある。これは、シスプラチン、アドリアマイシン、メソトレキセイトなどの優れた抗癌剤の開発や併用療法の発達などに負うところが大きい。さらに投与方法も全身的投与のみならず動注療法など腫瘍の特性にあわせ工夫されている。この Neoadjuvant Chemotherapy には問題なく、有用性に関しては最終評価までにはいたっていない。しかし、会員多数の討論への参加を通じ、より優れた癌治療法の確立に多少なりとも貢献し得たと確信する。

頭頸部癌

小池聰之

四国がんセンター耳鼻咽喉科

はじめに

頭頸部領域の器官は、咀嚼、嚥下、発声、構音など人間が日常生活を営む上にきわめて重要な機能と顔面という美容上の問題も含んでいるため、頭頸部癌の治療にあたっては、常に機能と形態の保存に対する配慮が必要である。頭頸部領域の化学療法も、従来の姑息的なものから進行癌を対象に局所制御率の改善、微小転移巣の根絶による遠隔転移の防止と治療成績の向上を目的とした Neoadjuvant chemotherapy (NAC) が本格的に行われるようになってきた。

化学療法の適応を外科的根治手術の適応症例であるか否かで検討した Clark の成績では、切除可能群に対する化学療法の効果は、切除不能症例に対する効果を上まわっていた。彼はこの成績より、従来の末期癌症例に化学療法を用いることよりも、新鮮症例に初回治療の一環として Neoadjuvant chemotherapy を積極的に行うことの必要性を強調している。

犬山らは頭頸部進行癌・再発癌 205 例を対象として化学療法の一次効果と化学療法単独での遠隔成績および quality of life を検討し報告している。それによると、化学療法単独の一次効果は、CDDP がでる以前は奏効率としては 32~71%であったが、CR 症例は 0%であった。しかし、CDDP が登場しても奏効率は以前とほとんど変わらないが、CR 率は 10~27%に向上したと報告している。

QOL に関しても、1957~1966 年間の上顎洞癌症例で約 90%の症例が上顎全摘+眼摘を受けているが、その 5 年生存率は 22%であった。NAC を組み入れた集学治療群では 5 年生存率は 56%でもっとも良く、

しかも上顎保存率も79%に達しQOLも大いに改善された。

頭頸部癌62例にNACを行い、その奏効率と予後との関係を見ると、CR群では5年生存率は67%、PR群では47%、NC+PD群では25%となっている。NACの成績を文献上で検討すると、生存期間の延長に貢献したと報告されているのは、いずれもCR群が30%を越えており、このCR率が30%を越えるということが予後に関して非常に重要な意味合いを持つ因子と考えられる。

NACの遠隔転移防止について、犬山らは頭頸部癌のなかで遠隔転移の頻度が高い上咽頭癌を対象に検討している。その結果、死因という観点から見ると、1956~1966年では5年生存率が低く、原発巣死や頸部転移死が多いが、年代と共に局所制御率が改善され、生存率が上昇するに従って、相対的に遠隔転移死が増加する結果となり、必ずしも初期の目的である微小転移巣の根絶による遠隔転移の防止の目的を達成することはできなかった。

今回、1988年1月より1990年12月までの3年間に四国がんセンターで、一次治療を行った口腔・咽頭扁平上皮癌症例に術前照射を行った25症例とCDDP 80 mg/m²+5-FU 800 mg/m²の術前化学療法1クールを施行した27症例の2群に別け、生存率、遠隔転移などを比較検討した。

咽頭癌の全症例を対象として、術前照射群と術前化学療法群の治療成績をカプランマイヤー法で検討した結果、RT群がCT群より優位に経過している。

これら生存率に影響を与える因子を検討すると、術前放射線治療群25症例中、10例が死亡している。その死因は局所再発死6、老衰・肺炎によるもの3、異時性三重複癌によるもの1例で、遠隔転移症例は存しなかった。

一方、術前化学療法群では27症例中、15例が死亡している。その死因は肺・縦隔転移8、脳転移1、局所再発4、老衰1例である。術前化学療法群には、遠隔転移である皮膚転移を5例合併していた。

術前化学療法の目的は、micro-metastasisの予防であるため、この集計を行うまでは、術前化学療法群は術前照射群をしのぐ治療成績が期待されると考えていた。しかし、予想に反して術前照射群が術前化学療法群に比し有意差をもってよい成績を示した。

これまでに報告された頭頸部癌に対するNACの無作為化比較試験の結果では、必ずしもNACを組み入れた集学治療が従来の手術→放射線治療に比べて遠隔成績の改善が認められていない。

現在 The Veterans Administration Cooperative Studies Programとして進行喉頭癌に対して喉頭保存を目的とした臨床試験が進行中である。中間報告によると、現在まで332例が登録され、NACに割りつけられた患者の内64%に喉頭が保存され、2年生存率は手術症例同様68%の好成績を得ている。

おわりに

頭頸部癌に対するNACの評価はまだ確定しておらず、引き続き検討する必要があると考える。癌の治療においてはまず救命が優先されねばならないが、頭頸部領域ではorgan preservationもquality of lifeの向上という点から重視されねばならない。

この鍵を握っているのがNACであると考えている。そのためにもより優れたregimenの導入により臨床的CR率のみならず、組織学的CR率を向上させることが必要である。

以上、頭頸部領域のNACの現状と問題点について報告した。

肺 癌

福岡正博・瀧藤伸英¹⁾・安光 勉²⁾

古瀬清行³⁾・多田弘人・森 隆⁴⁾

大阪府立羽曳野病院第2内科¹⁾、同 外科²⁾

国立療養所近畿中央病院内科³⁾、同 外科⁴⁾

非小細胞肺癌(NSCLC)のI、II期症例に対しては外科治療が有用であるが、III期特に縦隔リンパ節転移のあるN2症例における外科治療の成績は不良である。これらの成績を改善するために種々の術後化学療法の臨床試験が行われてきたが延命効果はいまだ認められていない。術後の急速な腫瘍細胞の増殖、抗癌剤耐性細胞の出現の意味からも術前化学療法の有用性に対する期待は大きい。また、最近、切除不能NSCLCに対する多剤併用化学療法は進歩しており、MMC+VDS+CDDPのMVP療法は現在もっとも有効なもののひとつである。そこで我々は、1989年1月よりMVP療法を用いたStage IIIA N2のNSCLCに対する術前化学療法のpilot studyを行ってきた。

目 的

目的は、1) 術前化学療法+外科治療のfeasibilityの検討、2) 術前化学療法が局所再発や遠隔転移を減少させるか、3) 予後を延長させるか、である。

対象と方法

縦隔鏡検査で組織学的にN2と診断された70歳以下、PS 0-1のStage IIIA N2の症例を対象とし、

MMC 8 mg/m² Day 1, VDS 3 mg/m² Days 1, 8, CDDP 120 mg/m² Day 1 の MVP 療法を 4 週間隔で 2 コース投与後手術を行い、術前治療有効例には術後に化学療法を 1 コース以上追加した。

結果

1989 年 1 月から 1992 年 3 月に 45 例が登録され、40 例が評価可能である。その内訳は、男 26 例、女 12 例、年齢は 32~70 歳 (中央値 61 歳)、組織型は腺癌 24 例、扁平上皮癌 15 例、大細胞癌 1 例である。

術前化学療法の効果は、CR はなく、PR 16 例で 40% の奏効率であった。

術前化学療法の副作用としては、Grade 3 以上の白血球数減少が 85%、血小板数減少が 48% に見られた。2 例が腎障害のため術前 1 コースのみで手術を行い、1 例は PS の低下で手術不能となったが、全体として耐容可能な治療法であった。

手術は 35 例 (87.5%) が切除され、25 例 (71.4%) に治癒切除が可能であった。術後合併症は broncho-pleural fistel 形成が 1 例あり、また 1 例が術後の化学療法中に敗血症で死亡したが、他に重篤な術後合併症は認められなかった。

術後の病理学的検索では 10 例 (28%) が pN 0, 1 に down-stage され、1 例では組織学的に viable cell を認めなかった。

観察期間 19~56 か月 (中央値 36 か月) の時点で 26 例 (74%) に術後再発を認めた。再発までの期間

は 2~45 か月 (中央値 15 か月) であった。治癒切除例では 16 例 (64%) が再発し、再発部位は局所再発 3 例、遠隔転移 13 例であった。生存期間中央値と 3 年生存率は、全体で 20 か月と 28%、切除例で 21 か月と 28% である。

考察

最近、Stage IIIA N2 の NSCLC に対する術前治療の phase II study が行われている。理論的には術前治療が原発巣を縮小させ治癒切除の機会が拡がり、また化学療法は再発の 2/3 を占める遠隔転移の原因となる遠隔微小転移にも働く。代表的な trial を表に示す。表中の "induction therapy" は IASLC の NSCLC に関するワークショップで定義された「局所療法の前に行われる cyto-reductive therapy」のことである。他の報告と比較しても奏効率や治癒切除率には差があるが、生存期間はほぼ同様である。また、2 つの小規模な比較試験が行われ術前化学療法が手術単独より生存期間が良かったが、いまだ結論は得られていない。

結語

術前化学療法としての MVP 療法は、feasible であるが、奏効率、再発率、生存期間ともに満足できるものではなかった。しかし、Stage IIIA N2 の NSCLC に対する術前化学療法の有効性を確認するためには今後手術単独との無作為化比較試験が必要であると思われる。

Prospective phase II trials of induction therapy for stage IIIA NSCLC

Institute, year	Chemotherapy	Radiotherapy	n	Response rate (%)	Complete resection rate (%)	Median survival (months)	Survival (years, %)
Induction CT							
MSKCC, 1993	MVP		136	77	65	19	28 (3) 17 (5)
Toronto, 1992	MVP		39	64	46	18.6	26 (3)
LCSG, 1991	MVP		30	43	37	12	NR
Osaka, 1993	MVP		40	40	63	20	28 (3) 21 (4)
Spain, 1993	MCP		34	65	50	15	58 (1) 32 (2)
Induction CT+RT							
LCSG, 1987	CAP	30	42	57	33	11	8 (2)
Dana-Faber, 1989	CAP	30	41	48	88	32	31 (3)
Rush-Presbyterian, 1989	FP or EFP	40	85	70	68	22	36 (4)
LCSG, 1991	FP	30	85	56	34	13	20 (3)
CALGB, 1992	FVP	30	41	51	61	15.5	27 (3)

MVP: mitomycin/vindesine/cisplatin, MCP: mitomycin/carboplatin/cisplatin,

CAP: cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin, FP: 5-fluorouracil/cisplatin,

EFP: etoposide/5-fluorouracil/cisplatin, FVP: 5-fluorouracil/vinblastine/cisplatin

乳 癌

野村 雍夫

国立病院九州がんセンター乳腺部

局所進行乳癌に対する Neoadjuvant therapy (Neo) は、他の臓器癌と同じく、腫瘍の増殖をより早期に抑制し、転移形成を阻止し、転移巣を消失させ、健存率、生存率を向上させる。さらに、主病巣の縮小により、手術不能例が手術可能となり、また、手術の縮小化が可能となり、乳房温存術が可能となることを目的とした概念であろう。しかし、乳癌においても、このような目標を完全に達成した成績は得られていない。その対象は一般的には、遠隔転移のない局所進行乳癌 (Stage III-b すなわち、T 4 (N にかかわらず), N 3 (T にかかわらず) または乳房範囲をこえる皮膚浸潤による stage IV (M 1 a) で、このなかにはいわゆる炎症性乳癌が含まれる。また、最近では比較的小さい乳癌に Neo を行い、縮小後乳房温存術を行うという方法もなされている。

我々の施設における Stage III-a 以上の進行乳癌は 580 例であり、その中には遠隔転移を示した Stage IV (M 1 C) が 59 例含まれる。このうち、M 1 C 以外で 139 例、stage III-a, 28 例 (10.3%), III-b, 77 例 (35.8%), IV, 34 例 (100%) に NEO を行った。治療法は主として、比較的初期には、卵巣・副腎摘出術 + 制癌剤 (mitomycin C, adriamycin) 局所動注 (40 例) であり、その後 FAC 化療 (5-FU, adriamycin, cyclophosphamide) + tamoxifen の化学・内分泌療法 (88 例) であった。これらの奏効率 (2-3 コース、乳癌研究会効果判定基準 one point) で、それぞれ、55% (22/40), 52% (46/88) であった。両群の治療後の生存曲線にも差がなかった (Logrank test, $p=0.2881$)。

Stage 毎の奏効率は Table 1 に示すように、全体としては 50% (69/139) であり、同時に行った Stage IV の 38% (21/55) よりやや良好のようであるが、前述の効果判定上の問題があるためと考えられる。この Neo を行った 139 例において、年齢、閉経の有無、PS、腫瘍径、T 因子、N 因子、病期、組織型、炎症所見の有無、皮膚浸潤の有無、ER、PgR、治療法を説明変数として、効果のカテゴリー (CR, PR, NC, PD) を従属変数として、PC-SAS による Logistic regression model による多変量解析を行った。有意差がみられたものは ER、皮膚浸潤のみであった。

Neo 施行後の 50% 生存期間は約 4 年であり、10 年生存率は約 30% であった。これらの成績は、患者の背景因子特に腫瘍の進展度に影響されると考えられる。Landmark 法による腫瘍縮小効果と生存率の関係は、Fig. 1 のようである。CR+PR 例は NC+PD 例に比較して、明らかに長い生存期間を示した。

Cox proportional hazard model による前述の変数をもとに生存期間の解析を行うと、Neo 治療前の変数のみでは、有意差がみられたものは病期と N 因

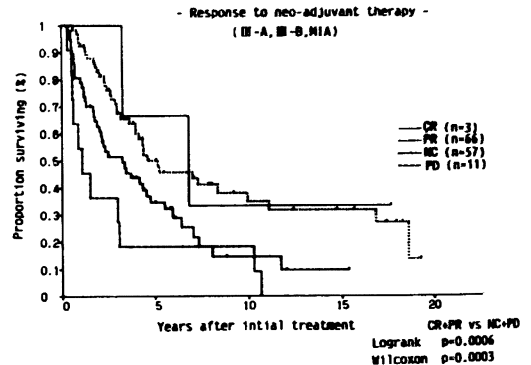


Fig. 1. Overall survival curves of locally advanced breast cancer.

Table 1. Response to neo-adjuvant therapy of locally advanced breast cancer patients according to stage

Stage	No. of patients	Response rate (%)	UICC criteria			
			CR	PR	NC	PD
III-A	28	67.9% (19/ 28)	2	17	8	1
III-B	77	49.4% (38/ 77)	1	37	33	6
M1A	34	35.3% (12/ 34)	0	12	17	5
Total	139	49.6% (69/139)	3	66	58	12
MIB MIC	55	38.2% (21/ 55)	1	20	22	12

子であり、Neo 治療後に得られた因子では、転移リンパ節数、病期であった。これに抗腫瘍効果を含めて解析すると、転移リンパ節数、病期、効果の因子が生存に関与した。このように Neo 治療後に生存期間を延長することを目標とすれば、比較的早期の例を 50%以下に縮小させて乳切を行うことであろう。問題は、Neo を行うことが患者の生存期間を延長するかどうかであり、前向きは無作為試験が必要である。これまで、Scholl などの 4 つの治験が進行しているが、有意差をしめした治験は報告されていない。我々も、Stage III-b 乳癌を対象に、Neo または術後補助療法として同じ処方と比較の無作為試験を行っているが、問題は少数例、患者因子の多様性である。Neo の意義を解明するためには、厳格な多施設での無作為試験を要する。

進行乳癌に対する導入化学療法の検討

森本 健・中谷守一・木下博明

大阪市立大学医学部第 2 外科

最近では早期乳癌には乳房切断を行わないで治療をしようと提唱されるようになってきている一方、昭和 50 年より今日に至るまで毎年 10%前後の乳癌症例は Stage III b・IV の進行例である。これらに対する適切な導入化学療法の確立が必要である。我々は動脈を介して局所に抗癌剤を投与し、全身投与した場合より優れた成績を期待し、その有用性を明らかにできないか検討した。

対象と方法

検討対象症例の選択として昭和 50 年から昭和 64 年までに治療を開始し、最終的に原発巣を切除された乳癌症例の中から、動注療法を行った症例と同様の進行因子（皮膚発赤、完全固定、浮腫、潰瘍、胸壁固定などの T 4 因子、原発巣の大きさ タテ×ヨコ > 50 cm 以上、リンパ節転移波及度 n 2 以上、腋窩リンパ節転移個数 10 個以上）を有する動注療法を行わなかったが同等の進行因子を有する症例を対象に比較検討した。動注療法は主として anthracycline 剤を用いたが、動注を行わなかった症例のうち、静注により CAF 療法 (cyclophosphamide + adriamycin + 5-fluorouracil) などの anthracycline を含む併用化学療法を行った症例とを合わせて導入療法群とした。その他動注や anthracycline によらない通常の補助化学療法を行った場合を対照群とした。これらについて直接法による 5 年生存率で成績を検討した。動注療法は患側

乳癌領域を灌流する動脈内にカテーテルを留置し、抗癌剤を注入するもので通常 2 本、上腹壁動脈より内胸動脈内、鎖骨下動脈の分枝から鎖骨下動脈内内胸動脈分岐近傍に先端を置くようにした。

結果

今回、169 例について検討し、72 例 (43%) が 5 年生存している。各群の生存状況は動注 26/77 (34%)、静注 4/11 (36%)、対照 42/81 (52%) と動注群でもっとも低かった。T 因子別に検討した場合、T 3 a 18 例では動注 3/4 (75%)、静注 1/5 (20%)、対照 5/9 (56%) では動注療法の成績が良好 ($p=0.04$) となるものの、T 4 b 38 例では動注 16/59 (27%)、静注 2/3 (67%)、対照 20/38 (53%) と低かった ($p < 0.01$)。physical にみたリンパ節転移進行度 N 因子別では N 0 で動注、4/14 (29%)、静注 2/2 (100%)、対照 13/20 (65%) と動注群に不良 ($p < 0.05$)、N 1 b では動注 6/10 (60%)、静注 0/1、対照 13/27 (48%)、N 2 では動注 11/33 (33%)、静注 1/6 (17%)、対照 11/25 (44%)、N 3 では動注 4/15 (27%)、静注 1/2 (50%)、対照 0/2 の結果であった。組織学的にみたリンパ節転移進行度 n 因子別ではリンパ節転移を認めなかった n 0 で動注 4/10 (40%)、静注 1/1 (100%)、対照 8/9 (89%) と動注群に不良 ($p < 0.05$)、n 1 α では動注 4/11 (36%)、静注 1/1 (100%)、対照 6/13 (46%)、n 1 β では動注 7/14 (50%)、静注 1/3 (33%)、対照 8/12 (67%)、n 2 では動注 6/28 (21%)、静注 0/5、対照 18/45 (40%) と動注群に不良 ($p < 0.05$) であった。3 群の年齢はともに 54 歳で、30~39 歳では動注 4/7 (57%)、静注 0/1、対照 4/8 (50%)、40~49 歳では動注 6/16 (38%)、静注 1/2 (50%)、対照 12/23 (52%)、50~59 歳では動注 7/28 (25%)、静注 1/5 (20%)、対照 11/23 (48%) と対照群の成績が良好 ($p < 0.05$)、60~69 歳では動注 8/17 (47%)、静注 1/2 (50%)、対照 9/15 (60%)、70~79 歳では動注 1/6 (17%)、静注 1/1 (100%)、対照 5/9 (56%) の結果であった。

考察

このように動注療法は進行乳癌の治療の中で何らかの有用性があったものと信じてはいるものの、これらのデータからそれを証明することはできなかった。動注療法のメリットとしては担癌臓器に高濃度に薬剤を到達させようこと、全身への影響副作用を軽減できることが考えられる一方、デメリットとしてカテーテルを留置しなければならないこと、施行者にとって繁雑であり、患者にとっては苦痛であり、長期に行えないため短期間に大量の薬剤を注入しがちになる。また、

有効性の問題として灌流動脈の開存性の保障がないことや注入圧によっては全身投与しているのと変わらないことなど病巣到達状況にも疑問が持たれる。今後、動注療法を続けるとすれば各種問題点を解決し、有用性を確認できるような試験デザインを組んで行いたい。以上、5生存率からみた動注療法の成績をまとめると

- ・動注療法はT因子ではT3の症例で有用性が期待できる。
- ・30歳代の動注群では対照群よりやや高い生存率を認めた。
- ・その他、比較可能な層別因子ごとの成績はすべて動注群の成績は対照群に比して不良であった。
- ・進行乳癌に動注療法を他の治療法に優先して適応する理由を見い出せなかった。
- ・侵襲の大きな治療法を実施し、成績の向上を期待したいと考える時、客観的な評価に耐える試験をデザインすべきである。

消化器癌における化学療法の新しい進展

磨伊正義

金沢大学がん研究所外科

消化器癌に対する化学療法は新しい有効な薬剤の出現 pharmacokinetics の解明による薬剤の合理的な組み合わせ、および副作用の克服などにより集学的なアプローチの1つとして着実に進歩しつつある。我々は胃癌のもつ悪性度、生物学的多様性から導き出される特性を勘案しつつ、癌化学療法を展開することを目的としている。そのさいの化学療法として最近注目されている5-FUのbiochemical modulation, CPT-11を積極的に導入しており、その成果を紹介した。

1. 胃癌に対するneoadjuvant chemotherapy

胃癌や大腸癌などの固型癌に頻用される5-FUは、代謝拮抗剤の中では独自の地位を占めている。この5-FUの効果増強、ならびに5-FU耐性克服のために生化学的modulationとしての各種薬剤の併用が試みられている。具体的手法としては、活性型ヌクレオチド産生の低下を抑えるためMTX前処理する方法、またTS阻害率を高めるためleucovorin (LV)の投与によりTS-FdUMP-5, 50, メチルヒドロ葉酸(CH₂·FH₄)のternary complex形成を促進させ、より強く、より継続的なTS阻害を得ようとするものである。最近、当教室でもMTX/5-FU療法, CDDP/5-FU療法, LV/5-FU療法, β-interferon (βINF)/

MMC/5-FU療法を積極的に試みている。全体としての奏効率は28% (12/45, 1CR)に過ぎないが、スキルス胃癌に対するMTX/5-FU療法の奏効率は50% (6/12)、肝転移を伴う症例に対するCDDP/5-FU療法およびβINF/MMC/5-FU療法の奏効率は39% (5/13)となっており各々のregimenに対して適切な症例を選択することが大切であると考えられた。このMTX/5-FU時間差投与で注目すべきことは、QOLの観点からも推奨できる療法である点である。すなわち、本療法中、食欲増加、PSの改善などQOLの改善率が50%に達している。そこで本療法が低分化腺癌やBorrmann 4型胃癌に高い奏効率を示すことに注目し、術前化学療法としての応用を試みた。そこで当科へ入院治療したBorrmann 4型胃癌のうち、すでに遠隔転移を伴い、外科的治療に難渋させられた症例に対し、術前治療としての化学療法を試みた。使用薬剤は、FAM-OK 432, MTX/5-FU時間差投与を用い、原則として昇圧化学療法下に投与した。

まず遠隔転移を伴ったBorrmann 4型胃癌24例に対する術前化学療法の効果をみると、胃原発巣の改善は37.5%と決して良好とはいえないが、注目すべきことは転移巣の改善、すなわち胸・腹水の消失77.8%、Virchowや大動脈周囲のリンパ節転移の縮小・消失が50%、腫瘍マーカーの下降・正常化が86.6%にみられたことである。使用薬剤別にみた奏効率は、MTX/5-FU時間差投与群61.5%、FAM 50%であった。これら術前化学療法された24例中15例に外科的胃切除が可能となり、その予後をみると、手術先行群のmedian survival timeが4か月であったのに対し、術前化学療法群は、有意に術後生存期間の延長が期待され、median survival timeも14か月と延長している。

このように遠隔転移を伴ったBorrmann 4型胃癌に対する術前化学療法は、downstagingとしての有用性が示唆され、延命に大きく寄与しているものと考えられた。

2. 胃癌・大腸癌に対するDNAトポイソメラーゼI阻害剤(CPT-11)の抗腫瘍効果

トポイソメラーゼIの阻害による核酸合成阻害剤であるCPT-11の、消化器癌における臨床効果について検討した。対象は測定可能病変を有する胃癌4例、大腸癌4例、膀胱癌2例の計10例である。これらの症例に対し、CPT-11を100 mg/m²を週1回あるいは150 mg/m²を2週に1回投与した。その腫瘍縮小効果をみると、胃癌3例、大腸癌1例、膀胱癌1例の計5例にPRが得られ、高い有効率(50%)を認めてい

る。PR が得られた 5 例はいずれも肝転移を有しており、4 例は 10 cm を越える巨大な腫瘍であるとともに、いずれも過去に多くの薬剤を使用し、多剤耐性を示していた。副作用は軽度から中等度の骨髄抑制がみられたが、いずれも休薬により回復可能であった。また高率に脱毛を認めた。これらの成績より CPT-11 は、消化器癌、特に肝転移巣に高い効果を示すとともに、巨大腫瘍や多剤耐性症例にも有効となる可能性が注目された。

3. 原発性および転移性肝腫瘍に対する targetting chemotherapy

近年、薬剤の腫瘍内高濃度移行を目的として drug delivery system (DDS) を利用した targetting cancer chemotherapy の開発が試みられている。この療法はより多くの薬剤を腫瘍組織へ選択的に到達させ、抗腫瘍効果高めるとともに、副作用軽減をはかることを目的としたもので、すでにいくつかの作用機序の異なる方法が臨床応用されている。我々は肝動注化学療法に 2 ミサイル療法 (AFP 産生胃癌に対する AFP 抗体-ADM 複合体の投与)、昇圧化学療法、CDDP の二段階化学療法などの drug delivery system, DDS を組み合わせた治療法を試みた。その結果、原発性肝癌 2 例、転移性肝癌 12 例を対象とし、AFP 産生性腫瘍には抗 AFP 抗体-ADM 複合体によるミサイル療法を昇圧下に投与した。腫瘍内血流量を増加させる昇圧化学療法は、angiotensin II で 10 分間昇圧を図り、その間に薬剤を投与した。また 2 経路化学療法は肝動注から CDDP を one shot で投与し、その直後に活性物質であるチオ硫酸ナトリウムを末梢静脈より点滴投与した。腫瘍縮小効果は、CR 1 例、PR 6 例、有効率 50% であった。targetting chemotherapy を目指した動注化学療法は、機序の異なる DDS を併用することは理想的な投与方法であり、今後期待される治療法の 1 つになりうると考えている。

婦人科癌

西村治夫

久留米大学産婦人科

婦人科領域の中でも代表的な子宮頸癌と卵巣癌について検討してみた。

1. 子宮頸癌

子宮頸癌の治療は、手術療法と放射線療法が主で、化学療法は再発治療や補助療法として使われてきた。I 期、II 期では手術療法が第一選択となるが、III 期を

越えると手術の適応をはずれ、放射線療法が選択される。よって、この III 期症例を化学療法で手術のできる II 期以下にすることができれば予後の向上につながる。実際にネオアジュヴァントケモセラピー (NAC) が試みられるようになってきた。これまで、子宮頸癌に対する化学療法の奏効率は 30% にも満たなかった。これは対象の多くが再発例に限られていたため、未治療例を対象とした NAC の成績では 70 ないし 80% とすばらしい成績が報告されている。最近、教室では III 期症例を対象にシスプラチンを中心とした NAC を行っている。化学療法の奏効率は 73.9%、奏効例のうち根治手術を完遂し得たものは 88.2%、全対象例の 65.2% であった。予後の面でも、短期予後ではあるが、ほぼ同じ時期の化学療法非施行例に比して改善傾向が得られていた。

一方、教室では行っていないが、初期癌を対象として行い手術術式を縮小しようという試みも積極的に行われている。これは、子宮頸癌の根治手術では尿路、直腸障害が必発するが、手術を縮小することによってこれらの発生を未然に防ぎ QOL の向上をめざしたものである。

2. 卵巣癌

卵巣は解剖学的に外部からは到達できない位置に存在するため、いかに進行癌であっても確定診断の目的のため必ず開腹手術が行われる。また、卵巣癌では腹腔全体を占めるような巨大な腫瘍を形成することが多く、たとえ腫瘍の取り残しが考えられても可能な限り腫瘍容積を縮小するリダクションサージェリーの概念が確立されている。その後に、残存腫瘍に対して化学療法を行い、治療効果判定のためのセカンドルックオペレーションを行うというのが標準治療となっている。教室における III、IV 期卵巣癌の初回手術時残存腫瘍径と予後の成績から残存は 1 cm 以下にすることが肝心であることが結論された。諸家の報告でも 1 cm や 1.5 cm 少なくとも 2 cm 以下にすべきという見解で一致している。このような検討から、最近ではほとんどの症例でリダクションサージェリーを行っている。しかし、最近では化学療法の際の腫瘍血管の確保という意義を尊重し NAC を推奨するグループもみられるようになった。しかし、卵巣癌の場合、開腹手術以外に確定診断が得られないため必ず試験開腹術を行った後に化学療法を行わなければいけないというのが本法の大きな障害になっているものと思われる。教室では、卵巣癌に対して NAC は行ってこなかったが、抗癌剤治験で実施した 4 例の術前化学療法例と初回手術でやむなく試験開腹に終わった 27 例について、そ

の後の化学療法の効果と手術成功率を検討してみた。31例中化学療法が奏効したのは17例、54.8%であった。その後手術を試みたNC2例を含む16例で、完遂したのは13例であった。この数は全化学療法施行例の41.9%と過半数をこえることはできなかった。手術を完遂できなかった18例の経過を追跡してみると、いずれも化学療法のレジメンを変更しているが効果なく全例死亡という惨憺たる結果を示していた。これらの症例は、決して無作為に選択されたものではなく、単にリダクションサージェリー群と比較することは不利とも思われるが、得られた成績からはNACを推奨するような結論は得られなかった。卵巣癌に対するNACの利点、欠点をまとめてみると、利点は血行動態上化学療法にとって有利であること、手術療法の縮小化が可能であること。欠点は確定診断のための余分な開腹が必要であること、巨大な腫瘍をそのまま治療するため化学療法の投与総量が増加すること、初回手術後腫瘍は摘出されないままに帰室するため患者の心因的不安がつること、NAC失敗例の治療がないことなどが挙げられる。ただし、最近の画像診断法の進歩はめざましく、開腹なしに診断がつくようになれば採用したい方法である。

泌尿器科癌

黒田昌男

大阪府立成人病センター泌尿器科

泌尿器科癌においては、膀胱癌および腎盂尿管癌でneoadjuvant chemotherapyがよく行われる。その目的は、micrometastasisを対象としたT3以上の深部浸潤癌の生存率の改善、摘除不能例をdownstagingさせ摘除可能とすること、さらには、膀胱温存療法を可能とすることである。我々は、20例の膀胱移行上皮癌に対して、modified M-VAC療法を用いて、2～3コースのneoadjuvant chemotherapyを行った。経尿道的生検にて膀胱深部筋層に癌浸潤を認めること。画像診断で明らかな膀胱外浸潤あるいはリンパ節転移を認めること。原則として、70歳未満で化学療法に十分に耐えられることを必要条件として症例を選択した。近接効果は、CR2例(10%)、PR11例(55%)で、奏効率は65%で、これらの20例中18例に膀胱全摘を、2例に部分切除術を行い、これら20例全例で、surgical CRを達成できた。化学療法前の臨床病期と摘出標本の組織学的深達度の関係を見ると、19例中15例(79%)でdownstagingが認めら

れ、pT1以下は47%で、pT0で癌細胞を認めない症例は16%であった。副作用は、骨髄障害、消化器障害が全例でみられたほか、脱毛、発熱も高頻度に認められたが、死に至る重篤な副作用はみられなかったが、1例が膀胱全摘後の消化管の合併症で術後1か月で死亡した。生存率では、5年で73.5%であり、T3以上あるいは所属リンパ節転移のあるhistorical controlの29.6%に比べ、有意に予後良好であった。

術後のadjuvant chemotherapyの治療成績も生存率でみると、neoadjuvant chemotherapyと同様にhistorical controlと比べて有意に予後良好で、5年生存率は74.1%である。これらの治療成績から、補助化学療法は、術前がいいのか、それとも術後の方がいいのかという問題が生じてくる。Neoadjuvant chemotherapyの長所は、評価可能病変があることが最大のもので、膀胱温存手術の可能性があること、微小転移が最小であるときに化学療法を開始できること、手術により血管床が破壊される前に化学療法を行えることなどがあげられる。短所は、正確な臨床病期診断が困難であるため、適応症例の選択が難しいということが最大のもので、無効である場合には根治手術の時期が遅れるなどが考えられる。術後のadjuvant chemotherapyについては、最大の長所は、正確な組織学的病期診断が可能であり、適応症例の選択が容易であることで、主治療である根治手術が遅れないということも長所となる。最大の短所は、評価可能病変がないため、化学療法が有効か否か分からないことで、他には全身的治療である化学療法の開始が遅れるため、微小転移が大きくなり効きにくくなることがあげられる。どちらが優れているかについては、現時点では不明で将来の問題であるが、neoadjuvant chemotherapyについては、臨床病期診断の困難さから適応症例の選択規準を厳格にする必要がある。

精巣腫瘍では、進行性のII期、III期のものに対して、化学療法が行われるが、外科的治療を主治療とするneoadjuvant chemotherapyではなく、化学療法が主治療である一次化学療法(first-line chemotherapy)である。すなわち、CRを目指して化学療法を行い、CRが得られない場合に、残存腫瘍に対してsalvage surgeryを行うのが基本である。我々は、50例の進行性精巣腫瘍に対して、PVB療法あるいはPEB療法を用いて一次化学療法を行い、CR44%、PR52%と諸家の報告と同程度の奏効率が得た。CRの18%(4例)、PRの88%(23例)、NCの100%(2例)にsalvage surgeryを行った。Salvage surgeryを行った29例中26例は後腹膜リンパ節転移に対する手術で

あった。CR および PR の症例では, salvage surgery を施行した群の方が, 施行しない群よりも生存率が高かった。二次化学療法は, 一次化学療法の無効症例あるいは salvage surgery 施工後の再発症例 11 例に対して行い, 奏効率は CR および PR をあわせて 73% であった。CR の 40% (2 例), PR の全例 (3 例), NC の 33% (1 例) に salvage surgery を行った。

前立腺癌では, 有効な化学療法レジメンがなく, 抗男性ホルモン療法が neoadjuvant として用いられることはあるが, neoadjuvant chemotherapy は行われない。腎細胞癌でも, 現在のところ有効な抗癌剤はなく, neoadjuvant chemotherapy は行われない。

ワークショップ: MRSA 感染症と併用療法

S. aureus に対する β -lactam 剤と VCM の併用について

櫻井 牧・宮川 剛・野口千賀
服部喜之・大槻雅子・西野武志
京都薬大・微生物学

目的

MRSA 感染症の一次選択薬として, 現在 glycopeptide 系抗生物質の vancomycin が使用されているが, VCM の S. aureus に対する作用は静菌的である。この原因は VCM が S. aureus の溶菌系に対し, 何らかの影響をおよぼしているためと考え, 以下の実験を行った。

方法

菌株は, 教室保存の S. aureus 209-PJC 株を, 薬剤は vancomycin (VCM), β -lactam 剤として cefotiam (CTM) を使用した。溶菌率は濁度測定により算出した。菌体の形態変化は透過型電子顕微鏡で観察した。リボタイコ酸 (LTA) の菌体からの遊離量は, 培地中の ^{14}C の放射活性測定により求めた。

結果・考察

S. aureus に CTM を作用させ, VCM を同時, または後に添加した場合, CTM による溶菌ならびに殺菌効果が VCM により緩徐になった。また, 電顕像からは VCM 単独, VCM と CTM の併用した場合に, 溶菌像はほとんど観察されなかった。VCM で前処理した菌体のリン酸緩衝液中での溶菌率が減少した。LTA は CTM, VCM 単独もしくは併用どちらの場合でも遊離されたが, VCM 作用時は CTM 作用時よりも遊離量が低く, 併用の場合も VCM と同程

度の遊離量であった。VCM による溶菌阻害を SDS-PAGE により観察した。S. aureus の培養上清, SDS 抽出, LiCl 抽出, 細胞膜の各成分を SDS-PAGE 後, VCM を含むリン酸緩衝液に入れ 37°C で震盪すると, 溶菌活性が減弱した。

以上の結果, VCM と β -lactam 剤を併用すると S. aureus に対する殺菌力は低下することがわかった。今後, VCM の溶菌阻害機構について検討を行いたい。

MRSA とその複数菌感染症に対する ABK, FOM と CAZ の時間差併用療法

田中輝和・田中恭子・高原二郎
香川医科大学第一内科

MRSA 感染症は重篤な基礎疾患を有し, 感染防御能の低下した患者に発症することが多く, 緑膿菌等の日和見感染菌との複数菌感染症として認められることが多い。我々はこのような複数菌感染を想定し, ABK と FOM の併用にさらに 30 分後に CAZ を加える時間差併用療法を設定し, 基礎的, 臨床的検討を行った。臨床分離菌株 MRSA 1727 および P. aeruginosa K1 を用い薬剤の影響, さらにマクロファージ (M ϕ) 存在下での影響を観察した。一方, ABK 100 mg を 30 分間点滴静注, その開始直後に側管より FOM 29 g を one shot 静注した。ABK 点滴静注終了後 CAZ 1 g を 60 分間点滴静注し臨床的および細菌学的効果を検討した。MRSA および P. aeruginosa に対する MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) は各々 ABK 6.25, 3.1, FOM は共に 200, CAZ 50, 6.25 であった。ABK 1/4 MIC と FOM 1/4 MIC にて 30 分処理後, CAZ を 1/8 あるいは 1/4 MIC 添加した MRSA では 4 時間後の生菌数はそれぞれ 50%, 20% に減少した。同様の処理を行った P. aerug. では生菌数は 10% 以下に減少した。両菌による複数菌感染に M ϕ を用いた系では, 3 薬剤の時間差併用により M ϕ 存在下に著しい殺菌効果の増強が認められた。これらの薬剤の濃度は臨床的に血中濃度としても十分達成可能なものであると考えられ臨床的検討を行った。15 症例の内訳は肺炎 10, 気管支炎 1, 尿路感染 2, 膿瘍 1, 褥瘡 1 であった。5 例は MRSA 単独, 他は MRSA と主に日和見感染菌が検出された。時間差併用療法による臨床有効率は 80%, 複数菌感染では全例有効であった。除菌率は MRSA に対しては 60% であった。以上の結果より 3 剤を用いた時間差併用療法は MRSA を含む複数菌感染症に対し

有効であると考えられる。

MRSA 感染症に対する netilmicin と minocycline の時間差併用効果

那須 勝・後藤陽一郎・道津安正
斎藤 厚・原 耕平
NTL・MRSA 研究会

目的

In vitro auto-simulation system を用いた、MRSA に対するアミノ酸糖体抗生物質 netilmicin (NTL) とテトラサイクリン系抗生物質 minocyclin (MINO) の併用効果の成績については、NTL を先行投与した場合の併用がもっとも高い抑制効果を示すことを第 41 回日本化学療法学会総会に報告した。今回、種々の MRSA 感染症に対し、NTL と MINO の時間差併用効果について臨床的検討を行った。

対象および方法

MRSA が起炎菌と考えられた肺炎 16 例、慢性気管支炎 7 例、敗血症 2 例の 25 例（男性 15 例、女性 10 例平均年齢 76 歳）を対象とした。投与方法は、1 日 2 回、NTL 100 mg 投与開始 2 時間後に、MINO 100 mg 60 分点滴静注を行った。投与期間は平均 14.7 日であった。

結果

委員会判定による有効率は、肺炎 75% (12/16)、慢性気管支炎 49.2% (3/7)、敗血症 100% (2/2) で、全例で 72.0% (18/25) であった。MRSA の除菌率は、肺炎 62.5% (10/16)、慢性気管支炎 57.1% (4/7)、敗血症 100% (2/2) で、全例では 64% (16/25) であった。24 株の MRSA について型別を検討した結果、コアグラゼ II 型が 87.5% (21/24)、III 型 12.5% (3/24) であった。両薬剤の MIC₉₀ は NTL 6.25 μg/ml、MINO 25 μg/ml であった。副作用は発疹が 1 例に認められた。また、14 例で検査値異常が認められたが、いずれも軽度で投与継続が可能であった。

考察

呼吸器および敗血症の MRSA 感染症に対し、NTL 先行投与による MINO の時間差併用において、優れた臨床効果および除菌効果が認められた。長期臥床例を含む高齢者にも特に重篤な副作用もみられず、本併用療法は MRSA 感染症に対し有効な治療法であると考えられる。

緑膿菌と MRSA 複数菌感染に対する CAZ と VCM の併用効果

—複雑性尿路感染症における検討—

田中一志・長久裕史・今井敏夫
宮崎茂典・松井 隆・荒川創一
守殿貞夫

兵庫県 CAZ 研究会

神戸大学泌尿器科および関係研究施設

目的

MRSA は多くの抗菌薬に耐性を示すいわゆる多剤耐性菌であり、難治性であることに加えて、近年では同菌との複数菌感染、菌交代等も問題となってきた。今回、我々は MRSA との複数菌感染について臨床的に解析するとともに、MRSA と緑膿菌の複数菌感染としての複雑性尿路感染症に対する vancomycin (VCM) と ceftazidime (CAZ) との併用効果を基礎的および臨床的に検討した。

対象と方法

1) 当科入院患者で MRSA を含む複数菌感染症例の同時分離菌、2) MRSA と緑膿菌との混合菌液における CAZ と VCM の *in vitro* 併用効果および、3) 両剤の配合変化を検討し、さらに 4) 尿中より MRSA が分離され緑膿菌との複数菌感染の risk の高い複雑性 UTI を対象に CAZ 1g×2 回/日と VCM 0.5g×2 回/日とを併用投与し臨床効果を検討した。

結果および考察

1) MRSA との同時分離菌としては真菌、*E. cloacae*, *E. faecalis*, 緑膿菌等の弱毒菌が多く認められた。2) 両剤の FIC index は MRSA に対しては FIC=1.0、緑膿菌に対しては FIC=0.625 であり、両剤併用による相加効果を認め拮抗作用は認められなかった。3) 両剤を少量の溶解液で同時に溶解した際、沈澱が生成される場合があり、併用時には別々の投与が望ましいと考えられる。4) MRSA、緑膿菌の複数菌尿路感染症において、2 例と症例は少ないものとともに CAZ と VCM の併用療法によりこれら細菌および膿尿の消失を得ており、上記併用療法が有効である可能性が示唆された。

MRSA 感染症に対する ABK 併用療法の検討

向野賢治・多々良一郎
武田誠司・荒川規矩男
福岡大学医学部第2内科

目的

ABK は MRSA に対してアミノグリコシド系抗生剤のなかではもっとも優れた抗菌力を持っている。しかし、当院分離株での感受性分布のピークは $4 \mu\text{g/ml}$ であり、VCM ($0.5 \mu\text{g/ml}$) に比して劣り、単剤としてよりも他剤との併用薬としての効果が期待された。そこで今回、我々は ABK と併用効果の優れた薬剤を調べるとともに、臨床効果も検討した。

方法

ABK との併用薬剤として IPM/CS, MINO, FOM, CTM, CZON, FMOX の 6 剤を選んだ。当院分離 MRSA 6 株に対し、上記併用薬剤の常用量 30 分点滴静注 3 時間後の血中濃度により発育阻止される ABK 非添加・添加時について比較し、併用効果の有無を評価判定した。

結果

CTM, CZON, FOM, FMOX で有意な併用効果がみられた。MINO, IPM では併用効果は認められなかった。

臨床成績

今回は ABK+FOM 併用療法を MRSA 感染症 26 例について検討した。細菌学的効果は 84.6% (17/26)、臨床効果は 65.4% (17/26) であった。また、本併用療法は FOM 耐性 ($\text{MIC} > 16 \mu\text{g/ml}$) の MRSA よりも、FOM 感受性 ($\text{MIC} < 16 \mu\text{g/ml}$) MRSA に対してより有効であった。混合感染していた緑膿菌は 33.3% (2/6) が除菌された。また、4 例で緑膿菌への菌交代がみられた。

MRSA 感染症に対する ABK と IPM/CS との併用療法に関する臨床的検討

橋本敦郎・大坪孝和・朝野和典
加賀満夫・古賀宏延・河野 茂
原 耕平・杉山秀徳・平 和茂
井上祐一・増本英男・藤野 了
長崎大学医学部第二内科および関連施設

目的

今回我々は平成 4 年の 1 年間に、当科および関連施設にて診断された MRSA 感染症患者を対象として、arbakacin (ABK) と imipenem/cilastatin (IPM/CS) との併用療法を行い以下の結果を得たので報告する。

方法

対象は MRSA が起炎菌と考えられた肺炎や敗血症症例、あるいは治療が必要と思われたその他の MRSA 感染症症例で、薬剤の投与法は、ABK は 1 回 100 mg, IPM/CS は 1 回 500 mg をいずれも 1 日 2 回、原則として 2 週間点滴静注した。治療開始前および開始後に定期的な臨床症状、細菌学的検査、臨床検査などを施行した。

成績

男性 12 例と女性 10 例の計 22 例が対象となった。年齢は 66 歳~96 歳で、疾患の内訳は肺炎 15 例、慢性気管支炎 3 例、敗血症 2 例、下肢膿瘍 1 例、DPB 1 例であった。総合臨床効果は 22 例中 15 例が有効、5 例がやや有効、2 例が無効で、有効率は 68% であった。MRSA に対する細菌学的効果は 22 株中 4 株が消失し、11 株が減少した。また、ABK と IPM/CS の併用効果は FIC index がすべて 0.75 以下と良好であった。宿主側の要因の 1 つに血清アルブミン値が平均 2.87 g/dl と低値で低栄養状態が認められた。なお副作用は全例に認められなかった。

考察

治療が困難な MRSA 感染症に対して、今回検討された併用療法で 70% 程度の優れた有効率が認められた。このような併用療法による抗菌活性の増強と耐性菌の出現防止効果および複数菌感染については、宿主側の要因も含めて今後検討されるべきものとする。