

## 第43回日本化学療法学会西日本支部総会

会期: 1995年12月7日, 8日

会場: 沖縄コンベンションセンター, ラグナガーデンホテル

会長: 斎藤 厚 (琉球大学医学部第一内科)

## 招 請 講 演

## Legionnaires' Disease: An Update With Emphasis on Antimicrobial Chemotherapy

Paul H. Edelstein

Professor of Department of Pathology and Laboratory Medicine and Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Pennsylvania, USA

Legionnaires' disease remains an important, though infrequent, cause of community acquired and nosocomial pneumonia. It is estimated that about 20,000 cases of community acquired Legionnaires' disease requiring hospitalization occur in the United States annually. The estimated annual incidence in the United States is 6 per 100,000 population. Overall, about 0.5 to 4% of pneumonias in adults requiring hospitalization for their pneumonia are due to Legionnaires' disease. The disease has been recognized worldwide, and occurs in both developing and technically advanced countries. Aside from immunosuppression, hematologic malignancy, and HIV infection, major risk factors for community acquired Legionnaires' disease have included cigarette smoking, travel outside the home, recent home plumbing work, improper chlorination of water, and proximity of residence to a cooling tower. *Legionella pneumophila* remains the principal cause of Legionnaires' disease, with about 90% of cases being caused by this species. While *L. pneumophila* serogroup 1 is still felt to cause the vast majority ( $\approx 70$  to 80%) of cases of Legionnaires' disease, other *L. pneumophila* serogroups, such as serogroup 6, cause a significant number of cases.

Legionnaires' disease was originally thought to have a unique clinical presentation. This has been proven to be a false assumption in a wide variety of clinical and roentgenographic studies. The implication of the blurring of the presentation of Legionnaires' disease and other causes of pneumonia is that clinical findings alone can not be used as a basis for

selecting laboratory tests for Legionnaires' disease. That being said, a large fraction of previously healthy patients with mild Legionnaires' disease will not necessarily need specific therapy for the disease.

Controlled trials of antimicrobial chemotherapy of Legionnaires' disease have not been performed. Based on retrospective analysis erythromycin and tetracycline therapy appear to be effective. Case reports indicate that fluoroquinolone and newer macrolide antimicrobial agents may also be effective. However uncontrolled studies of the treatment of Legionnaires' disease are subject to error because there are large variations in the untreated mortality rates reported. Laboratory data indicate that the fluoroquinolone and newer macrolide/azalide agents are superior in activity to erythromycin. Tetracycline and doxycycline appear to be as active as erythromycin on clinical grounds. Cotrimoxazole is equivalent *in vivo* and *in vitro* activity to erythromycin, and is probably adequate therapy for mild disease. Chloramphenicol, aminoglycosides, and  $\beta$ -lactams have little to none clinical or *in vivo* activity against *L. pneumophila*. Some of the streptogramin antimicrobials are very active against *L. pneumophila in vitro*, but there is no clinical data on this group of compounds. The fluoroquinolone antimicrobial agents are much more active than erythromycin in laboratory tests, including animal models. It is unknown if the combination of rifampicin and fluoroquinolone antimicrobial agents is more or less effective than the fluoroquinolone agent alone, although laboratory evidence suggests that addition of rifampicin adds little. Based only on laboratory evidence, combination therapy with erythromycin and rifampicin appears to be more effective than erythromycin alone, but whether this combination is as clinically effective as the fluoroquinolone agents is uncertain. Erythromycin, tetracycline or doxycycline, or cotrimoxazole can all be used to treat mild cases of Legionnaires' disease. However, the drugs of choice for Legionnaires' disease in immunocompromised or severely ill patients should be one of the fluoroquinolone antimicrobial

agents rather than erythromycin. The role of the newer, more active, macrolide/azalide compounds, such as azithromycin and clarithromycin is as of yet undefined, but it is highly likely that they will be equivalent or superior to erythromycin for the treatment of moderate to severe Legionnaires' disease.

## 特別講演

### 化学療法と嫌気性菌

渡辺邦友

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

化学療法と嫌気性菌と題して最近の話題として、*Clostridium difficile* と院内での薬剤関連下痢症および化膿性感染症の病的細菌叢とそれを構成する嫌気性菌の薬剤耐性の二つをとりあげた。

化学療法と関連する *C. difficile* 病に関して、日本では 1970 年後半から 1980 年前半にかけて、本学会を中心としてホットな議論が展開したが、その後はやや沈黙した感があった。しかし、欧米では重要な院内感染原因菌と視点を変えて、今なおホットな議論が続いている。アメリカでのあるプロスペクティブな研究によると、病院入院後に毒素産生性の *C. difficile* を獲得した患者の約 50% は、*C. difficile* 病を起こしたという事実が報告されている。日本では、この菌による院内感染に対する適正なアプローチが欠如しており、今後現状の正しい分析が必要であると考えられる。そのため、検査室での正しい診断法の整備が必要である。

さて、最近の臨床と当施設との共同研究による穿孔性虫垂炎・慢性副鼻腔炎などの化膿性感染症の細菌学的な再検討結果によると、化膿性感染症の多菌種性の様相が一層明確となってきた。しかも、嫌気性培養や同定の手法の進歩により、穿孔性虫垂炎・慢性副鼻腔炎などを含めたかなりの領域の感染症で嫌気性菌の関与は極めて高頻度で、感染症の病巣からの全分離菌の半分以上は嫌気性菌であることなどこれらの感染症の細菌叢についての認識を大きく変える必要があることを示す情報が集積してきた。臨床医は、これまでの認識を新たにすることが必要である。

ところで今日の病院検査室での検査システムは、この領域の進歩についていけない状況下にある。従って、臨床医は、検査材料を提出しても現実の感染巣とは大きく異なる像しか、データとして入手できていない可能性が極めて高い。

さらに例えば喀痰などのように固有細菌叢を避けられない臨床材料を用いてはその解析がほとんど不可能な市中あるいは院内肺炎の経気管吸引法とベッドサイ

ドでの培地への接種法による内科と当施設の検査結果によると、嚥下性ではその 80% 以上に嫌気性菌が関与していること、また非嚥下性のもので 20~30% に嫌気性菌が関係していることが明らかにされた。これらの事実にも十分注意する必要がある。

さて、テトラサイクリン (TC) の臨床での有用性が失われて久しい。ところが、臨床材料から分離される *Bacteroides* の約 70% が、またある種の *Prevotella* の約 20% が、TC 耐性となっている歴然とした事実がある。近年行われた *Bacteroides* の TC 耐性についての分子遺伝学的研究は、この分野に旋風を巻き起こしている。TC 耐性遺伝子の伝搬が、好気性菌のようにプラスミドではなく、コンジュゲイティブ・トランスポゾンと呼ばれる 60 kb 以上の大きなインテグレイテッド・エレメントとより密接に関係していることが明らかとなった。そして、そのトランスポゾンの伝達は、テトラサイクリンにより誘導され、好気性菌の場合のプラスミドのように選択圧が消失しても脱落しないこと、またクリンダマイシン・セファマイシンなど TC 以外の他の系統の薬剤の耐性遺伝子を可働すること、さらに、そのトランスポゾンは、*Bacteroides* 属の菌種間のみならず、*Prevotella* など異なる属の菌種への伝搬が可能であることなどの事実が明らかになっている。ミノサイクリンは、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* や  $\beta$ -lactam 剤が生来無効の微生物による感染が疑われる場合に、今なおよく処方され、口腔内嫌気性グラム陰性桿菌を標的にして、歯周病の治療にも使用されるようになってきている。このような状況下で、嫌気性菌のトランスポゾンは、種々の耐性遺伝子の伝搬に一役買いそうである。

この 40 年間、数多くの薬剤が開発されたが、化膿性疾患において極めて重要な偏性嫌気性菌の代表であった *Bacteroides* に有効な薬剤は少なく、クリンダマイシン (CLDM)・セファマイシン・ $\beta$ -ラクタム/ $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の併用・カルバペネムを挙げるができるのみである。さらに *Bacteroides* に当初有効であったこれらの薬剤に関しても、例にもれず獲得耐性の問題が生じている。例えば、1976 年の CLDM 耐性菌、1983 年代のセファマイシン耐性菌、1986 年のカルバペネム耐性菌の出現などである。セファマイシンは、*Bacteroides* に有効と言っても、*B. fragilis* と *B. thetaiotaomicron* の菌種によるセファマイシンに対する感受性にちがいがあること、すなわち *B. fragilis* を抑制する濃度で *B. thetaiotaomicron* を抑制できないなどの事実のあることにも注意が必要である。*Bacteroides* は、市販のニューキノロンには概して低感受性である点にも注意したい。

また、この 10 年間に *Prevotella* などこれまで絶対的に感受性と考えられていたペニシリンやクリンダマ

イシンに耐性の株の存在が明らかになるなど *Bacteroides* 以外の嫌気性菌の耐性化も問題になりつつある。また、*Bacteroides* の他にも嫌気性菌にはニューキノロンに低感受性の株があることについても注意する必要がある。例えば、ニューキノロン点眼薬が長期間投与されていた患者が最終的には涙小管炎と診断された 2 症例を経験した。その原因菌として分離した *Propionibacterium propionicus* (旧名 *Arachnia propionica*) の 2 株が、いずれもそのキノロンに低感受性であった興味深い事実を経験した。ところが、日本に於ける *Bacteroides* 以外の嫌気性菌の薬剤感受性のデータには、まとまったものはほとんどない。今後、いかにこの種の信頼できるデータを収集していくかを考え、実行に移す必要がある。

ところで、このような化膿性の複数菌感染症のほかにも白内障患者の人工レンズ装着後数カ月以上経過してから見られる delayed postoperative endophthalmitis や心臓人工弁の侵襲性の感染と *Propionibacterium* との関係、さらには造血臓器疾患に感染予防で投与される化学療法剤とそのスペクトラムから外れた嫌気性菌(キノロン耐性 *Leptotrichia buccalis*,  $\beta$ -lactamase 産生 *Fusobacterium nucleatum* など)による菌血症など先端医学との関連においても嫌気性菌は決して無視できない存在である。

今後も、各科領域で臨床医は、彼らの将来のエンピリックセラピーをより確かにしていくためにも、また現有の化学療法薬の特徴をより明確に捕らえるためにも嫌気性菌を含めた各種感染症の細菌叢の正確な分析を行う姿勢とそれらの薬剤耐性のモニターの必要性を再認識すべきであると考えられる。

## 教育講演

### 感染症とサイトカイン

高津聖志

東京大学医科学研究所免疫研究部

病原微生物や外来異物などの抗原が侵入すると、生体は免疫応答によりそれらを排除する。感染に対する宿主の防御には抗体が主役を果たす体液性免疫応答と、マクロファージや T 細胞が主役をなす細胞性免疫とがある。サイトカインは多種類の細胞で刺激に対応して産生され、免疫応答に関与する細胞の発生・増殖・分化を促進し、その効果相において重要な役割を担う。T 細胞は産生するサイトカインにより 2 種類の亜集団 (TH1 と TH2) に分類される。TH1 は IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$  を産生し細胞性免疫を制御し、TH2 は IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 など産生し体液性免疫をコ

ントロールする。したがって、いずれの TH 亜集団が生成されるかにより免疫応答の質が決定される。感染によりいずれの TH がいかに生成されるかは極めて興味深い、その決定に IL-4 と IL-12 が関与しているとの報告が多い。

サイトカインは標的細胞表面上のレセプターに結合してその作用を発揮する。サイトカインの作用の多様性は標的細胞が複数のサイトカインレセプターを発現していることで説明でき、その作用の重複はサイトカインレセプターを介するシグナル伝達系が複数のサイトカインでオーバーラップしていることにより説明できる。これまでに感染に関与する多くのサイトカインとそのレセプターの構造が決定され、そのシグナル伝達系も明らかにされてきている。サイトカイン刺激に対応して細胞内蛋白質のチロシン残基のリン酸化や脱リン酸化が速やかに惹起されるが、シグナル伝達に関与するチロシンキナーゼやフォスファターゼの異常が先天性免疫異常と密接に関連することも示されている。

本講演では結核菌由来抗原に対する T 細胞の応答性とサイトカイン、寄生虫感染とサイトカイン産生を例に感染症とサイトカインについて話題を提供した。

## 会長講演

### 呼吸器感染症における BRM 療法

斎藤 厚

琉球大学第一内科

感染症も 10 数年前と比べると随分様変わりしてきている。以前は病原微生物が主要なターゲットであり、より優れた抗菌薬を目指して開発が進められてきた。このことは現在においても変わらず重要であるが、免疫学や炎症学などの周辺領域の進歩にともない感染後に生体に起こる様々の現象が分子のレベルで理解されるようになり、感染症を病原微生物によって引き起こされる疾患としてだけでなく、病原微生物と生体防御機構間の相互作用の結果として捉えられるようになってきた。

さらに近年の特徴として、医療技術の高度化や社会情勢の変化による immunocompromised host の増加とそれにとともなう様々な日和見感染症が大きな問題となっている。呼吸器はその解剖学的特徴から弱毒細菌、抗酸菌、真菌、ニューモシスチス・カリニ、サイトメガロウイルスなど多くの日和見感染症が起こる。これらは好中球減少・機能低下や細胞性免疫能低下を背景にしているため通常の抗菌薬のみによる治療に抵抗性を示す場合が多い。そのためにより強力な抗菌薬の開発とともに低下した感染防御能を増強させるいわゆる

BRM 療法の開発も重要である。

当教室ではこの点に注目し種々の感染症に対し動物モデルあるいは実際の呼吸器感染症症例を通して BRM 療法の臨床応用の可能性について検討している。本日はその実例を挙げて教室の研究の一端を紹介したい。

感染防御機構は大きく好中球主導型と細胞性免疫主導型に分けて考えることができる。深在性カンジダ症は前者の良い例であり、私達はマウス肺カンジダ症モデルを用いて G-CSF の有用性を明らかにし、さらに実際の症例に対して本サイトカインと抗真菌剤との併用療法を試み良好な結果を得た。一方、レジオネラ、抗酸菌、クリプトコッカス、ペニシリウム、ニューモシスチス・カリニでは細胞性免疫主導型の感染防御機構が重要である。これらの感染症に対しては動物モデルを用いて IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$  の単独または抗菌薬との併用療法を試みその有効性を明らかにした。特に、IL-12 はその強力な作用により、多くの克服されるべき問題点を残しているものの今後有望なサイトカインであると思われる。また、別のアプローチとしてレジオネラ感染マウスに対しては養子免疫移入療法を試みた。さらに、重症多剤耐性肺結核症患者に *in vitro* で結核菌抗原と培養して活性化させたリンパ球を戻し移入し臨床的に有用であった症例も経験している。

これまでに様々のサイトカインが発見され、その中で G-, M-CSF, IL-2, IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  は既に臨床の場で盛んに使われており、また他にも多くのものが臨床治験の段階に入っているような状況である。これらのサイトカインを利用することによって、従来の非特異的な作用に期待せざるを得なかった BRM 療法から、より選択的に感染防御能を高めることが可能になりつつある。今後は、サイトカインの広範な生物活性ゆえに問題となる多くの副作用をいかに克服できるかがこの分野での重要課題となる。

## シンポジウム (I) : 深在性真菌症の治療 : その新しい試み

### 司会のことば

松島敏春

川崎医科大学呼吸器内科

河野 茂

長崎大学第二内科

深在性真菌症の治療は、アゾール系抗真菌剤の開発により従来に比べ容易になったものの、一般に compromised host に発症するために難治性のことが多く、抗真菌剤の併用療法でも治療に難渋し、予後不良の転

機をとり、臨床医を悩ましているのが現状である。本シンポジウムでは、これら難治性の深在性真菌症に対し、新しい治療の試みを各シンポジストに解説していただいた。まず、二木先生には治療の困難なアスペルギルス症に対して、各種抗真菌剤の特徴を利用した使用法を動物実験および臨床成績より講演していただいた。続いて大坪先生には、侵襲性肺アスペルギルス症をモデルにアンホテリシン B のリボソームによる drug delivery system の検討をお願いした。特に、リボソーム表面をポリエチレングリコールやそのままモノクローナル抗体で被覆し、血中の滞留性を増加させた受動的ターゲティング療法や肺への集積性を増した能動的ターゲティング療法について報告していただいた。川上先生には、最近特に注目されているサイトカイン療法について肺クリプトコッカス症やクリプトコッカス髄膜炎をモデルにした IFN- $\gamma$ , IL-12 を用いた治療実験について、その成績を発表していただいた。菅先生にも、深在性真菌症としてのトリコスポロノシスを中心としたサイトカイン療法について、発表をお願いした。トリコスポロン感染症における肺胞マクロファージの殺菌機構と G-CSF, および GM-CSF による治療実験よりその有用性と問題点を指摘していただいた。金丸先生には、造血器疾患における深在性真菌症に対する各種抗真菌剤の臨床応用を中心に、補助療法としてのその役割を具体的な例を引いて報告していただいた。

以上、難治性の深在性真菌症の治療について、基礎的および臨床的な最新の知見を中心に、今後の治療の方向性を見出すことを目標に本シンポジウムを組み立てた。

### 1. 抗真菌剤：半侵襲性アスペルギルス症を中心に

二木芳人

川崎医科大学呼吸器内科

肺アスペルギルス症は、近年増加傾向の著しい深在性真菌症の中でも、とりわけ診断・治療の両面で多くの問題をかかえる疾患群と考えられる。医療の高度化は、様々な主に医原性要因による修飾をその病型に加え、古典的な病型とは異なる種々のバリエーションを生じ、より問題を複雑化させている。Geftter らの提唱する半侵襲型 (Semi-invasive) 肺アスペルギルス症の診断名も、この事実を反映したもので、比較的広い病型に柔軟に応用しうるものと考えられるが、ここではその背景となる宿主側の免疫不全が、最悪の状態ではなく、侵襲性の病変の進行も週月単位で十分に診断・治療の対応がとれる時間的余裕を持ちながら、それら

が不適切であれば予後は明確に不良と考えられる病態と定義し、その対応の在り方を討論したい。

この点は、従来診断も困難でその予後が絶対的に不良と考えられて来た、肺アスペルギルス症に対する臨床側の意識の改革という面でも重要であり、アスペルギルスによる侵襲性感染も、最近の進歩した種々血清診断法や、積極的な診断努力によって早期診断は可能であることが認識されねばならない。もはや肺アスペルギルス症は終末感染や不治の感染症ではないと知るべきである。

我々の臨床成績においても、Pastorex® *Aspergillus* によるアスペルギルスのガラクトマンナン抗原の検出や、G-テストを用いた(1→3)β-D グルカンの測定は、極めて有用な診断法であり、気管支鏡検査などによる組織学的診断法との組み合わせでの生前診断率は、最近では100%に近い結果が得られている。

これらによって得られた早期診断に基づき、強力な治療を行うことが重要であり、その中心的な存在が抗真菌薬である。現在我々がアスペルギルス症に対して適応できる抗真菌薬は、AMPH, 5-FC, MCZ, FLCZ, ITCZの5剤であり、この内5-FCとFLCZは単独での治療効果は期待出来ない。AMPHの抗アスペルギルス活性は現在でも最も強力であり、重症例ではその静脈内投与が唯一の救命手段と考えられている。しかし、AMPHの強い毒性は、しばしば早期投与を躊躇させ、十分量の投与を阻むことがある。種々の副作用軽減の工夫もなされ、局所投与なども試みられて良い方法と考えられるが、時にはある程度の副作用を恐れず積極的に投与する姿勢も求められる。

ITCZやMCZは安全性の面ではAMPHに勝るものの、活性面ではやや劣ると考えられる。しかし、ITCZの*in vitro*でのMICは、報告によってはAMPHに勝るとするものも多く、現実に動物実験成績では低菌量感染時の治療効果や予防的效果では、AMPHに勝る効果を示していた。ITCZの問題点としては、経口剤型に限られるため投与症例が限定され、また、血中、組織中濃度がやや低い点がまず挙げられる。しかし、我々の臨床成績では、200~400 mg/日のITCZを8日間以上投与した症例では、1,000 ng/mlを上まわる血中濃度が得られる場合が多く、欧米で行われているような、600 mg/日の当初の *loading dose* で速やかに血中濃度を上昇させるような方法をとれば、比較的高い治療効果も期待出来ると考えている。従って、半侵襲型肺アスペルギルスのように、比較的治療上の時間的余裕のある例では、本剤も好適応と考えている。ただその場合、長期間にわたる投与を必要とする例が多いので、それに伴う種々の副作用には十分な配慮が必要であろう。

限られた抗真菌薬をより効果的に用いるべく、併用

療法も臨床では一般的に行われている。AMPHと5-FCやMCZの併用は、相加もしくは相乗的抗アスペルギルス活性を生ずると考えて良いようだが、近年AMPHとITCZの併用で、一部拮抗的作用があるとした報告が前崎らによってなされた。この2剤の組み合わせもアスペルギルス症治療上しばしば用いられているが、我々の動物実験でも、一部の株では明らかにITCZの併用でAMPHの治療効果が低下するものがあることを確認した。これらの事実は、安易な併用療法に対する警鐘と考えるべきで、より詳細な検討が今後必要であろう。

抗真菌薬の臨床使用は、アスペルギルス感染に限らずほとんどが経験的治療に終始しており、分離真菌に対するMICの測定や、血中濃度のモニターなども一般には行われていない。抗細菌性化学療法と同様に、今後はこれら原則的かつ理論的な対応や運用も抗真菌薬使用上重要と考えており、新しい抗真菌薬の開発も含めて、将来への課題は多い。

## 2. ターゲティング療法：侵襲性アスペルギルス症を中心に

大坪孝和

長崎大学第二内科

アンフォテリシン B (以下 AmB) の毒性軽減を目的とした DDS (drug delivery system) として、近年リポソーム封入 AmB (以下 L-AmB) が製剤化され、海外にて臨床応用されるに至っている (Vestar 社、商品名: AmBisome)。L-AmB は優れた毒性軽減効果を持つ反面、リポソームが網内系へ捕捉されやすいため、網内系以外の臓器の真菌症 (たとえば侵襲性肺アスペルギルス症など) に対し十分な臨床効果を得るためには、大量投与が必要であることが知られている。L-AmB の有効臨床投与量を低減させ、網内系以外の臓器の真菌症に対する治療効果を上げるためには、新たな DDS の応用が必要とされている。

薬剤のターゲティング療法を目的とした DDS として近年注目されているものの一つに、リポソームの表面に種々の修飾を加えることで、従来のリポソームにはない特定の機能を付与させた機能化リポソームがある。polyethyleneglycol (PEG) を表面に付与されたりポソーム (以下 PEG-L) は、従来のリポソームに比べ網内系に捕捉されにくく、長時間血中に滞留可能であることが知られている。PEG-L に薬剤を封入することで、長時間薬剤血中濃度が保て、炎症部位への受動的薬剤移行性が高くなる。(炎症部位への受動的ターゲティング効果) また、PEG-L 表面に BALB/c マウス肺血管内皮細胞表面に対するモノクローナル抗体であ

る 34A-MoAb を付与する (34A-PEG-L) ことにより、マウス肺への特異的なリボソームの集積を得ることができる (肺への能動的ターゲティング効果)。

今回我々は、PEG-L や 34A-PEG-L などの機能化リボソームに AmB を封入した製剤 (PEG-L-AmB, 34A-PEG-L-AmB) による、新しい抗真菌剤の受動的および能動的ターゲティング療法について、マウス侵襲性肺アスペルギルス症モデルを用いた検討を行った。

感染 3 日目のマウスに、無修飾の L-AmB (以下単に L-AmB とする) と機能化リボソーム封入 AmB を単回投与した。同一投与量において、PEG-L-AmB では、投与 6 時間後においても L-AmB の約 2 倍の血中濃度を認めた。炎症部位である肺での AmB 濃度は PEG-L-AmB が L-AmB に比し 3 倍程度高く、逆に肝の AmB 濃度は L-AmB の方が経時的に PEG-L-AmB より高くなっていった。34A-PEG-L-AmB においては、血中及び肝組織中 AmB は他の 2 つのリボソームに比べ著明に低かったが、肺においては投与 6 時間まで他の 2 つのリボソームの 2~4 倍の AmB 濃度が認められた。

感染当日から 5 日間連続投与による治療実験において、無治療では感染 7 日目までに全個体が死亡したのに対し、L-AmB では 2 mg/kg/日の投与量では 17 % の生存率であった。PEG-L-AmB では 1 mg/kg/日で L-AmB と同等、2 mg/kg/日では 83 % の生存率を認めた。34A-PEG-L-AmB では、1 mg/kg/日においてすでに 50 % の生存率を認め、2 mg/kg/日では 100 % 生存した。また、感染 24 時間後と 72 時間後の肺内菌数を比較しても、34A-PEG-L-AmB がもっとも良く肺内でのアスペルギルスの菌数増加を抑えていた。

以上の結果より、種々のターゲティング能力を付与した、機能化リボソーム封入 AmB 製剤は、先に上げた L-AmB の問題点を解決し (有効投与量の低用量化、網内系以外の真菌症に対する優れた有効性)、将来的に肺アスペルギルス症を含む深在性真菌症に対する応用にも期待できる製剤と考えられた。

なお、本研究は帝京大学薬学部薬剤学教室との共同研究である。

### 3. サイトカイン療法：カンジダ、クリプトコッカスを中心に

川上和義

琉球大学第一内科

近年、分子生物学の進歩に伴い様々なサイトカインが発見され、そのリコンビナント産物が臨床の場でも利用可能になりつつある。その中でも、G-CSF、

M-CSF、IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、IL-2 は臨床使用が認可されているサイトカインである。

一方、AIDS をはじめとする immunocompromised host の増加とともに元来病原性が弱いとされてきた微生物による感染症が大きな問題となっている。真菌も重要な日和見感染症の病原菌の一つであり、カンジダおよびクリプトコッカスは AIDS 患者にしばしば重篤な感染症を引き起こすことが知られている。

クリプトコッカスに対する生体側の感染防御機構は主に T 細胞による細胞性免疫によって担われている。最終的な真菌の排除にはマクロファージがあたるが、1 型ヘルパー T 細胞 (Th 1) から産生された IFN- $\gamma$  はマクロファージの抗クリプトコッカス活性を著明に高め有効な感染防御を可能にする。逆に種々の原因による T 細胞機能不全状態では IFN- $\gamma$  の産生が悪いためにクリプトコッカス感染を容易に許し全身播種型のクリプトコッカス症がしばしば問題になる。このような状態においては外からリコンビナント IFN- $\gamma$  を治療的に投与する方法が考えられる。我々はマウスを用いた全身播種型肺クリプトコッカス症モデルにおいて IFN- $\gamma$  による治療を試みその有効性を確認した。

IL-12 は NK 細胞や T 細胞からの IFN- $\gamma$  産生を高めたり、ナイーブ T 細胞が Th 1 細胞に分化するのを促進する作用が知られており、本サイトカインも種々の病原微生物に対する感染防御において必須の役割を演じていることが明らかになりつつある。我々も、マウスクリプトコッカス感染モデルにおいてリコンビナント IL-12 が肺内真菌排除能の亢進、脳播種の抑制および生存率の延長効果を有することを明らかにし今後の臨床応用への可能性を示した。

一方、深在性真菌症としてのカンジダ症は様相を異にしており、主要な感染防御機構は好中球によって担われている。この場合は、G-CSF、IL-8、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  などのサイトカインが重要と考えられる。我々は、サイクロフォスファミド処理によって好中球機能を低下させたマウスを用いて肺カンジダ症モデルを作成し、リコンビナント G-CSF およびフルコナゾールの併用投与の有効性を示し、実際に臨床症例においても同療法が有効なことを確認した。

本シンポジウムではこれらサイトカインによる BRM 療法の有効性について主にマウスモデルを用いた我々の実験結果を紹介した。同時に、今後難治性感染症治療にサイトカインを臨床応用する上で問題になると思われる種々の副作用についても概説した。そして最後に、これからはサイトカインの主作用を損なわずに副作用を如何に少なくするかについての研究が重要になるだろうと結んだ。

## 4. トリコスポロノーシスを中心に

菅 守隆

熊本大学医学部第一内科

近年、欧米ではトリコスポロンによる深在性感染症が急増し、これまでの起炎菌の頻度を越える報告もなされている。トリコスポロノーシスは宿主側要因としての免疫不全状態に加え、本菌に対する薬剤感受性が低く、その多くは致命的である。しかし、現時点において、これらの菌の臨床真菌学的特徴、発生頻度、感染経路、宿主側要因、細胞内殺菌機構、薬剤感受性、治療、予防など不明の点が多い。一方、現在、感染症に用いられているサイトカイン療法の一つである G-CSF は白血球減少症における感染予防の効果が評価される半面、間質性肺炎の合併などによる感染症病態の悪化などの問題も指摘され、感染症におけるサイトカイン療法はその多様な作用機序によりまだ多くの問題点を残している。

本シンポジウムでは主題である深在性真菌症の治療、その新しい試みとしてのサイトカイン療法の効果と問題点を明らかにするため、トリコスポロノーシスについて、(1) 臨床真菌学的特徴；臨床分離株が遺伝子学的に DNA の相同により再分類された菌種の再同定成績と、PCR による本菌の同定について検討した成績、(2) 殺菌機構；肺初期感染防御における肺胞マクロファージ (AM) 殺菌機構として抗体によって誘導されるファゴソーム内  $O_2$  産生能とファゴソーム・リソソーム融合の面より検討した成績と Nitric oxide の産生機構における種による相違、(3) サイトカイン療法；シクロフォスファミド投与マウスにおける G、GM-CSF による治療実験の成績からトリコスポロノーシスにおけるサイトカイン療法の効果と問題点を明らかにした。

(1) 臨床真菌学的特徴；i) Gueho の DNA の相同性や ubiquinone (coenzyme Q) システムなどの分子生物学的、化学的分類法により 20 種に再分類され、臨床分離株 *T. cutaneum* serotype I, II は *T. mucoides*, *T. asahii* となり、これらは深在性真菌症を起こすことが明らかとなった。また、トリコスポロノーシスの日本での発生分布は夏型過敏性肺炎発生分布と同じであり、世界的にも温帯、多湿地区に発生していることが明らかとなった。ii) PCR (35 サイクル) プライマー；Forward primer：5'-AAAGATGAAAAG-CACTTTGG, Reverse primer：5'-AAGCCATTAT-GTCAACATCC を用い、PCR 産物：286 bps (# 1-# 286 of 26 S ribosomal RNA)、サザンブロッティング；プローブ：#52-#227 DNA を digoxigenin 標識にて検討し、制限酵素；Alu 1：*T. asahii* (2 箇所切断)、*T. mucoides* (4 箇所切断) Sau 3 A：*C. neoformans* (切断) *T. asahii*, *T. mucoides* (切断なし) により、PCR による本菌の同定が可能となった。

(2) 殺菌機構；特異抗体 IgG と結合した *T. asahii* を貪食した家兎 AM のファゴソーム内では早期に  $O_2$  の産生能の亢進を認め、さらに徐々にファゴソーム・リソソーム融合が促進し、この現象は SOD により抑制されることより、本菌の細胞内殺菌には特異抗体 IgG で誘導されるファゴソーム内  $O_2$  産生能が重要であり、 $O_2$  は菌に直接 oxidant として作用するだけでなく、ファゴソーム・リソソーム融合をも促進することが明らかとなった。IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , GM-CSF などのサイトカイン刺激におけるヒト、家兎、ラット、マウスの AM の NO 産生能を比較検討した結果、ヒト、家兎では NO 産生能および NOS 活性の上昇を認めず、さらにラット AM に *T. asahii* を感染させると NO 産生能は亢進するが、ヒト AM は NO 産生が認められなかった。以上の結果より、NO はヒトの細胞内細菌に直接関与しないと考えられた。

(3) サイトカイン療法；シクロフォスファミド (CY) 投与マウスのトリコスポロノーシスにおける G-CSF の治療実験では、*T. asahii* 感染前に G-CSF が投与された群では、好中球の数の増加と  $O_2$  産生能の亢進を認め、生存率が改善し、その有用性が確認された。しかし、感染後に投与された群では、逆に G-CSF 投与群の生存率が低下した。これは好中球の数と機能亢進による組織障害が考えられ、G-CSF によるサイトカイン療法は投与時期、量により生体防御と生体障害の両方に作用する可能性が示唆された。

以上より、サイトカイン療法における今後の問題点としてヒト感染防御機構におけるサイトカインネットワークの解明、Compromised host における感染防御機構破綻部位の把握と感染予知が重要であると考えられる。さらに、貪食細胞の数と機能に関して、G-CSF 以外のサイトカインの可能性の模索と同時に、副作用としてのサイトカイン療法による組織傷害についてサイトカインの量と投与時期の考慮が必要であり、サイトカイン療法は単に感染症論より広い意味での炎症論に立って検討する必要があると考えられる。その他、本菌の感受性は株による相違が認められ、今後 PCR による同定の成績と感受性の検討が必要である。さらに、われわれの細胞内殺菌機構の成績より本感染症の抗体療法の可能性が考えられる。

5. 補助療法：造血器疾患におけるカンジダ症を中心に

## 5. 補助療法：造血器疾患におけるカンジダ症を中心に

武元良整・金丸昭久  
兵庫医科大学第 2 内科

白血病を中心とする造血器疾患は、化学療法や骨髄移植療法の進歩に依って治療可能なレベルまで到達しつつあるが、その目的に沿うには治療はより強力で intensive なものにならざるえず、それに伴って種々の重症感染症の合併は避けられない事態になってきた。深在性真菌症も重大な合併症のひとつで、それに対する予防ないし治療は基礎疾患の予後を左右する重要な補助療法のひとつである。

今回はカンジダ症を中心に造血器疾患合併真菌症に対する阪神造血器疾患感染症研究グループで行った miconazole の臨床効果の検討、兵庫医大で検討した抗真菌剤の併用療法について、そして骨髄移植 (BMT) 患者に対して全国規模で行った腸管吸収性と非吸収性の抗真菌剤による体内真菌叢抑制効果と真菌感染予防効果の比較試験について発表する。

### 1. 造血器疾患に合併した真菌症に対する miconazole 単独療法の臨床効果

参加施設は阪神間の血液専門病院 12 施設で行った。真菌症の診断は①起炎菌として真菌が同定された真菌症確定例、②病変部以外から真菌が検出され、candida 抗原価が上昇し臨床的に真菌症と考えられる臨床的真菌症例、③真菌症としての臨床症状は欠くが、培養で真菌が検出されるか、あるいは candida 抗原価が上昇している真菌症疑い症例、として臨床効果を評価した。投与方法は、真菌症確定例には初期から miconazole (MCZ) 400~1,200 mg/day を使用し、不確定例では初期に抗生物質を投与して無効の場合、本剤を上乗せ投与した。有効性の評価は、臨床症状、真菌検査、candida 抗原価の 3 項目を用いて、有効、やや有効、無効と 3 段階に評価した。対象症例は 68 例で、大半が白血病の基礎疾患を有した。疾患別の有効率では真菌症確定例では 70%、臨床的真菌症例では 56%、真菌症疑い例では 45.5% で全例では 52.9% の有効率であった。

### 2. 造血器疾患合併深在性真菌症に対する抗真菌剤の併用効果の検討

造血器疾患に合併する真菌症に対する抗真菌剤単独の効果は比較的低いので、併用療法を試みた。投与方法はまず MCZ 600 mg を 1 週間投与し、無効と判断された場合には MCZ を倍量による群、MCZ をベースに amphotericin (AMPH-B) 0.1~0.2 mg/kg/day を併用する群、fluconazole (FLCZ) 200 mg/day を併用する群の 3 群に分けて検討した。有効性は G-test が使用できるようになったので、それを前記評価項目に追加して評価した。対象症例は 33 例で、年齢は 10 歳台から 80 歳まで幅広く分布していた。半数が急性白血病であった。各群の有効率は MCZ 単独群では 12/21 (57%)、MCZ+AMPH-B 群では 5/7 (71%)、MCZ+FLCZ 群では 3/3 (100%) であったが、この群で 3 例はいずれもやや有効の評価であった。有効例だけをみると MCZ

群が 2 例、MCZ+AMPH-B 群では 3 例であった。この study では *C. albicans* が最も多く、次いで *C. glabrata* が検出された。真菌学的効果ではこの *C. albicans* が 40% の菌消失率を示した。尚、最近ではこれらの併用以外に itraconazole も加えた 2~3 剤の併用で有効であった真菌による肺炎や肝臓病例を経験している。

### 3. 骨髄移植における腸管吸収性抗真菌剤 FLCZ と腸管非吸収性抗真菌剤 AMPH-B の体内真菌叢抑制効果および真菌感染予防効果の比較

参加施設は全国 23 の骨髄移植病院で行った。患者背景では FLCZ 群と AMPH-B 群で、年齢、性、基礎疾患、骨髄移植の種類に有意差はみられなかった。又、薬剤投与状況も両群に差はみられなかった。監視培養成績では、両群ともほぼ同様の結果で糞便中に真菌の残存を若干みとめた。監視培養分離真菌では、FLCZ 群で *C. glabrata* の検出頻度が高く、一方 AMPH-B 群では *C. albicans*、その他 candida 属の検出頻度が比較的高く、total では両者はほぼ同様の検出頻度であった。発熱頻度をみると FLCZ 群の方が多い結果で、細菌感染症がその発熱原因であった。副作用では AMPH-B 群で嘔気、嘔吐が多かった。結局、全体的に比較すると有用性の点では両者それほど大きな差はみとめられなかった。BMT 後の生存率にも全く差はみられなかった。

以上、造血器疾患に合併する candida を中心とする深在性真菌症の治療における、抗真菌剤の併用効果について臨床研究の結果をもとにその有効性を提示した。又、BMT の真菌感染予防についても多施設共同研究の結果を示した。

## シンポジウム (II) : 抗菌剤予防投与の適応とその投与方法

### 司会のことば

品川長夫

名古屋市厚生院外科

那須 勝

大分医科大学第二内科

MRSA の問題が契機となり、抗菌薬適正投与という化学療法の原点が改めて問い直されるようになった。本来抗菌化学療法は、起炎菌を目標にし明確な目的意識を持って施行されるべきものである。しかし、臨床各科において、ある程度予想される起炎菌を対象にした抗菌薬予防投与も広く行われている。予防投与は、臨床各科において適応とその投与方法に大きな相違があり、従来より惰性的に施行されてきた面があることも



否定できない。どうしても必要なものからなかには必要性が疑問視されるものまでみられ、現時点では十分に整理され理論的であるとは言いがたい。このシンポジウムでは、臨床各科より発言していただき、予防投与の適応とその投与方法に関する問題点を明確にし、今後の臨床面で役立つような討論を行った。

内科領域では、呼吸器感染症が中心となるが、いわゆる“かぜ症候群”における問題点、すなわち上気道ウイルス感染に続発する下気道感染症予防のための予防的抗菌薬投与の適応性と投与方法について、気管支鏡検査などにおける予防的投与の問題点および抗結核薬、抗カリニ薬の予防投与などについての発表があった。小児科領域からは、周産期感染症にまつわる予防投与、外科領域からは、消化器外科手術に併用される抗菌薬投与について、特に準無菌手術に限定し、その必要性、予防薬の種類、投与方法および予防投与薬としての薬剤の臨床評価などについての発表があった。泌尿器科領域からは、経尿道的検査や内視鏡下手術の頻度が高いが、これらに併用される予防投与の適応と投与方法についての発表がある。産婦人科領域からは、骨盤内手術や帝王切開術後の感染予防についての発表があった。

現在保険適応として認められている予防投与の適応は極めて限られたものであるが、実際にはかなり広く施行されているのが現状である。抗菌薬予防投与の適応とその投与方法についての明確な指針を作成することは緊急を要するものである。

## 1. 内科領域

澤木政好・古西 満  
奈良県立医科大学第二内科

一般的に抗菌剤の予防投与は否定的に見られている。その主な理由は不用意な抗菌剤の投与による菌交代症の出現であり、他の一つは耐性菌の増加の原因になることである。それ以外にも、「副作用などの医原的疾患の原因」としての問題なども指摘されている。しかし、これらの事項だけで「抗菌剤予防投与を否定」することはできない。抗菌剤予防投与なしに続発性感染症が惹起された際の損失も考慮されなければならない。この問題は抗菌投与の対象を明確にして議論する必要がある。すなわち、宿主の病態の正確な把握を抜きにして、この問題は語れない。

内科的には最もポピュラーな疾患群であるかぜ症候群における抗菌剤予防投与が問題となる。かぜ症候群では上気道ウイルス感染に続発して細菌性下気道感染症がしばしば惹起される。このかぜ症候群に関してはいわゆる健常者では、まず、予防投与は必要ないと考えられる。それは、たとえ、細菌性下気道感染症が続

発しても、治療は簡単に可能であり、そして、その感染エピソードが患者のその後の人生になんらの問題を残さないからである。しかし、肺気腫症や慢性気管支炎などの慢性下気道疾患を基礎疾患に有する患者では、かぜに続発する細菌感染による“急性増悪”が問題となる。それは続発性感染症の起こっている部位と基礎疾患の部位が同じ部位であるからである。

肺気腫症の急性増悪：慢性下気道疾患の中で肺気腫症はその原因の多くが喫煙であり、喫煙家の多い我が国では、特に高齢者において、重要な疾患である。本症は労作時呼吸困難を主症状とする進行性の疾患であり、やがては呼吸不全のため、死に至る。細菌感染による“急性増悪”がこの肺気腫症の患者の病態にどのような影響を与えるのかを原因細菌の検出された25症例で検討した。なお、急性増悪の原因菌の検索は経気管呼吸法・TTAで行った。

急性増悪25例の動脈血液ガスの酸素分圧  $\text{PaO}_2$  の経過では、肺気腫症例では急性増悪前から既に  $\text{PaO}_2$  は低下 ( $74.5 \text{ torr} \pm 8.5$ ) しているが、急性増悪時には、更に、有意 ( $p < 0.01$ ) に低下 ( $61.0 \pm 9.1$ ) した。抗菌薬による治療後には感染症状の改善は認められたが、 $\text{PaO}_2$  の改善は、急性増悪前に比すると、充分ではなかった ( $p < 0.05$ )。

労作時呼吸困難の訴えに関しても、急性増悪中には88% (22/25) に呼吸困難の悪化が見られ、感染症状改善後も、急性増悪発症前に比較して、32% (8/25) が悪化したままで、元の状態に復していなかった。

これらの結果は細菌による急性増悪が病態の進行に重要な役割を果たしていることを示唆するものである。従って、これらの症例においては、肺気腫症を全体から見た治療を考える時には、細菌による急性増悪の予防は重要であり、肺気腫症のかぜ罹患時には抗菌剤予防投与も充分考慮されなければならない治療法であると考えられる。なお、TTA 検出菌では、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* が多く検出されており、急性増悪の原因菌ではこれらの細菌が重要であると考えられた。予防投与にはこれらの細菌に有効な抗菌剤が選ばれるべきである。

気管支鏡検査後の続発性感染：次に細菌による感染が問題となる検査（気管支鏡検査）に伴う続発性感染について検討した。対象症例は9例で、その基礎疾患は肺癌、間質性肺炎などであった。続発性感染症の型式は気管支炎7例と肺炎2例であった。

TTA は検査後1~15日に施行し、その検出菌は *H. influenzae* と *S. pneumoniae* が主なものであった。この場合も呼吸器感染症の代表的な原因菌が重要であることが示唆される。肺気腫症の急性増悪と同様に抗菌剤の選択・投与方法などにはさほど問題は無いと考えられる。

検査によるトラブルは、患者に余分な身体的、経済的負担を掛けるばかりでなく、治療計画を大幅に遅らせる可能性も十分に考えられ、また、肺気腫症と同様に、感染が病態そのものを進行させる可能性もある。その発症予防は重要である。

結論：抗菌剤の予防投与を、一般的な観点だけから、否定するのは妥当ではない。宿主・つまり患者の状態、また、医療手技では医療手技の複雑さなどによっては、抗菌剤の予防投与は積極的な治療法である。

## 2. 内科領域

後藤陽一郎

大分医科大学第二内科

抗菌薬の予防投与は、一般的には推奨されない。しかも保険適応が認められているのはリウマチ熱や細菌性心内膜炎の発症予防目的などに限定されている。しかし、内科領域では気管支鏡や内視鏡の逆行性膽管造影などの侵襲的検査を施行する場合などに、外科領域では術後感染予防に広く投与されているのが現状である。

血液悪性腫瘍や進行した固形癌などはそれ自身が易感染状態である。そのうえ強力な制癌化学療法や放射線治療を施行することによってさらに易感染状態は助長される。このような immunocompromised host では、抗カリニ薬、抗結核薬の予防内服が行われており確かに効果も認められている。しかし、施設により投与方法はまちまちであり未だに統一された見解がない。ST 合剤は血液障害、発疹などの INH は肝障害、過敏症などの副作用があり必要時の効果的な投与がなされるべきである。これらを明らかにするために当科の悪性腫瘍での抗カリニ薬、抗結核薬の予防内服法について、発病状況を調査した成績を中心に検討した。

当科での抗カリニ薬の予防投与基準は、ATL などのリンパ球性白血病、骨髄移植時、AIDS は全例予防投与を原則にしている。ST 合剤 4錠を1週間に2日間内服を基本にし、副作用が出現すればペンタミジン吸入に変更している。寛解状態になれば中止する。

当科で経験した病理学的または遺伝子学的に診断可能であったカリニ肺炎症例は9例である。これらは全例基礎疾患（成人T細胞白血病：5例、菌状肉腫：1例、悪性リンパ腫：1例、重症複合免疫不全症：1例、肺癌：1例）をもっていた。初発症状として発病した5例、他病院での制癌化学療法後の2例、1981年開院時の1例、肺癌の1例といずれも ST 合剤の予防内服はなされてなかった。1990年4月から95年9月までの期間に178例に ST 合剤の予防内服を施行しており、1例もカリニ肺炎の発症をみていない。ただし、AIDS

患者に対して ST 合剤の内服は intolerance であることが多く約 1/4 から 1/3 は薬剤の変更を余儀なくされている。6例中2例に副作用が出現し、ペンタミジンの吸入に変更となっていた。予防内服が施行された症例で発病例はなかった。今後は、予防投薬非実施群や不成功例での発症が問題となると思われる。

結核症に対しての予防投与は、免疫不全状態の持続する症例に INH 0.4g の投与を原則にしている。入院経過中に結核症を発症した症例は4例であり、このうち1例は予防投与をうけていた。ただし、末期状態であり内服不能の状態であった可能性も否定できない。その後、1990年4月から95年9月までの期間の検討では、249例に INH の予防内服が施行されており、1例も結核の発症をみていない。

以上、カリニ症、結核症とも、私達の成績、文献的検討でも、明らかに化学予防の効果が示されていた。後は、いかに副作用の軽減された投与方法ができるかどうかですが、そのことに関してはいまだ、一定の見解はなく議論のあるところである。

西日本地区各施設におけるカリニ症、結核症に対する予防投与の現状をアンケート調査した。

カリニ症に対しては、31施設中27施設とほとんどの施設で予防投与がされていた。基礎疾患ではリンパ球性の悪性腫瘍では7~8割り、骨髄性、多発性骨髄腫では4~5割の症例に、骨髄移植、AIDS では、ほぼ全例に行われていた。指標としては白血球数や CD 4 の数、ステロイド剤の使用の有無などがあげられる。使用薬剤は ST 合剤が使用されており、2または4錠がほとんどで、4錠の場合は週2ないし3日間投与例がほとんどでした。投与期間は、継続投与ではなく制癌化学療法時など限定されていた。寛解時には中止されており、予防内服して発症したのは総計で 0.85% と非常に低率であり、優れた効果が認められていた。ただし、副作用には注意を要する。

抗結核薬の予防内服は、カリニに対してより低く、約3分の2の施設で施行されていた。基礎疾患では、陳旧性肺結核症のある症例では、ほとんど予防投与されていた。しかし、胸部X線写真が全く正常でも約3分の1施設では、積極的な予防投与が行われていた。使用薬剤は、ニューキノロンを投与している1施設以外は、INH 投与がされており、投与量は 400mg、300mg で85%を示していました。予防内服の効果は、総計では、0.74%と十分みられていた。

予防投与の効果は明らかであるが、より少ない量・期間の検討がなされるべきである。今後、適応疾患を含め予防投与方法の指針が確立されることが望まれる。

### 3. 小児科領域

春田恒和

神戸市立中央市民病院小児科

化学療法剤の進歩は難治性感染症を減少させている。しかし、細菌性髄膜炎などのように重篤で、予後不良な感染症も存在しており、このような感染症の発症を予防することは極めて大切である。ワクチン接種も一つの方法であるがワクチンのない感染症あるいは未接種者に対しては抗生剤の予防投与が必要である。予防投与の原則は目的が明確であり、十分な効果が予想され、さらに安全性にも問題がなく、安価なことである。小児科領域ではこれらの原則に則って、臨床上ある程度確立された方法が行われており、これらについて概説する。まず予防投与の対象となる菌種としてA群溶連菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌 type b, 百日咳菌、結核菌があげられる。一方、ホストからみた抗生剤予防投与が必要な状況として、尿路感染などの反復感染、無脾症候群、先天性心疾患、新生児・未熟児、Immunocompromised hostなどがあげられる。

1) A群溶連菌感染症は小児科では日常多く遭遇する疾患で、続発症としての急性糸球体腎炎、リウマチ熱を予防するため患児にペニシリン 10日間投与が行われているが、本感染症は家族内感染が多く、index caseが発症した時点で兄弟にも感染していると考えられ、同様にAMPCなどの投与が勧められる。近年リウマチ熱は激減しているが、再発予防のためにPcVの長期間投与が必要である。

2) 髄膜炎菌感染症では髄膜炎、敗血症の発症予防が目的で、特に軍隊などでの集団発生予防が重要であるが、家族内発生も500倍から2,000倍と高率で、その予防も重要である。当初sulfadiazineが用いられていたが、耐性菌の出現により現在はRFPが用いられ、1カ月未満児では1回5 mg/kg、1カ月以上では10 mg/kgを1日2回、2日間投与が行われている。CTRXを125 mg筋注1回という方法もある。

3) インフルエンザ菌 type bは本邦では化膿性髄膜炎の主要起炎菌として重要であり、特に乳幼児期では家族内発生頻度が高く、予防投与の対象となる。RFPが最も有効で、1カ月未満では1日1回10 mg/kg、1カ月以上では20 mg/kgを4日間投与する。生後5カ月の男児で、双子の弟が本菌による化膿性髄膜炎に罹患。患児はこの時点で無症状であったが、CPDXが投与された。患児からも本菌が検出されたが、1週間後消失し髄膜炎を発症することなく経過した。

4) 百日咳はワクチンが普及しているが、接種もれなどのために散発している。特に乳児では、無呼吸発作や脳症など重篤化しやすい傾向があり、この年齢層

での予防は重要である。EMが有効で1日40 mg/kgを3回に分割し10~14日間の投与が必要とされている。

5) 結核に対する予防投薬は特に乳幼児で予後不良である結核性髄膜炎への進展を防ぐ意味あいでも重要である。結核患者との接触が確実な場合、BCG未接種児ではツ反長径10 mm以上、BCG接種者では30 mm以上を予防開始基準としている。またツ反陰性の場合でも幼児では1カ月後と2カ月後に再検し、先の基準に照らし合わせ、乳児ではとりあえず予防を開始し2カ月後のツ反で方針を決定する。INH 1日10 mg/kg、6カ月内服させる。生後5カ月の男児で、1月の阪神大震災後避難先で治療中の結核患者と接触していた。患児はBCG未接種で、ツ反16×14 mm硬結があり、初感染結核を疑いINH、RFPの投与を開始した。胃液検査ではガフキー1号、結核菌陽性であった。患児には姉と従兄弟が2人おり、胸部レ線では異常がなかったが、3人ともツ反強陽性で予防内服の適応と考え開始した。結局3人とも発症しなかった。

6) 尿路感染症での予防投与の目的は反復する腎盂腎炎から将来腎不全への移行防止である。従来からST合剤がよく用いられているが、乳幼児の症例が多く安全性の面から最近では慶大小児科秋田、横田らのCEXまたはCCLを1 mg/kg 眠前連日投与する方法を行っている。生後3カ月の男児で、尿路感染症と診断されCTX投与で改善した。1カ月後の検尿で再発がみられ、逆行性膀胱造影を施行、両側膀胱尿管逆流が認められたためCEX 5 mg/kg 眠前連日投与を開始し、その後尿路感染症を反復せず、1年後逆流は消失していた。

7) 心内膜炎は治療に苦勞する疾患である。先天性心疾患、弁膜症、人工弁を用いた術後患者、心内膜炎の既往患者において、口腔内処置、内視鏡などによる粘膜処置時に予防投与が認められている。薬剤の選択は処置部位の常在菌叢によって異なるが、特に問題となるのはα溶連菌で、AMPCが適応と考える。

8) 新生児感染症の中で、膿漏眼はCredeの硝酸銀液点眼がルーチン化されていたが、クラミジアの増加にともない現在ではEMまたはTCの点眼が一般的となっている。遷延分娩、羊水混濁時、母体の感染症徴候があった場合新生児に対して抗生剤を投与することが一般的である。その際起炎菌の可能性を考慮し、CTXとABPCを選択する。

### 4. 外科領域

馬庭芳朗

和歌山県立医科大学第二外科

消化器外科手術の大部分を占める準無菌手術において、術後感染症の発症阻止を目的とした抗菌薬の有用

性は広く認められている。しかし、術後に使用する抗菌薬の投与方法と臨床評価法については、一定の基準はまだ定められていない。

今回、われわれは消化器外科領域における“術後感染予防”と称する抗菌化学療法の施行状況とその問題点を整理し、適切な臨床評価法を設定するために、1993年12月より本学会に設置された術後感染予防委員会の活動の一つとして、消化器外科手術として術後感染症の発症率が比較的高く、症例数も多い胃癌胃全摘症例と直腸癌症例を対象とし、指定抗菌薬を用いた術後感染予防に関する全国的調査を行った。

結果、胃癌胃全摘131例中44例(33.5%)、直腸癌115例中25例(21.7%)が感染症発症または疑いにて指定抗菌薬を中止・変更された。その理由となった所見について、科学的根拠の有無を明らかにするため、術後感染症の新しい解析法を考察した。①疾患および手術対象宿主条件から、colon preparationの方法などの術前情報、②発生要因となる手術術式に関する術中情報、③使用する術後抗菌薬の種類と投与方法、④熱型や血液検査値の時系列変化に関する術後情報に分けて詳細に検討する必要があることが再確認された。さらに、術後感染情報の新しい評価法として、ファジイ推論を用いた術後感染症早期診断システムの構築を試みたので報告した。

## 5. 泌尿器科領域

津川昌也

岡山大学医学部泌尿器科学教室

泌尿器科の日常臨床の場では、必ずしも無菌的とは言えない経尿道的検査、手術が多く、その後には有熱性尿路感染症を含む広義の院内感染症を経験することがある。従来より、検査後には数日間の経口抗菌剤、術後には注射用抗菌剤とそれに引き続く経口抗菌剤による予防投与が行われてきた。

本シンポジウムでも取上げられたように最近、臨床各科領域において抗菌剤予防投与のありかたが検討されている。当教室でも抗菌剤予防投与の再検討を行い、検査後の予防投与はその抗菌力ならびに post-antibiotic effect に期待し、Aminoglycosides (以下、AGs)、ニューキノロン系抗菌剤を中心とした短期間の投与に切り換えた。また、術後の予防投与に関しては、代表的泌尿器科手術である経尿道的前立腺摘除術(以下、TURP)に関して抗菌剤予防投与のありかたについて検討を加えた。

検査に関しては、平成5年4月から平成7年3月までの期間に当科外来で尿道膀胱鏡検査(以下、Cysto.)、逆行性尿道膀胱造影(以下、UCG)が行われた患者を

対象とし、retrospectiveな検討を行った。Cysto.は200名(男性106名、女性94名)に、また、UCGは373名の男性患者に施行されていた。検査時すでに膀胱炎などの尿路感染症(以下、UTI)があり、検査直後から抗菌性化学療法が行われた症例を除いて、抗菌剤予防投与の効果が評価し得た症例はそれぞれ180名、366名であった。両検査群とも約75%の症例にAGsが単回投与されており、抗菌剤が投与されていなかった症例はそれぞれ8.3%、18.6%あった。また、Cysto., UCG(非投与群のみでの検討を含む)ともに検査前後の膿尿の出現率には有意差を認めず、検査後発熱性感染症を認めた症例はなかった。

以上より、我々の教室で行っている検査後の予防投与は十分な効果をあげていると言える。一方、非投与群でも有熱性感染症を起こした症例がないことを考慮すると、AGsの単回投与を中心とした予防投与の適応とその選択を再考する必要があると思われた。

TURPは準無菌手術であり、術前UTIのある症例などでは術後の重症感染症の発症頻度が高いと報告されている。また、術後の膿尿は必ずしもUTIの存在を意味するものではなく、抗菌剤投与のいかに関わらず、膿尿の正常化には3カ月程度を要する。また、術後細菌尿は高頻度に認められるが、自然消失する場合も多い。一方、我が国の多くの施設ではTURP術後感染予防として、3日間以上の注射用抗菌剤とそれに引き続く3~4週間の経口抗菌剤による予防投与が行われているのが現状であるが、長期の予防投与は不要とする報告も散見される。しかし、今なお一定の見解は得られていない。そこで、TURP術後感染予防に関する新たなプロトロールを作成して検討した。術前の膿尿、細菌尿の有無により“炎症なし(尿中WBC<5/hpfかつ尿中細菌<10<sup>4</sup>CFU/ml)”群と“炎症あり(尿中WBC≥5/hpfあるいは尿中細菌≥10<sup>4</sup>CFU/ml)”群の2群に分け、さらに、それぞれの群で二つの投与期間を設定した。なお、この検討では原則として、指定抗菌剤終了後は抗菌剤予防投与を行わず、膿尿、細菌尿が消失するまで経過観察する事とした。検討項目は術後の体温と術後抗菌剤終了後、留置カテーテル抜去後、2, 4, 8週目の検尿、尿培養とした。

術後感染の指標としてFebrile Morbidity, Fever Indexを検討したところ、いずれの群間にも有意差は認めなかった。術後の膿尿、細菌尿の陽性率も、いずれの群間にも特筆すべき差は認めなかった。また、いずれの群でも膿尿、細菌尿の消失までに平均約60日を要していた。指定抗菌剤終了後の観察期間中にいずれの群もなんらかの理由で抗菌剤が30~40%の症例に使用されていた。投与理由の約50%が術後のUCGなどの経尿道的操作に対する予防投与であったが、腎盂腎炎、精巣上体炎などによる38℃以上の発熱を伴う有熱性感

染症症例も各群に3.4~12.5%の頻度で認められた。しかし、いずれの群間にも統計学的有意差は認められなかった。

したがって、TURP後の術後感染予防としては、今回検討した短期間投与、すなわち術前“炎症なし”の症例では第I世代のセフェム薬の術当日のみの投与、術前“炎症あり”の症例では第I世代、あるいは第II世代のセフェム薬の2日間投与で充分であろうと考えられる。

以上の検討結果より、経尿道的検査、ないし経尿道的な手術後の抗菌剤予防投与については、従来の方法に比べて大幅な変更が可能と考えられるが、今後、非投与を含めてさらに検討を要する課題であると考えられる。

## 6. 産婦人科領域

保田仁介

京都府立医科大学産婦人科

産婦人科領域の抗菌剤予防投与の対象のおもなものは婦人科における骨盤内手術、および産科での帝王切開術などである。

これらの手術は腹腔の解放や破水後の時間経過を伴うなど、その特殊な条件から準無菌手術あるいは準汚染手術にあたるものである。

そしてこれら術後に起こる、予防すべき感染症としては腹腔解放に伴う上行感染による骨盤腹膜炎や骨盤死腔炎、産科領域では子宮内感染がある。特に産褥子宮内感染は最近の周産期医療の進歩により破水から分娩までの期間が周単位で長くなることも多く、その後の術後感染症では産褥熱に当たるような重症の感染症も希ではない。

一方これら婦人科と産科の術後感染症の分離菌には傾向があり、婦人科骨盤内感染症ではグラム陽性菌は過半数を占める腸球菌を中心として約40%であり、グラム陰性菌は約半数の大腸菌を中心とし多くの種類の腸内細菌が検出されて約40%、そして2/3がグラム陰性菌である嫌気性菌が20%という構成になっている。MRSAが検出されることは比較的少なく、MRSAによる術後骨盤内感染症を最近は経験していない。

一方産科での子宮内感染ではブドウ球菌、腸球菌それぞれ15%を含むグラム陽性菌が40%、グラム陰性菌30%、そしてグラム陽性菌が2/3を占める嫌気性菌が30%という構成になっている。

このように婦人科領域では腸内細菌や嫌気性のグラム陰性菌が、産科領域では好気性菌、嫌気性菌でグラム陽性菌が多いという起炎菌の傾向から予防薬剤を選択し、注射剤を使用している。

また投与期間は術後感染症の発症とFever Indexなどとの検討から術後4日目に効果を判定し、この時点で予防投与を終了としており、これは、婦人科、産科とも同様である。

以上のような予防投与の現状をふまえて、今後の問題点を報告した。

## シンポジウム(Ⅲ)：癌化学療法の新戦略

司会のことば

大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

谷村 弘

和歌山県立医科大学第二外科

本学会でも、癌化学療法が何度かシンポジウムに取り上げられたが、かつては制癌剤という言葉であったように、とても根治性を得ることはできなかった。しかし、最近、癌化学療法が期待できるものが明らかになり、Multidrug resistant (MDR) や Multidrug resistant (MDR)-associated protein (MRP) とその inhibitor などの制癌剤の薬剤耐性の克服を含めて、biomodulators の併用など、癌化学療法における新戦略としての工夫とその効果について、現時点での確認をしておくのもよいと考えた。

今回は、まず、癌化学療法が最も奏功し、intensive chemotherapy ができる進行性精巣腫瘍と卵巣腫瘍を取り上げ、末梢血中に出現する幹細胞を用いる骨髓移植も含めて、その治療への挑戦を紹介して頂いた。つぎに interferon  $\beta$  などサイトカインが関与し得る悪性黒色腫については免疫化学療法の実験的・臨床的研究について紹介された。

また、癌化学療法がある程度期待できるものとして、胃癌、大腸癌、乳癌を取り上げた。特に胃癌で頻用されてきた adriamycin などのアンスラサイクリン系抗癌剤の耐性機構について、p-glycoprotein の発現と、それを克服するために臨床応用可能な Tamoxifen を用いた試みも紹介された。さらに、大腸癌肝転移に対しては、IL-2、5-FU、MMC の併用肝動注療法による臨床効果や、IL-2 およびキラー細胞を中心とした免疫療法をうまく併用することで、進行・再発乳癌に対する局所免疫化学療法による臨床効果について報告された。

いずれも、大量の抗癌剤を理論的背景なしに投与するのではなく、基礎実験の結果のもとに臨床応用している研究であり、明日からの癌化学療法の新戦略となり得るかについて、大いに議論を行った。

## 1. 進行性精巣腫瘍に対する化学療法

黒田昌男

大阪府立成人病センター泌尿器科

現況：1970年代までは、転移を有する進行性精巣腫瘍の予後はきわめて不良で、2年以上生存する症例はほとんど認められなかった。主な治療法である化学療法においても、その奏効率は高いものの、生存率の向上には結びつかなかった。しかし、1970年代後半にシスプラチンが導入されてから、進行性精巣腫瘍の治療成績は著しく向上した。転移巣の小さい症例の90%以上が治癒し、大きい広範な転移を有する症例の約60%に長期生存がもたらされるようになった。いまや、進行性精巣腫瘍は治癒させなければならない悪性腫瘍となっている。

治療成績：1979年以降治療した167例の精巣腫瘍(胚細胞性)のうち、病期Ⅱ、Ⅲの進行性精巣腫瘍は72例(43%)で、このうちの66例に化学療法を行った。レジメンは、PVB(シスプラチン、プンプラスチン、プレオマイシン)およびPEB(シスプラチン、エトポシド、プレオマイシン)がほとんどで、34例(52%)がCRとなり、CRのうちの94%は、現在NED(痛なし生存)である。PRは31例(47%)であり、二次化学療法や集学的治療により、PRのうちの77%が現在NEDである。66例全体で57例(86%)がNEDで、5年生存率は85%であった。CRを得られなかった症例やCR後に再発した症例27例に対して、二次化学療法を施行した。二次化学療法のレジメンは、一次化学療法と同様にCDDPを中心としたもので、27例中8例(30%)にCRが得られ、19例(70%)は現在NEDで、8例は腫瘍死した。

今後の問題点：大きい転移巣を有する症例やCRとなったのちに再発した症例は、難治性精巣腫瘍に分類され、化学療法のみでは治癒させ得ないことが多い。これらの症例には放射線治療や外科的治療を含めた集学的治療が行われるが、その治療の中心はやはり化学療法である。新しい薬剤および新しいレジメンを開発することにより、治療成績をさらに向上させることが可能となろう。

## 2. 難治性卵巣腫瘍への挑戦

—化学療法の問題点—

西田 敬

久留米大学産婦人科

卵巣癌は初期より腹腔内、とくに大網や横隔膜表面に進展する傾向があり、手術のみで根治はむしろ僥倖

である。残存腫瘍を撲滅するための術後療法が要求されるが、照射領域に限界がある放射線療法より化学療法の効果が期待されている。癌化学療法の成功のためには heterogenous な腫瘍塊の中に既に存在する薬剤抵抗細胞と、治療中に獲得される抵抗性に対する対策が key point である。卵巣癌における薬物療法の有用性を評価するために、1985～1992年の期間に同一レジメンで治療した63例につき初回手術時の残存腫瘍のサイズから顕微鏡レベル(O群)と可視レベル(SO群)の2群にわけて長期予後を検討した。薬剤は cisplatin, epirubicin, ifosfamide を用い、原則として5コース終了後に再開腹して残存病変の状態を外科的に評価した(SLO)。O群の9年予後は97.5%であり、微小残存腫瘍に対する薬剤効果が示された。SO群のうち測定可能な病変を有する14例に対してもCR, PR, PCRを含む高い奏効性が得られたが、SLO陰性例においても薬剤効果は永続せず、長期生存は得られなかった。腫瘍ボリュームと薬剤抵抗性出現の関係が再認識され、治療戦略の抜本的見直しが必要と考えられた。感受性試験が必ずしも臨床効果と直結しない現在、サイトカインの応用下にプラチナ製剤の dose intensity の強化や、腹膜播種に対する腹腔リザーバーによる腹腔内投与、さらには PLGA microsphere を用いた drug delivery system の改善を試みているが、いずれも pilot study の結果では有効性が期待できる。さらには、ゴナドトロピンの標的臓器である卵巣から発生する腫瘍に対して性腺刺激ホルモン放出因子アゴニスト(GnRH-A)の apoptotic effects が観察され、本剤を用いた生物学的治療の可能性についても言及した。

## 3. 悪性黒色腫に対する免疫化学療法

荒川謙三

岡山大学皮膚科

悪性黒色腫は、各種悪性腫瘍の中でも転移をきたし易く、難治な疾患である。更に、この疾患は全国的に増加していると言われている。今回は、当科における最近20年間の統計的考察を簡単に行い、最近の治療について述べてみたい。

### 1. 当科における悪性黒色腫の統計的検討

この20年間に悪性黒色腫の患者は89名であり、年間平均4～5名の患者が見られているが、この5年間では38名であり、7.6名とやや多い傾向が見られている。タイプとしては acral lentiginous melanoma が42.1%を占め、日本全国の統計とほぼ同様である。stage では、すでに真皮深層まで浸油、または所属リンパ節への転移が見られる stage Ⅲが35例(39.3%)を占め、次いで stage I が27例(30.3%)を占めていた。

また、stage IIIは1976年からの5年間の症例は全例死亡されたが(4/4例)、1986年以降10年間の死亡例は減少している(4/21例)。

## 2. 当科における治療方針

① stage I: 手術療法のみで大半は十分である。② stage II: 3~5 cm 離し摘出し、DTIC+ACNU+VCR (DAV) および IFN- $\beta$  を3~5クール行っている。ただし、潰瘍、または出血を伴うような検査をしばしば行っていた症例については予防的リンパ節郭清を行う。③ stage III: ①原発巣のみの場合; 5 cm 以上離し摘出し、予防的リンパ節郭清、DAV+IFN- $\beta$ 、5クール以上を施行、②所属リンパ節転移を有する場合; 摘出、リンパ節郭清、DAV+IFN- $\beta$  5クールと/または CDDP+DTIC+VDS (CDV) 5クール。④ stage IV: 可能なら初発病変の摘出または IFN- $\beta$  局注を行い、CDV、最近では CDDP+BCNU+DTIC+Tamoxifen (PBT-T) の変法(BCNUをACNUに変更)を行う。

基本的にはこのようになっているが、予後を高めるためには stage II以上、特に stage IIIの治療を集学的に行うことが重要である。

## 3. 悪性黒色腫の免疫・化学療法

免疫療法、最近では BRM として使われている IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  はいずれも皮膚転移巣に有用性が認められているが、現在 IFN- $\beta$  のみが認可されている。IFN 単独で使用することは少なく、DAV との組み合わせにおいて 20~30% の有用率が見られている。

次に、DAV を5クール以上行ったが再発した症例や、当初から advance な症例に対し、CDV 療法を行っている。CDDP は抗癌剤としての抗腫瘍作用のみでなく免疫的にも、また他薬剤との相互作用においてもおもしろい作用を示し、biochemical modulation の考えのもと、消化器癌などにも、modulator としてよく使用されている。当科でも再発例に CDV を行い転移巣は消失し、3年6カ月再発を見ない症例がある。

Tamoxifen を使用するレジメンは、1984年に初めて報告された。当初 estrogen receptor の関連で使用されたようであるが、最近の報告では estrogen receptor を持たない疾患での有用性が報告されるようになり、また同じレジメンで tamoxifen を加えるか否かで有用率が検討され、明らかな差が認められている。Tamoxifen が CDDP の modulator として作用している可能性が高い。40~55% と高い有効率であり、当科においても現在その変法を2例行い PR 1例、NC 1例である。

その他、IL-2 が最近見直されている。IL-2 は単独では、血管肉腫以外抗腫瘍効果を示さない。そこで、末梢リンパ球と IL-2 とを培養することにより得られた LAK 細胞を利用する養子免疫療法が行われるようになったが、副作用も強い、また、IL-2 が DTIC の効果を

高めるとの報告や、IFN- $\alpha$  と IL-2 の併用の報告も見られるようになっており、注目される。

## 4. まとめ

実際に IFN が使用されるようになりまだ10年程しかたっていない。しかし、各種抗癌剤との併用、biochemical modulation の考え方、tamoxifen などのホルモン療法との併用など、新しい治療法が見えてきており、手術療法と合わせた集学的治療によって、悪性黒色腫の予後を高められることが期待される。

## 4. 胃癌における p-glycoprotein の発現と Tamoxifen による増強効果

堀田 司

和歌山県立医科大学第2外科

癌の化学療法の効果を規定する因子の一つに抗癌剤耐性があり、消化器癌に対して頻用される Adriamycin (ADM) の耐性には、多剤耐性遺伝子 (mdr 1 gene) により code される P-glycoprotein (Pgp) が関与している。今回、副作用が少なく臨床応用の可能な耐性克服薬剤として Tamoxifen (TAM) を選択し、基礎的検討を行うとともに臨床応用を行った。さらに TAM の効果を増強する薬剤として Cepharranthin (CEP) の併用効果についても検討した。

基礎的検討として、7種のヒト株化腫瘍細胞と96例の新鮮分離腫瘍細胞を対象に TAM と CEP による ADM の感受性増強効果およびその機序を検討した。

1) 株化腫瘍細胞において Northern blotting による mdr 1 mRNA 発現と flow cytometry による P 糖蛋白発現は相関した。

2) SDI 法による抗癌剤感受性試験による ADM の感受性は、P 糖蛋白発現と負の相関を示した ( $p < 0.01$ )。

3) SD 活性抑制率 70%未満を ADM 低感受性細胞と定義すると、胃癌低感受性細胞において TAM と CEP による増強効果が認められ ( $p < 0.01$ )、その増強効果は P 糖蛋白発現と正の相関を示した ( $p < 0.01$ )。

4) Flow cytometry による細胞内 ADM 濃度変化は、P 糖蛋白高発現腫瘍細胞である HEL において、ADM 単剤培養に比べ TAM 併用培養の方が、さらに TAM と CEP の両剤併用混合培養の方が高濃度を保った。

5) ADM の感受性増強効果および細胞内 ADM 貯留効果は TAM, CEP それぞれ ADM と単剤併用するよりも、両剤併用によりさらに強い P 糖蛋白の機能抑制が観察された。

以上の基礎的検討をもとに胃癌肝転移、進行胆嚢癌および十二指腸癌に ADM 投与に TAM と CEP を併用

投与する化学療法を施行し、肝転移例では中心壊死が認められ、また胆嚢癌および十二指腸癌では原発巣とともに大動脈周囲リンパ節転移の縮小が認められ、臨床的にも有効性が証明された。

## 5. 大腸癌肝転移に対する IL-2, 5-FU, MMC 併用肝動注療法

奥野清隆・安富正幸

近畿大学第1外科

目的：肝臓は本来、脾臓とともに網内系を構成する免疫担当臓器であり、胸腺外T細胞分化の主要臓器でもある。われわれは大腸癌肝転移に対し、T細胞の分化、増殖因子である Interleukin-2 (IL-2) を主体にした免疫化学肝動注療法を施行して良好な結果を得てきたので、これまでの成績と作用機序に関する知見を報告した。

方法：(1) 臨床試験：MMC 4 mg/週, 5-FU 250 mg/日 (MF) と IL-270 万単位/日を併用する IL-2・MF 肝動注を切除不能肝転移に対して施行した (pilot study)。さらにその後、多施設による randomized trial (phase II) を計画、実施した。(2) 動物実験：ラットに肝動注を行ない IL-2・MF 群, IL-2 群, MF 群, 生食群を作成してそれぞれの肝類洞内リンパ球を採取し、<sup>51</sup>Cr 遊離法による抗腫瘍活性の測定、FACS 法によるリンパ球亜分画の変動、肝油出比の測定などを行った。

結果：(1) 切除不能肝転移に対する IL-2・MF 肝動注の奏効率は 76% (25 例中 CR 6 例, PR 13 例)、平均生存期間は 24.4 カ月であり (pilot study)、多施設による randomized trial の結果は奏効率 75% (対照の MF 群は 40%) であった。(2) 動物実験の結果では IL-2 投与によって類洞内リンパ球の増殖とキラー活性の増強が認められ、肝臓全体の活性 (organ capacity) は著明に亢進することが判明した。化学療法剤の肝抽出率の測定では IL-2 併用で 5-FU 抽出比の上昇を認め、換言すれば 5-FU の肝組織への停留率が高まることがわかった。

考察：肝類洞には Pit cell を含めた多くのリンパ球と Kupffer cell が存在し、本来抗腫瘍活性が高い。さらに肝は胸腺外T細胞分化の主要臓器でもあり、ことに担癌状態で活性化されることが報告されている。ここに IL-2 を投与すると類洞内外でリンパ球の分裂、増殖が起こるとともにこれらの抗腫瘍活性も亢進することから免疫療法の合理性は支持されよう。さらに *in vitro* study の結果、免疫療法と化学療法の arm はそれぞれ独自で作用し、相補しうる可能性を示唆した。また IL-2 による血管内皮の透過性亢進のためか化学療法剤の

肝組織停留率が高まることも確認された。本法の高い奏効率はこれらの作用機序に基づいた結果と考えられる。

## 6. 進行・再発乳癌に対する局所免疫化学療法

菅 典道

京都大学第1内科

進行・再発乳癌に対する全身的大量化学療法がさかんに追求されているが、その延命効果はなお明らかでない。一方我々は肝をはじめとする致死的な転移巣に対する局所的免疫化学療法 (基礎実験に基づく OK-432—化学療法剤—培養キラー T 細胞の連続治療) を 11 年来試みてきたので、特に乳癌肝転移例および Stage IV 症例の治療成績を報告する。

患者および方法：原発巣—鎖骨下または内胸動脈、肝—肝動脈、肺—静脈、の各投与ルートにて OK-432 (1-5 KE, 2-3 回)、化学療法剤 (ADR 20 mg/body, CPA 200-300 mg/body, 5-FU 500-2,500 mg/body) 培養自己リンパ球を順次投与し、1 コース 2 週、計 3 コースの治療を基準とする。培養リンパ球は既報のとおりに、超音波破碎自己腫瘍抗原および TCGF (ヒト脾細胞 PHA 刺激培養上清) を添加し 9-11 日間培養したもの。治療対象は切除困難な T 4 局所進行病巣、肝転移、一部の (抗原の得られる) 肺転移、癌性胸水のいずれかの病巣を有し、同意の得られた全例とし、特に症例の選択は行なわなかった。評価は WHO の効果判定基準により各病巣別に行なった。

結果：肝転移 56 例に対する成績は、転移が肝に初発した 36 例にて奏効率 63% (CR 率 31%) 他部位転移に続発した肝転移 20 例にて奏効率 58% (CR 率 21%) といずれも良好な成績で、肝転移後の 50% 生存期間 (MST) は各 21 カ月および 15 カ月にて本治療非施行例の MST 初発肝転移 6 カ月および続発肝転移 4 カ月のそれぞれの 3 倍以上延長した。また肝転移後 5 年以上生存した例が本治療例に 4 例得られた。本免疫化学療法開始の前治療として大量の化学療法使用があると成績は低下する傾向があるため、前治療のない Stage IV 症例でみると肝転移例 10 例は 100% 奏効し、MST は 27 カ月であり、肺転移例 (n=8)、T 4 原発巣 (n=13)、胸膜転移 (n=1) の奏効率 (および MST) はそれぞれ 75% (62 カ月)、69% (56 カ月)、100% (108 カ月生存中) であった。本免疫化学療法は治療局所の奏効に伴い骨転移等の非治療病巣の軽快が高頻度に観察され、予後不良の乳癌内蔵転移の初治療としての有用性が示唆される。



## 7. 特別発言：癌薬物療法の新しい標的と臨床試験について

田口 鐵男

大阪大学名誉教授・がん薬物療法研究会代表

癌薬物療法の有用性を決定する最も重要な要素は抗腫瘍効果の高い、すぐれた薬剤の存在である。いくつかの悪性腫瘍では化学療法による延命効果が確認され、場合によっては治癒も期待できるようになったが、これはシスプラチンやアドリヤマイシンなど単独でも高い抗腫瘍効果を示す抗癌剤が開発され、それらを key drug とする併用療法が進歩したからである。逆にいえば key drug となる抗癌剤がない腫瘍においては、化学療法の有用性は認められていない。また標準的治療といってもその効果は依然限られたものであり、今後化学療法が癌の治癒を得る手段として確立するためには、より抗腫瘍効果の高い新しい抗癌剤の開発が必須である。

しかし実際にはこの 10 年以上の間、新たに key drug となりうる抗癌剤はほとんど開発されていない。依然としてアナログの開発がさかんである。新しい抗癌剤が必要とは云っても、どのようにしてこの行詰りを breakthrough するか容易なことではない。

癌細胞の生物学的特性に関する研究が進み、既存の抗癌剤の作用機序との関連も次第に明らかになって、抗癌剤開発への応用が試みられるようになった。これまでは先づ抗癌剤が開発、使用開始されてから、その標的や作用機序が解明されてきた。今度は逆に標的を先に想定し、想定された標的に向けて抗癌剤を開発したり化学療法を組み立てたりすることになりつつある。

癌薬物療法の新しい標的として今後特に期待されているものは以下に示す通りである。

1. DNA 代謝の制御物質
2. Cell cycle に作用する物質
3. 薬剤耐性に関与する物質
4. 浸透・転移に関する物質
5. 腫瘍血管新生に関与する物質
6. 腫瘍遺伝子産物
7. シグナル伝達機構の制御物質
8. Apoptosis 関連物質
9. 接着分子など癌細胞の相互作用や癌細胞と正常細胞の関係に関連する物質

具体的には①細胞膜およびその構成成分としての P-糖蛋白や接着因子（カドヘリンなど）、②成長因子およびレセプターすなわち、EGF, TGF, PDGF, IGF-1 など、③シグナル伝達物質としての G 蛋白、プロテインキナーゼ C、④ミトコンドリア、⑤微小管、⑥トポイソメラーゼや Telomerase、⑦ antisense, oligonu-

cleotides, 腫瘍抑制遺伝子産物、⑧細胞回転関連遺伝子および蛋白、などがあげられる。

癌治療法の評価は容易ではない。最終的には治癒させるかどうかということであるが、現段階では到底困難な話しである。しかし、臨床試験において評価項目（エンドポイント）をはっきり設定して評価する必要がある。すなわち、抗腫瘍効果、有効期間、再発率、生存効果、QOL が考えられる。

これらのエンドポイントを設定の上、科学的・医学的に実証される必要がある。しかし、臨床試験においては、しばしば倫理的にも患者が受け難いものがある。そこでは患者と医師の絶対信頼関係がもっとも重要な要因となる。

癌化学療法は未だ実験的・研究的な段階にある治療法である。一方、臨床研究なくしては医療の向上はありえない。この辺を医師ははっきりと認識するとともに社会全般にも理解協力してもらえようように努力しないと、新しい医療開発の芽は枯れてしまうことになりかねない。

### ワークショップ（I）：耐性グラム陽性球菌の基礎と臨床

司会のことば

永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

西野武志

京都薬科大学微生物学

今日まで、細菌感染症に対応して数多くの抗菌剤が開発され臨床応用される時代となった。一方、医療の進歩に伴う免疫力の低下した患者群も増加しており、かかる患者での繰り返し感染や難治化が抗菌化学療法上の大きな問題となっている。特に最近ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が院内感染のみならず、社会問題としても取り上げられる時代を迎えている。また、これまで常に呼吸器、耳鼻咽喉科領域感染症の代表的起炎菌であった肺炎球菌のペニシリンをはじめとする多剤耐性化の問題は、臨床の現場で今まさに大きな治療上の障害となりつつある。またピリダンス型連鎖球菌のペニシリン耐性化も今後わが国においても問題となる可能性がある。セフェム剤が開発の主流を占めてきた今日までの抗菌剤の歴史に照らしつつ、これまで臨床の場に踏み込んだ討論が十分になされているとは言い難い「耐性グラム陽性球菌感染症」の問題を、臨床と基礎の側から取り上げてみた。呼吸器を中心とする内科領域感染症については長崎大学熱研内科の力富直人先生、小児感染症に長年取り組んでおられ

る久留米大学小児科から阪田保隆先生、耳鼻咽喉科領域感染症では名古屋市立大耳鼻咽喉科の鈴木賢二先生の3名の先生方によって、それぞれの臨床の現場でいかなる耐性陽性球菌が治療上の問題となっているのか、あるいは今後問題となることが予想され得るのかを論じていただいた。また、基礎を代表して大日本製薬の山岸純一先生（元京都薬科大学微生物学）からは、耐性化のメカニズム等からみて耐性化防止に向けた基礎側からの提案をいただいた。

## 1. 耐性グラム陽性球菌の基礎と臨床 —内科領域

力富直人

長崎大学熱帯医学研究所内科

内科領域で問題となる耐性グラム陽性球菌感染症は黄色ぶどう球菌、肺炎球菌、緑連菌、腸球菌であるが今回は現在急速に社会に広がりつつあるペニシリン耐性肺炎球菌とメチシリン耐性黄色ぶどう球菌感染症についてのべる。

世界的には耐性肺炎球菌は1960年代後半に軽度耐性菌（PCGのMIC 0.1~1.0 µg/ml）が見つかって、その後1970年代に高度耐性菌（PCGのMIC 0.2 < µg/ml）による重篤な感染症を惹起して問題となってきた。我が国におけるペニシリン耐性肺炎球菌は1970年代の後半にすでに報告がみられたが、頻度および耐性の程度は当時著明ではなく現在ほど注目を集めなかった。当教室と関連病院から収集した1970年代後半から1994年までの肺炎球菌の感受性をみると、1975~1980年には4.3%であったペニシリン耐性肺炎球菌は1981~1985年には8.2%、1986~1990年には13.4%、そして1991~1994年には37.6%（高度耐性10.9%）と顕著なペニシリン耐性肺炎球菌の増加は1980年代後半におこり1991年以降の集計では世界の中でも最も高い地域に属する。しかもペニシリン耐性菌の交叉耐性をみると他のβ-ラクタム剤（静注用の第2世代セフェムのセフォチアムや第3世代セフェムであるセフトリアキソン、セフォタキシムやイミペネム）のいずれかに71%が耐性、テトラサイクリンに66%が耐性、マクロライドであるエリスロマイシンに42%と高頻度に交叉耐性を示す多剤耐性菌である。ペニシリン耐性肺炎球菌獲得のリスクファクターとして年齢、入院期間、抗生物質の前使用（期間）、耐性菌保有患者との接触などに影響をうけるといわれるが、我々の最近の研究によれば慢性肺疾患患者や分離前1カ月の抗生物質使用がペニシリン耐性菌の分離に関与することが判明した。ただし入院・外来患者による分離頻度には差がなく本菌はMRSAと異なり compromised host におこる院内

感染菌としての特長はなく、すでに社会に広く浸透している。デンマーク型抗莖膜抗体を用いて分類した1991~1994年の肺炎球菌はペニシリン感受性菌が幅広い型に分布するのに対し、耐性菌は19型、23型、4型、3型などへの集中がみられ、特に19、23型は日本全国或いは世界的に流行している型と一致していた。一方耐性肺炎球菌による呼吸器感染症の治療を我々が収集した例で解析するとペニシリン系薬、セフェム薬、ニューキノロン薬による治療がなされた中で臍胸をペニシリン静注剤で治療した1例と、下気道感染症をニューキノロンで治療した1例で効果が見られなかったが、カルバペネム系薬剤やセフェム系薬剤への変更により治癒した。

諸家の報告でもペニシリン（或いはその他の薬剤への耐性をも示す多剤耐性菌）による重症肺炎や敗血症、髄膜炎の治療失敗の為の死亡例も報告があり今後肺炎球菌感染症の治療には感受性成績に基づき化学療法が必要である。

メチシリン耐性黄色ぶどう球菌（MRSA）は compromised host に発症する院内感染菌としての側面をもつ。松本らの全国調査では、MRSAの頻度は1980年代前半では34%、後半で43%、1990年代にはいると52%と増加がみられた。MRSAは報告初期から老人病院における基礎疾患保有患者で注目されていたが、当科関連老人病院での10年にわたる研究によれば、多剤耐性MRSAの増加は頻回におこるグラム陰性桿菌感染症に対する治療として用いた第2、3世代セフェム剤や黄色ぶどう球菌感染症に対するミノサイクリンの多用が誘因のひとつと思われた。そこでミノサイクリンの使用制限を1987年から開始したところ、1992年になってやっとミノサイクリンへの感受性が回復してきた。しかもミノサイクリンの使用量に連動した耐性化の動きと平行して、コアグララーゼ型別もII型からVII型へと変化し、最近の感受性回復のきざしと一致して再度II型が増加している。

しかしセフェム剤の使用制限を1992年から開始して現在3年目になるがいまだ感受性回復のきざしはみられない。今後とも使用制限をつづけながら感受性の推移を観察する予定である。院内感染対策には化学療法剤の使用制限のみでは不十分で、医療従事者の清潔操作、環境対策、患者基礎疾患改善などの総合的対策により院内感染は顕著に減少しつつある。

## 2. 小児科領域感染症

阪田保隆

久留米大学小児科

ペニシリン耐性肺炎球菌の分離増加が世界的に拡が

り、VCM 耐性の Enterococci が報告され、グラム陽性球菌の薬剤耐性化が治療の問題となっている。小児科領域（当科）におけるグラム陽性球菌分離株の薬剤感受性を中心に、その選択薬剤を検討する。

### 1. 敗血症におけるグラム陽性球菌

最近 10 年間（1985 年 1 月～94 年 12 月）の当科における敗血症の起炎菌（195 株）のうち、グラム陽性菌（113 株）が陰性菌（74 株）より多く分離された。基礎疾患を有するのは 147 例（91.3 %）で、約半数が血液悪性疾患児で、特に最近 5～6 年間の Viridans Streptococci の分離増加が目立った。MRSA, Enterococci による敗血症の予後は基礎疾患も関連して、不良であった。

### 2. ペニシリン耐性肺炎球菌

肺炎球菌は、基礎疾患を有さない一般小児における、化膿性髄膜炎を含む小児期の重症細菌感染症の主要起炎菌であり、そのペニシリン耐性株は分離増加傾向にある。特に髄膜炎では、その治療に苦慮することがある。当科においても、1985 年より耐性株（ $0.1 \mu\text{g/ml} \leq \text{MIC}$ ）が分離され、最近分離株（221 株）の約半数（116 株、52.4 %）に認められた。

また当地区において耐性菌による 5 例の髄膜炎を経験し、化膿性髄膜炎の初期治療薬剤の見直し、および耐性菌の早期同定が急務である。

### 3. 分離グラム陽性球菌の薬剤感受性

敗血症患児より分離の Viridans Streptococci（32 株）の  $\text{MIC}_{90}$  では、CFLP, IPM, VCM が良好で（ $3.13 \mu\text{g/ml}$ ）、FMOX, CAZ は各々  $25, 50 \mu\text{g/ml}$  であった。顆粒球減少を伴う免疫低下時の初期治療薬選択の場合、CAZ に低感受性の Viridans Streptococci を考慮しなければならない。肺炎球菌 229 株の  $\text{MIC}_{90}$ （ $\mu\text{g/ml}$ ）では、PCG 1.56, ABPC 3.13, CTX, CTRX, VCM 0.78 で、カルバペネム（IPM 0.20, PAPM 0.39, MEPM 0.05, BIPM 0.20）は良好であった。化膿性髄膜炎の初期投与薬剤として、CTX+VCM あるいはカルバペネム系が考慮された。

## 3. 耳鼻咽喉科領域における耐性グラム陽性球菌

鈴木賢二・馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科科学教室

耳鼻咽喉科領域の器官の多くは生体が外界と接する最前線にあり、感染症の好発部位となっている。我々耳鼻咽喉科医は日々の臨床において、中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎を始めとして多くの感染症に遭遇しており、これら耳鼻咽喉科領域細菌感染症の多くは至適抗菌剤投与により治療してゆくのであるが、なかには治療に

抵抗性のいわゆる耐性菌による感染症も存在する。我々の領域で問題となる耐性グラム陽性球菌といえば Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) と PCG-insensitive *Streptococcus pneumoniae* (PISP) あるいは PCG-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) であろう。

MRSA は、わが国では 1980 年代に入り院内感染症の起炎菌として問題となってきており、毒力は多少弱くなっている言えども強毒菌であり、多くの抗菌剤に交叉耐性を持ち、耐性化が年々強まっており、高度医療を行う大病院ほど分離頻度が高い傾向にあると言われている。

PISP は 1965 年に初めて米国で報告され、1977 年には PRSP による髄膜炎での死亡例が南アフリカより報告された。その後も *S. pneumoniae* の耐性化はペニシリン、セフェムそして多剤耐性へと進んでいるが、本菌は市中感染症の起炎菌と考えられ、今後の動向が懸念されている。

今回、耳鼻咽喉科における耐性グラム陽性球菌の動向につき以下の検討を行い報告した。

1. 当科における最近 1 年間の外来・入院別の MRSA, PISP (含 PRSP) の検出率の比較。

2. 中耳炎・副鼻腔炎の起炎菌に関する全国サーベイランスにおける MRSA, PISP, PRSP の検出率の比較。

3. 関連施設における経口抗菌薬年度別使用量と MRSA および PISP (含 PRSP) の検出率の変遷につき検討。

1. 当院での最近 1 年間の検出率の検討では、*S. aureus* は外来では 70 株/288 株 = 24.3 %、入院では 36 株/102 株 = 35.3 % と外来より入院にやや検出率が高かったが、MRSA の割合は外来では 2.9 %、入院では 22.2 % と明らかに入院患者に多く、気管口等から多く検出された。*S. pneumoniae* は外来患者からのみ 8 株/288 株 = 2.8 % に検出され PISP の割合は 37.5 % であった。

2. 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランスでは *S. aureus* は中耳炎の 34 %、副鼻腔炎の 15 % に検出され MRSA (MIPIC;  $\text{MIC} \geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ ) は中耳炎で 15 %、副鼻腔炎で 12 % であった。これらは従来の報告（20 % 前後）と比較するとやや減少気味と言えよう。*S. pneumoniae* は中耳炎の 7 %、副鼻腔炎の 15.8 % に検出され、PISP (PCG;  $0.1 \mu\text{g/ml} \leq \text{MIC} \leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ ) の割合は中耳炎で 35 %、副鼻腔炎で 37 % であり、PRSP (PCG;  $\text{MIC} \geq 1.56 \mu\text{g/ml}$ ) の割合は中耳炎で 14 %、副鼻腔炎で 15 % であった。従来の報告では PISP+PRSP が約 30 % で近年増加の傾向にあると言えよう。中耳炎および副鼻腔炎それぞれより分離された *S. aureus* および *S. pneumoniae* に対して

MPIPC, CFDN, LVFX, CPFY は強い抗菌力を示したが, CCL, マクロライドには耐性株がみられた。

3. 某関連病院における 1990 年度から 1994 年度までの経口抗菌薬の使用量は大人・小児ともセフェム系・ペニシリン系は半減し, マクロライド系が倍増した。大人におけるニューキノロン系は減少し, 小児のペニシリン G は増加した。検出菌を検討すると, *S. aureus* の検出率はやや減少し, MRSA は減少していた。*S. pneumoniae* の検出率は横ばいであるが, PISP は増加していた。以上より, 耳鼻咽喉科領域においては, MRSA の検出率は近年やや減少しており, PISP のそれは近年かなり増加していると言えよう。また MRSA, PISP 感染症に対する治療方法であるが, 我々の領域からもこれらの菌は比較的高率に検出されるが, 患者の生命を脅かすほどの重篤な症例はこれまでのところ報告されておらず, 他科で行われるような強力な治療は不要と思われ, 特に PISP 感染症ではペニシリン剤の充分量にてしっかり治療することが肝要と言えよう。

#### 4. 基礎側から臨床に求めるもの

山岸純一

大日本製薬・創薬第 2 研究所

近年, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP), キノロン耐性ブドウ球菌等が, 臨床において大きな問題となっている。この様な耐性菌を克服するためには, 先ずその耐性機構を理解することが必要と思われる。ペニシリン・セフェム剤の耐性化は, MRSA の PBP 2' の獲得並びに PRSP のモザイク PBP 遺伝子の出現等に起因することが知られている。キノロン薬に関しては, 新しい標的分子 DNA topoisomerase IV (Topo IV) が見い出され, キノロン耐性機構の考え方に新しい進展が生じている。今回, 黄色ブドウ球菌のキノロン耐性機構を中心に今まで明らかになっている事実を報告し, 話題としたい。

黄色ブドウ球菌のキノロン耐性化機構は, キノロン排出ポンプ (norA 遺伝子産物) の発現亢進及び DNA gyrase 遺伝子 (gyrA, gyrB) の変異により生じることが知られている。

最近, 私共は, キノロン耐性を与える新しい遺伝子 grlA (Topo IV のサブユニット A をコードする遺伝子) をキノロン耐性 MRSA 株よりクローン化した。遺伝子解析の結果, grlA 遺伝子上の S 80 F 及び E 84 K 変異がキノロン耐性を惹起することが判明した。黄色ブドウ球菌のキノロン高度耐性獲得の過程は, 選択キノロン薬の種類により異なるが, 一般に, まず Topo IV 変異と NorA 発現変異が生じ, その後更に Gyrase 変異が起り, キノロン高度耐性を示すようになる場合が多

いと考えられる。

Topo IV 変異株及び NorA 発現変異生産株は, 疎水性キノロン薬に対し感受性を示すが, 親水性キノロン薬には耐性である。また, Gyrase 変異株のキノロン耐性度もキノロン薬の種類によりかなり異なる。このことは, 同系統のキノロン薬でもメカニズムにより耐性菌に有効な場合のあることを意味している。

以上, 黄色ブドウ球菌のキノロン耐性機構について述べてきたが, 他の菌種についてもほぼ同様の機構により耐性を獲得するものと推察される。耐性菌を克服する手段としては, 作用点の異なる新薬の開発が重要であるが, 臨床の場で耐性機構を考慮した上で適切な薬剤の選択を行うこともまた耐性菌抑制上重要であると考えられる。

#### ワークショップ (II) : 尿路性器感染症治療における新しい視点—臨床的治療とは—

##### 司会のことば

松本哲朗

九州大学泌尿器科

川原元司

鹿児島大学泌尿器科

抗菌薬の発達は, 感染症の治療効果を高め, 治療期間を短縮することに貢献してきた。尿路性器感染症においても Short course therapy, Once a day therapy, Single dose therapy 等の投与期間に関する検討がなされ, それらの有用性が既に報告されている。尿路性器感染症に対する抗菌化学療法の臨床効果は, 基礎疾患を有しない単純性感染症と基礎疾患を有する複雑性感染症に分けて評価されるが, 両者において治療薬剤, 治療期間, 治療判定法, Follow up 期間などに相違がある。さらに, 膀胱炎のような管腔臓器と腎・前立腺・精巣上体炎等の実質臓器を治療の対象とした場合においても, 治療期間, 治療判定, Follow up 期間は当然異なってくる。抗菌薬の薬効評価基準は統一的な評価法として広く用いられているが, 臨床的治療を明確に規定する基準は示されていない。適切な Follow up 期間を設定して, 尿路性器感染症の治療判定を如何に行なうべきかに関する統一した見解は示されていないようである。

本ワークショップでは, 尿路性器感染症のうち, 膀胱炎を岐阜大学・石原哲先生, 腎盂腎炎を九州大学・水之江義充先生, 前立腺炎を神戸大学・松井隆先生, 精巣上体炎を鹿児島大学・川原和也先生に分担して頂き, 動物実験モデルでの検討を含めて, 臨床的治療の判定方法, 各感染症の適切な治療期間, Follow up 期間

と方法等についてディスカッションして頂き、各感染症の治療期間、Follow up 期間、臨床的治療判定の基準に関する見解を示した。

## 1. 膀胱炎について

石原 哲

岐阜大学泌尿器科

膀胱炎においては、①急性単純性膀胱炎では化学療法によく反応することから治療についての議論が少なく、②複雑性膀胱炎では基礎疾患を除去しない限りは再発は防ぐことが困難で、化学療法が不十分であったとする再発の概念が乏しい。③腎の場合と異なり、感染による組織の障害が顕在化しないため、臓器障害の検討が少ない、といった問題がある。

細菌性膀胱炎の治療および再発の判定は、主として膿尿と細菌尿、場合によってはこれに自覚症状を加味して行われている。治療の判定に細菌尿の陰性化が必要条件であることは明らかであるが、何を以て治療とするかは議論のあるところである。尿所見の陰性化や自覚の症状の消失が最も一般的で妥当なものであるが、この他にも、病理組織学的修復の完成、一連の炎症反応の終結、望ましい細菌叢の回復、そして、再発しないこと、または再発率が低下する状態、といったものが考えられる。

今回、この中で、一連の炎症反応がどの様に推移するかを、主として急性単純性膀胱炎を対象として、尿中炎症反応物質を測定することにより検討した。測定した炎症反応物質は、prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、炎症性サイトカインとして interleukin (IL) 1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 である。なお、測定は、来院時の都度尿を用い、全て EIA のキットを用いて行った。

尿中 PGE<sub>2</sub> は、他の尿路感染症と比べ、急性単純性膀胱炎での高値例が多く、中でも起炎菌が *E. coli* の場合に突出していた。治療症例では多くの場合、膿尿・細菌尿の消失とともに尿中 PGE<sub>2</sub> は減少したが、膿尿・細菌尿が正常化した中で、2割ほどが減少しなかった。この中には排尿痛が遷延している症例があり、尿所見との乖離が認められた。

IL-1 $\beta$ 、IL-6 は、PGE<sub>2</sub> と異なり、尿路感染症の疾患別の差や菌種による傾向は明らかではなかった。急性単純性膀胱炎での IL-1 $\beta$ 、IL-6 は、標準偏差は大きいものの治療前に高値を示し、IL-1 $\beta$  はほとんどの治療例で治療とともに急速に低下した。IL-6 でも多くの症例で尿所見上の治療とともに減少したが、IL-1 $\beta$  とくらべ低下は遅れ、数週間の追跡でも正常範囲まで減少しない症例が少なくなかった。一方で、交代菌が出現した例で、GPC を中心に有意の菌数にかかわらず、

IL-1 $\beta$ 、6 が上昇しない例があり、細菌尿所見と IL の乖離が見られた。

IL-8 も尿路感染症の疾患別の差や菌種による傾向は明らかではなかったが、膿尿の程度とよく相関し、治療経過を追っても、膿尿の改善とよく一致して動き、再発例では再増加していた。

以上、各メデイエーターの特性をまとめると、尿中 PGE<sub>2</sub> は、膀胱炎の「急性症状」の定量的指標となりえる可能性があり、尿中 IL-1 $\beta$ 、6 は、急性、慢性を問わず、細菌に反応し炎症反応が開始したことを示すものと思われた。尿中 IL-8 は、chemokine の性質を反映して膿尿の程度とよく一致した。

①尿中 PGE<sub>2</sub> の結果からは、膿尿・細菌尿の消失だけでは治療と判断できない症例が存在すること。②尿中 IL-1 $\beta$ 、6 の結果からも、尿所見とは表裏に乖離があり、尿所見の改善にもかかわらず IL が数週間高い症例がある一方で、有意の菌数にもかかわらず IL が高い症例があり、細菌数のみから再感染と判断することは妥当ではないこと、などが示唆された。

膀胱炎の治療を、炎症関連反応物質から検討したが、急性単純性膀胱炎というクリアな病態ですら、炎症反応は複雑なネットワークの動きであり、膿尿・細菌尿のみから治療を決定することは困難と思われた。

## 2. 腎盂腎炎

水之江義充・原岡正志・持田 蔵

佐久本操・松本哲朗・熊澤淨一

九州大学泌尿器科

腎盂腎炎は、非特異性細菌感染による腎盂腎杯系および腎実質の炎症をいい、多くは細菌の上行性感染により発症する。治療は、ペニシリン系、セフェム系、その他の $\beta$ ラクタム系薬剤を主として注射薬として3~5日間投与し、解熱、尿所見の改善がみられれば、経口薬に変更し、1~2週間CRPの陰性化するまで経過を見るのが一般的である。今回我々は、尿中、あるいは、血中のインターロイキンが炎症や治療の指標として有用かどうかを動物実験、及び臨床データより検討を加えた。マウスの逆流性腎感染モデルでは、無治療群では、尿中 IL-6 は、感染翌日で最も高くなり4日目に急激に減少、以後漸減し、6日目には0となった。感染後6時間目のCPFXによる早期治療群では、3日目には0となった。72時間目のCPFX遅延投与群では無投与群に比し減少したが2日目でも低濃度の産生を認めた。6週後の腎瘢痕形成は、無治療群で8匹中6匹、遅延投与群では8匹中4匹に瘢痕形成を認め、早期治療群では全く認めなかった。IL-6が早期に低下した群では、瘢痕形成は予防される事が判明した。尿

路感染症患者において尿中 IL-6, IL-8 は高値を示し、膀胱炎患者尿に比べ腎盂腎炎患者尿中の IL-6, IL-8 は高値であった。血中 IL-6, IL-8 は腎盂腎炎患者で高く、膀胱炎患者では低値であった。臨床経過を追った症例では、急性期には、尿中、血中 IL-6, IL-8 が高値を示したが、血中 IL-6, IL-8 は比較早期に低値となり、尿中細菌が消失し、膿尿および CRP 高値が持続する慢性期には尿中 IL-8 が高値であった。又、小児の VUR 症例で過去 3 カ月間尿路感染症のエピソードがない患者の尿中 IL-6, IL-8 を検討した。IL-6 は全例陰性であった。IL-8 は、腎瘢痕があり VUR が現存するグループにおいて高値であった。これらの事より、IL-8 の慢性期への関与が示唆された。以上より尿中 IL-6, IL-8 は、腎盂腎炎の臨床経過の indicator に有用でないかと思われた。又、今までは急性炎症が収まれば治癒とされてきたが、それらの一部に慢性化し、瘢痕化する様な症例があり、それらの指標として IL-8 が役立つ可能性が示唆された。

### 3. 前立腺炎

松井 隆

神戸大学泌尿器科

目的と方法：今回、前立腺炎の治療判定に関する検討を行う目的で、ニューキノロン薬の臨床試験成績を解析した。

急性前立腺炎では、ニューキノロン薬を 14 日間投薬し薬効評価判定を行ない、休薬して 28 日目と 42 日目に治療判定を行なった。

慢性前立腺炎では本薬の常用量を 14 日間投与し、さらに半量を 28 日目まで投与して薬効評価判定を行ない、休薬して 42 日目と 56 日目に治療判定を行なった。

結果：急性前立腺炎は 31 例で、UTI 薬効評価基準に合致したのは 15 例、治療判定が可能であったのは 8 例であった。分離菌は *E. coli* が 19 株中 12 株であった。

薬効判定時と第 1 次治療判定時の有効性の比較では、一致率は 6/8 で 14 日目の有効例 2 例は 28 日目に著効と判定された。

急性細菌性前立腺炎の症状の経過をみると、発熱や排尿痛などの主要な症状は 14 日目にすべて消失し、その後再発しなかった。しかし 1 例においては会陰部の不快感などの軽度の症状が消失しなかった。

白血球の推移をみると、投薬終了時に正常化した 5 例は 28 日目にはすべて陰性であったが、うち 2 例で 42 日目に再出現した。3 例は陰性化しなかった。

細菌の推移をみると、4 例では菌陰性が維持されたが、1 例が CNS に菌交代した。3 例に投薬終了時に菌

陰性化したものの再感染を認めた。

慢性前立腺炎は全 75 例で、うち慢性細菌性前立腺炎は 52 例、慢性非細菌性前立腺炎は 18 例、前立腺痛は 5 例であった。UTI 薬効評価基準に合致した慢性細菌性前立腺炎は 27 例であった。

分離細菌はグラム陽性菌が 91 株のうち CNS が計 49 株を占めた。グラム陰性菌は 26 株であった。

薬効判定時と 42 日目または 56 日目の治療判定時の有効性を比較すると一致率は 3/6 であった。

UTI 基準合致例における休薬後の経過をみると、白血球について 28 日目に正常化した 4 例中 2 例で休薬後に再出現を認めた。

細菌については、28 日目に陰性の 2 例は休薬後も陰性であったが、菌の分離された 4 例中 3 例では休薬後も菌陰性であった。

28 日目に判定の行なわれたすべての症例について、症状の推移を白血球および細菌で層別し解析すると、投薬終了時に症状が消失したものは 9 例で、細菌及び白血球が存続していても症状が再出現する場合は少なかった。症状が残存するものは細菌および白血球に改善が見られても症状が存続する例が多かった。

同じく白血球の推移を症状と細菌で層別に解析すると、投薬終了時に白血球が正常化したものは細菌や症状にかかわらず正常化を維持するものが多く、白血球が残存したものはすべて細菌も存続し、白血球が正常化するものは少なかった。

慢性非細菌性前立腺炎については、投薬終了時に所見の得られた症例の休薬後の経過を解析した。症状については 11 例中、投薬終了時の所見が維持されたものが 8 例で、改善が 2 例、増悪が 1 例であった。白血球については 12 例中同じく維持が 6 例、改善が 5 例、増悪が 1 例であった。

考察：急性細菌性前立腺炎では投薬終了時に症状、細菌、白血球のいずれも消失したものは、少なくとも症状が再発したものはなかった。その意味では臨床的治療が得られたと考えられる。しかし 14 日目で正常化した白血球が休薬後に再出現するものがあり、治療判定には休薬後 4 週間目まで追跡することが重要と考えられた。

慢性細菌性前立腺炎では 28 日目の症状と白血球から治療効果を概ね予測することができることが考えられた。しかし症状、細菌、白血球のいずれも消失した場合でも白血球が再出現した例があり、臨床的な治療の判定方法を明確に示すことはできなかった。

慢性非細菌性前立腺炎でも多くの症例で抗菌薬が有効であることが示された。投薬終了後の症状、白血球の所見は休薬 2～4 週後に陰性維持あるいは改善されるものが多く、慢性細菌性前立腺炎の場合と同様に治療判定を行なうことが妥当ではないかと考えられた。

また経過中に有意の細菌が分離される場合も多いため、細菌検索も充分に行なう必要があると考えられた。

#### 4. 精巣上体炎について

川原和也

鹿児島大学泌尿器科

精巣上体炎は局所の疼痛、腫脹ならびに発熱により容易に診断される。しかし、検尿、尿培養、血液検査などの他覚所見は普遍性を見ないのが一般的であり化学療法を施行する際にいわゆる Empiric therapy に頼らざるを得ないのが現状である。

当教室関連の泌尿器科医 43 名に行ったアンケートでは、診断上最も信頼する基準は局所所見、発熱、CRP あるいは WBC の上昇の 3 徴候で 19 名 (44.1%) であった。治療判定も同項目の改善ならびに正常化が最も多く 19 名 (44.1%) で、次いで局所の改善、下熱 10 名 (23.4%) であった。

精巣上体炎の成立の経路として管内性上行性感染、血行性、リンパ行性が考えられている。また、起炎菌として①一般化膿細菌、②性行為感染症による *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* など、③外傷ならびに *H. influenzae*, *N. meningitis* などによる全身感染症の波及によるものと分類されている。当教室ならびに関連施設において 1993 年から 1994 年の 2 年間に集計された精巣上体炎 88 例では起炎菌の判明しているものが 20 例 (22.7%) であった。先述の起炎菌の分類に従うと① *S. aureus* 3 例, *E. faecalis* 1 例, *E. coli* 5 例, *M. morgani* 1 例, *P. aeruginosa* 3 例であり、② *N. gonorrhoeae* 2 例, *C. trachomatis* 2 例, ③ *M. tuberculosis* 2 例, *B. fragilis* 1 例であった。局所の疼痛、腫脹を訴えた患者はそれぞれ、84 例 (95.4%), 87 例 (98.9%) であった。38℃ 以上の高熱を呈した患者は 51 例 (28.0%) で、CRP の上昇した例は 95.1% (78/82)、白血球が 8,000/mm<sup>3</sup> 以上に増加した例は 19.7% (15/76) であった。膿尿は 76.1% (67/88) に認められた。抗菌剤投与後 10~14 日でほぼ全例に CRP の陰性化と白血球の正常化が認められたが、精巣上体の硬結ならびに腫脹は約 50% の症例で残存した。

演者らは経精管的に菌液を注入することにより家兎実験的精巣上体炎モデルの作成を行ってきた。動物モデルにおける精巣上体炎の成立と治療について検討し、その成績も併せて報告した。

#### 一般演題

##### 001 呼吸器材料からの主要細菌の分離頻度と薬剤感受性成績

宮城 啓・當山真人・金森修三  
田場秀樹・豊田和正・草野展周  
齋藤 厚

琉球大学医学部第一内科

仲宗根勇・平良真幸・外間政哲

同 検査部

目的：感染症の化学療法を施行する上で、各種細菌の分離頻度および薬剤感受性の把握は重要である。そこで今回、過去 5 年間の呼吸器材料における主要細菌の分離頻度とその薬剤感受性について検討した。

方法：1990 年 1 月から 1994 年 12 月までに当院にて呼吸器材料から分離された主要 6 菌種の分離頻度および薬剤感受性を年度別に比較検討した。薬剤感受性試験は微量液体希釈法により行った。薬剤は ABPC, PIPC, IPM, CEZ, CTM, GM, MINO, OFLX, PCG, MCIPC, EM, CLDM, CZX, CPZ, CAZ, AZT の 16 薬剤を使用した。

結果：過去 5 年間の主要 6 菌種の分離頻度は *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* の順であったが、*S. aureus* *K. pneumoniae* は減少傾向が認められた。1990 年と比較して 1994 年の薬剤感受性成績では、*P. aeruginosa* は耐性株が多く認められたが、OFLX, IPM, CAZ, GM は比較的感受性を保っていた。*S. aureus* では MRSA が 1993 年以降 70% 以上を占め、全体として多くの薬剤に高度耐性株の増加が見られた。*M. catarrhalis*, *H. influenzae* においては特に大きな変化はなく、また、*K. pneumoniae* においても OFLX の耐性化がみられた以外は大きな変化は認められなかった。*S. pneumoniae* では、PCG 耐性株 (PRSP) が徐々に増加し 1994 年には 57% に達していた。また PRSP は、その他の薬剤 (EM, CLDM 等) に対しても耐性化が認められた。

##### 002 過去 12 年間に分離されたインフルエンザ菌の各種薬剤に対する感受性の変化

ディリオ・ヌネツ・渡辺貴和雄

力富直人・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：呼吸器感染症の主たる起炎菌であるインフルエンザ菌について長期にわたる耐性の動向をみるため、成人呼吸器感染症患者より分離された過去 12 年間のインフルエンザ菌 (non-typeb) の各種薬剤への感受性成績を比較した。

方法：教室に保存されていた 1984 年~1987 年分離 (前期) のインフルエンザ菌 52 株と 1992 年~1995 年分離 (後期) のインフルエンザ菌 50 株について、化学療法学会標準法にもとずき 13 薬剤の感受性を寒天平板希釈法にて測定した。またセフィナーゼ試験により  $\beta$ -ラクタマーゼ産生の有無をみた。

成績： $\beta$ -ラクタマーゼ産生率は前期 10% 後期 24% で増加傾向がみられた。それぞれの薬剤について (前期/後期)