

薬剤感受性の評価の仕方

帝京大学医学部 紺野 昌俊

日本化学療法学会が抗菌薬の感受性測定法に関する指針を提示したのは1968年のことである。当時、感受性測定はそれぞれの研究施設独自の方法で行われていて、成績の比較検討が困難であったことに起因する。

しかし、この労作は6年後の1974年に改訂されている。改訂の要点は、“薬剤によっては接種菌量によってMICに著しい差が生ずるため”で、今では常識的なことになっているところに当時の学問的意味を有する。接種用菌液を 10^8 /mlに調整することと、耐性菌については 10^6 /mlで測定して併記するという、いわゆる2点法が提案されている。それでも接種菌量の原点は 10^8 /mlにあったことに注目されたい。

しかしながら、この案も1981年には“国際間の比較が行えない”という理由で、接種用菌液を 10^6 /mlに調整したものを使用することに改められている。いわば1点法である。また、1989年に行われた微量液体希釈法の設定においても、寒天平板希釈法での接種用菌液、 10^6 /mlの際のMIC値との整合性が検討されている。

かくて、抗菌薬開発企業や研究施設においては、現行の1点法についてのみの感受性検査が行われるようになってきたが、その反面、時の流れと共に接種菌量によるMICの差も考慮の外におかれるようになってきた。しかし、最近の治験において、MICの良好さが臨床反応と必ずしも合致しない例も見られている。北里大学の井上教授らが指摘する*Haemophilus influenzae*における一部のセフェム系薬の接種菌量におけるMICの極端な相違などは、今後ますます複雑化していく感染症を考慮に入れると、新しい視点からの更なる解析が必要と感ずるのである。

一方、このようなMICと臨床反応との解離現象は今に始まったことではない。例えばβ-ラクタム系薬がグラム陰性桿菌に対して飛躍的にMICを改善させながら、臨床投与量は昔のそれと大差がないことなどはその典型であろう。これとて

も十分に解明されないままに今日に至っている。

そのようなことから、先に大井会長が学会評議員に対して行われたアンケートに、演者は“薬剤感受性の評価について再検討すべき時期にきているのではないか”との返事を差し上げた。井上教授を始めとするこれからの化学療法学会を背負って行かれる方々を念頭においてのことであったが、大井会長からは小生に講演をするよう依頼された。再三に渡ってお断りしたが、日頃敬愛する大井会長からのたつての要請であれば、止むを得ずお引き受けしたような次第である。

MICと臨床投与量あるいは臨床反応との関係については、それほど多くの研究があるわけではない。僅かにClaigらや東京女子医大において清水教授ご一門の方々になされたpostantibiotic effect (PAE)や、私共がかつて示した菌のfilament形成に関する研究が、β-ラクタム薬の臨床投与量を良好なMICに見合うほどに下げることができないことを、ある程度納得させるものである。

しかし、MICと殺菌効果の間に著しい差が認められているβ-ラクタム薬においても、現状では臨床反応にさしたる差が生じないことは是認できても、今後ますます生ずるであろう感染防御能の低下した患者において、 10^6 /mlで測定した感受性良好という指標のみで、新しい抗菌薬を開発してもよいのか、それで果たして期待し得るほどの臨床効果をもたらすことができるのかが問題なのである。このことは21世紀を見つめた抗菌薬の開発のためにも検証することが必要である。

本講演においては、接種用菌液を 10^8 /mlと 10^6 /mlで測定した際に示されるMICに差がみられるいくつかのβ-ラクタム薬剤について、その形態変化にみられる特徴と、各種細菌のPBPに対して示す親和性の特徴より、薬剤感受性についてどのような評価をなすべきかということを示していきたいと考えている。

教育講演 1

病原因子からみた尿路感染症への分子生物学的アプローチ

京都大学泌尿器科 寺井 章人

尿路感染症起炎菌として重要な尿路病原性大腸菌は、近年、各種病原因子が遺伝子・蛋白質レベルで解明されているが、その実態は未だ漠然としている。我々は、病原因子を手がかりにした分子生物学的アプローチにより尿路病原性大腸菌の特性や尿路感染症発症機序を明らかにし、さらには診断・治療・予防に有用な情報を得たいと考え研究を進めてきた。今回の講演では、尿路感染症の診断に関する研究、発症機序に関する分子疫学的研究、動物を用いた*in vivo*での病原性検討の3つの面からこれまでの研究結果をまとめてみたい。

急性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎由来株および健康人糞便由来株につきP線毛、S線毛、 α 溶血素、CNF1, aerobactin遺伝子の分布をDNA hybridization法で調べたところ、これら病原因子は尿路病原性大腸菌に有意に高頻度で分布していた。各病原因子の連関により主な病原因子パターンは10数種類に限られ、O:H血清型と密接に関連していた。この結果から、病原因子は尿路病原性大腸菌のよい指標となり、尿路感染症の診断に有用であると考えられた。そこで6種類の病原因子を1本のチューブ内で全て検出できるmultiplex PCR法を確立した。本法の検出感度は 5×10^3 CFUであることから、尿路感染症患者の尿を検体とし得る可能性が示唆された。

単純性尿路感染症の多くは直腸細菌叢から会陰部を経由し尿路へ逆行性感染する(直腸-会陰-尿道仮説)と考えられているが明らかな証明はなされていない。そこで急性膀胱炎9症例の尿と直腸スミアから大腸菌を各々100株ずつ分離し、血清型と病原因子パターン(DNA hybridization法とmultiplex PCR法)を決定した。9例中7例で尿由来株は全て同一パターンを、2例では2種類の異なったパターンを示し、また直腸由来株の23~100%が尿由来株と同一パターンを示した。病原因子、血清型が一致した尿由来株・直腸由来株から各々4株ずつ無作為に選択し、パルスフィールド電気泳動法により

比較した結果、9例全てについて尿由来株と直腸由来株のmonoclonalityが証明できた。以上、膀胱炎起炎菌は直腸細菌叢における優勢菌であり、多くはmonoclonal infectionであるという結果は、直腸-会陰-尿道仮説を強く支持するものであった。尿路感染症に罹患していない健康な女性30人での直腸細菌叢の大腸菌を調べたところ、33%では病原因子保有大腸菌が、また67%では病原因子を持たない大腸菌が優勢であり個人差が大きいことがわかった。尿路感染症に有利な病原因子をもつ大腸菌が直腸内で優勢になるということは、尿路感染症の危険因子を意味すると考えられる。さらに急性腎盂腎炎、急性前立腺炎に関しても同様の手法を用いて検索を進めている。

次に病原因子の有無による*in vivo*での病原性の強さを動物実験で検討した。血清型O2:H⁻の膀胱炎由来株で病原因子パターンの異なる4株(Aer⁺, Aer⁺Pap⁺, Aer⁺Pap⁺CNF1⁺, Aer⁺Pap⁺CNF1⁺Hly⁺)を用い、マウス腎盂腎炎モデルでの50%上部尿路感染率および50%致死率を調べた結果、特にP線毛と α 溶血素、次いでCNF1の存在により病原性は著明に増強されることが示された。上記4株の病原因子以外の遺伝的背景が均一ではないことを考慮しても、これらの病原因子が上部尿路の感染および病原性に大きく貢献していることは否定できない。次の段階として、複数の病原因子を併せ持つ親株から特定の病原因子遺伝子のみを遺伝学的手法により欠失させたisogenic mutant株を作製し*in vivo*での病原性を検討することにより、各病原因子の意義を明確にしたいと考えている。

病原因子が主要な役割を担うのは急性尿路感染症であろう。急性尿路感染症は抗菌化学療法の進歩により治療面ではほぼ解決された観があるが、発症機序・予防など未解決の問題が多く残されており、今後更なる研究が必要と考えている。

教育講演 2

薬剤耐性の新しい概念

順天堂大学 細菌学 平松 啓一

1 耐性菌の時代

1941年ペニシリンGの実用化以来、数多くの抗菌化学療法薬が開発され、感染症による死亡は著しく減少し、人類の健康増進に多大な成果が見られた。しかし、化学療法の歴史は、そのまま耐性菌の出現の歴史でもあった。その出現は、ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌のように、1940年代から早くも問題となったものもある。多くの耐性メカニズムのうち、新たな抗菌薬の開発により、解決された問題もあり、vancomycin耐性腸球菌、MRSAのように、未だ満足な解決が得られないものもある。

耐性の問題は、現代化学療法の最も大きな障壁であり、ここ10年来の耐性菌の出現の増加を鑑みると、化学療法の未来は、決して明るくは思われない。しかし、耐性菌の出現は、必ずしも悲観的な面ばかりではない。過去数年間の、分子レベルでの耐性メカニズムの研究の進展は、サイエンスの各領域の中でも最も大きな成果をあげたものの一つといえる。この耐性メカニズムの研究の過程で、臨床で遭遇する細菌の持つ、驚くべき可塑性と、細菌菌種同士の巧妙な遺伝情報交換能力が、浮き彫りになってきた。すなわち、耐性菌の研究を通じて、いままで、明らかでなかったこれらの菌の生理、生態が明らかになりつつあり、ただ単に、病気を起こす厄介者として排除してきた細菌を、個々のユニークな生命体として理解することが可能になってきた。このことは、当然、我々の自然界のより深い理解をもたらすのみならず、細菌本来の分子生物学的理解に基づいた、新しい抗菌化学療法の創製につながるものである。

本講演では、最近明らかになりつつある耐性メカニズム、とくに細胞壁合成阻害剤耐性を中心に紹介しながら、耐性菌に見られる細菌の驚くべき変貌を、人類の手にした化学療法薬のプレッシャーによる細菌の進化の誘導という見地からとらえたい。

2 細菌の構造そのものが変わる

細胞壁 (cell wall) は、細菌が、その高い細胞内浸透圧によって自壊しないために必要な堅固な構造物である。細胞壁の化学的構造は、各細菌菌種で一定であり、その構造を解析することは菌種の同定法の一つに数えられていた。ところが、その細胞壁の構造を完全に変えてしまう耐性メカニズムが発見された。バンコマイシン耐性腸球菌である。この耐性は、腸球菌が外来性に耐性の遺伝情報の乗ったプラスミドあるいは巨大な染色体DNA断片を獲得することによって発現する。少なくとも6つの遺伝子が協力して働いて、腸球菌がもつ本来の細胞壁合成代謝の流れを変えてしまい、最終的に細胞壁の構造を全く変えてしまう。その結果、本来細胞壁の一部に結合して抗菌力を発揮するバンコマイシンが、結合するはずの構造がなくなってしまうため全く無効になってしまうのである。

このバンコマイシン耐性プラスミドは、驚くべきことに、黄色ブドウ球菌にも伝達し、バンコマイシンに高度耐性の黄色ブドウ球菌が誕生することが、確かめられた。

3 染色体ゲノム情報の大幅な変化

黄色ブドウ球菌の染色体に、50Kb以上の長さの巨大な外来性DNAが挿入されてMRSAが誕生する。バンコマイシン耐性を担う染色体DNA断片は接合により他の細胞に移行して、受容菌の染色体DNAの長さを約250Kb長くする。これら外来のDNAの長さは受容菌本来のゲノムサイズの数% - 10%にもなる。同一菌種内でのゲノムの変動は30%以内とされているが、この耐性菌は、菌種の枠を越えた進化への第一歩を踏み出したと考えられる。さらに、このようにして獲得されたMRSAの遺伝子は、本来細菌の生存に必須の細胞壁を合成するための酵素をつくる遺伝子であり、MSSAの4種の酵素に加えてMRSAでは5種の酵素をつくることになる。この酵素の種類と数はブドウ球菌各菌種ごとに一定で、特異的であるため、その種類と数を観察することは、菌種を区別する目的に応用されている。したがって、ここでもまた耐性菌は、菌種の境界を不明瞭にしていることが判る。

4 耐性菌は新しい生理をもつ

耐性菌は、感受性菌に耐性が加わっただけではなく、感受性菌が本来持っていた安定な代謝系に大きな変化を与えて、持続的に、細菌の生理を変えてしまう可能性がある。たとえば、黄色ブドウ球菌の場合、ペニシリナーゼの獲得により、細胞壁合成に関する酵素の生産の調節系が大きく変化することが判ってきた。このことは、耐性遺伝子の獲得に引き続き、細菌細胞が、新しい内部ホメオスタシスに到達するまで、二次的、三次的な、変異をおこし、感受性菌からさらに遠い遺伝形質を獲得する可能性を暗示している。

5 耐性菌はマイナーな存在か？

耐性菌は、その株の属する菌種のなかでの例外的な存在と考えられてきた。しかし、ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌は、非産生ブドウ球菌にほとんど置き換わって、ヒトの常在菌となってしまっている現状を考える必要がある。MRSAも、ペニシリン耐性肺炎球菌も、バンコマイシン耐性腸球菌も同様の経過をたどりつつあるとしても不思議ではない。

6 将来の化学療法

耐性菌は、本来その菌の属していた菌種と、想像以上に関わり離れた生命体であり、その対策として、耐性菌特異的な抗菌薬の開発が必要である。

尿路性器感染症の諸問題

鹿児島大学 泌尿器科 大井 好忠

尿路感染症は腎盂腎炎と膀胱炎で代表される。一般には診断ならびに治療は簡単に考えられている。急性単純性膀胱炎がその典型である。しかし、発症機序の全貌は解明されているとは言い難い。また、動物モデルは完成していない。腎盂腎炎における慢性化の機序ならびに慢性腎盂腎炎性萎縮腎への移行の機序とその防止策は臨床に応用されているとはいえない。慢性複雑性尿路感染症の化学療法はどのようにすべきかのコンセンサスも必要である。尿路感染症における薬効評価と臨床的治癒との問題も臨床的には極めて重要である。性器感染症としての精巣上体炎、前立腺炎の発症機序の解明と、動物モデルにおける実験的化学療法、臓器障害としての不妊症との関係など研究すべき余地は多く残されているといえる。

1. 膀胱炎

急性単純性膀胱炎から分離される大腸菌は1型線毛の保有率は高いが、P線毛の保有率は低い。現状ではヒトの本症の組織中の大腸菌の線毛または上皮細胞の糖鎖を確認することは出来ない。通常と考えられる方法論ではマウス膀胱上皮細胞に特定の糖鎖の発現を認めなかった。膀胱上皮細胞には1型線毛保有大腸菌は付着するが、両線毛保有大腸菌を膀胱に接種しても必ずしも感染は成立しない。

本症の臨床的治癒は内視鏡で膀胱粘膜正常化が確認された時点と考えているが、非侵襲的なマーカーの検索が必要になる。本症のモデルを作成して検討することが望まれる。また、慢性複雑性尿路感染症の治療の方法論も病態別に検討されるべきであろう。

2. 腎盂腎炎

急性腎盂腎炎は尿路に尿流を停滞させる基礎疾患があつて発症する。家兎実験的腎盂腎炎では尿管狭窄6時間後からヘンレ係蹄上行脚太脚にD-Gal (β 1 \rightarrow 3) Gal NAcが発現する。感染初期のレセプターとも考えられるが、更なる検討が必要である。尿路感染症では発現する糖鎖に対応する感染防止策が残されている。急性腎盂腎炎ではCRP、ESRはマーカーとなり得る。とくにESRはC3 activator など acute phase reactant とよく相関するし、病態とも相関するので臨床的治癒のマーカーとなり得る。動物実験ではマーカーの変動が速過ぎる。実験的腎盂腎炎での治療実験では、とくに緑膿菌では抗菌薬の腎組織内濃度はMBCの数倍を必要とし、sub MICでは治療効果は得られなかった。carbapenemなど新規の抗菌薬を用いた検討が必要になる。ヒトの慢性腎盂腎炎の糸球体病変は虚血性変化と考えられるHepinstal 2型の病変である。間質におけるサイトカインの変動とともに留意する必要があるであろう。

3. 尿路感染症治療のその他の問題点

慢性複雑性尿路感染症でも尿中細菌の産生する β -lactamaseにより投与された β -lactam薬は不活化される。尿中抗菌力を迅速に測定することも必要である。緑膿菌による難治例にはFIC index、killing curveから得られた情報をもとに正しく併用療法が施行されるべきである。

4. 性器感染症

急性精巣上体炎、急性前立腺炎と慢性細菌性前立腺炎が化学療法の対象となる。動物実験モデルを用いて臨床的治癒を目標とした治療実験が必要である。精細管障害の回復と不妊症を残さない化学療法が望まれる。急性前立腺炎から慢性前立腺炎に移行するのか、慢性細菌性前立腺炎は全く別の発症機序にもとづくかを解明することも重要である。性器感染症では不妊症との関連は軽視してはならないと思われる。

尿路性器感染症に関連して、今後さらに解明されるべき問題点を指摘し、将来を期待したい。

招請講演 1

Bacterial Persistence and Expression of Disease in the Urinary Tract

Gerald J. Domingue

Professor of Urology, Microbiology and Immunology

Tulane University School of Medicine and Graduate School, USA

There is a considerable body of experimental and clinical evidence supporting the concept that difficult-to-culture and dormant bacteria are involved in latency of infection and that these persistent bacteria may be pathogenic. This lecture will focus on the details of the diverse form and function of individual bacteria and their symbionts, and will attempt to make this information relevant to the care of patients with chronic and mysterious disease of the urinary tract. A series of experimental studies involving host-bacterial interactions illustrates the probability that most bacteria exposed to a deleterious host environment can assume a form quite different from free-living bacteria. A hypothesis is offered for a kind of reproductive cycle of morphologically aberrant bacteria as a means to relate their diverse tissue forms. Data on the basic biology of persistent bacteria are correlated with expression of disease and particularly in relating the mechanisms of both latency and chronicity that typify certain infections. For example in certain Gram-positive coccal infections in patients with idiopathic hematuria, it has been clearly established that wall-defective forms can be induced in these subjects; these organisms can survive and persist in a latent state within the host; and they can induce pathologic responses compatible with disease. Utilizing the polymerase chain reaction, previously nonculturable bacteria have been identified in patients with interstitial cystitis, Whipple's disease and bacillary angiomatosis. Koch's postulates may have to be redefined in terms of molecular data when implicating dormant and nonculturable bacteria as causative agents of a mysterious disease. Therefore, bacteriological laboratories should upgrade their diagnostic capabilities so that the role of fastidious and aberrant microorganisms can be appreciated.

TAXANE EFFICACY: ROLE OF SURFACTANTS IN CIRCUMVENTING MULTI-DRUG RESISTANCE

James F Bishop MD

Professor of Cancer Medicine, University of Sydney

Paclitaxel is a novel diterpene compound originally isolated by Wani et al in 1971. It acts as mitotic spindle poison by attaching to a single, saturable tubulin binding site, stabilizing microtubules and inhibiting cell replication and migration. Paclitaxel was selected for clinical development based on good activity against murine B16 melanoma and human MX-1 mammary tumour xenograft.

Clinical trials of paclitaxel begin in 1983. Over 12 Phase I clinical trials studied 1, 3, 6 and 24 hour infusions using single infusions or daily x 5 schedules. The recommended dose for phase II for IV infusion over 24 hours is 200 mg/m² or 250 mg/m² with the addition of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) or 200 mg/m² for intraperitoneal use. There is good evidence that the 3 hour infusion of paclitaxel is associated with less neutropenia than the 24 hour infusion. However, controversy exists as to whether paclitaxel is schedule dependent. Major dose limiting toxicities are myelosuppression, predominately neutropenia. With the use of G-CSF to ameliorate neutropenia, neurotoxicity is dose limiting at about 250 mg/m². Patients have noted myalgia and alopecia. Severe hypersensitivity reactions (HSR) occur in <2% if adequate premedication is given.

It is unclear whether the HSR is associated with the solubilizing vehicle, cremophor EL. We have shown that cremophor EL reversed multidrug resistance *in vitro* to an extent similar to cyclosporin. Cremophor EL concentration during a taxol infusion has been shown to be sufficient to reverse multidrug resistance *in vitro*. The importance of this observation is unclear. We are conducting on-going trials of cremophor with other agents such as doxorubicin to test this effect. Preliminary results reveal that cremophor changes pharmacokinetics of doxorubicin in murine models and in patients.

Phase II trials have demonstrated important activity for paclitaxel in breast cancer, ovarian cancer, head and neck cancer, lymphoma and lung cancer. Paclitaxel in combination is now being evaluated with carboplatin, cisplatin and radiation in lung and ovarian cancer. Paclitaxel anthracycline combinations are active in breast cancer. Paclitaxel has been compared to CMFP chemotherapy in untreated metastatic lung cancer. Cisplatin paclitaxel has produced superior results in ovarian cancer.

Docetaxel is the second taxoid available for clinical use. It is partly synthesised from an extract of the leaves of the European yew. Phase I clinical trials studied 5 dosing schedules including 1, 2, 6 and 24 hour infusions and a daily x 5 schedule. The recommended dose for phase II studies was 100 mg/m² over one hour. The main dose limiting toxicity was neutropenia. Other toxicities were generally mild and included HSR, skin toxicity, nail changes, gastro-intestinal toxicity and neuropathy. Transient peripheral edema was identified as a problem for later courses of therapy but may be ameliorated by steroids. The vehicle for taxotere, "tween 80", has also been shown to reverse multidrug resistance.

Docetaxel has shown good activity in a range of cancer including breast, ovary, head and neck and lung cancer. Phase II studies in untreated lung cancer in 67 patients have reported 23 (34%) objective responders. In a small number of lung cancer patients, previously treated with platinum regimes, response rates have varied from 21-40%. A recent phase I trial of docetaxel and cisplatin in advanced lung cancer we produced responses in 32% of the patients.

Taxanes are an important new class of anti-cancer drugs. The importance of surfactants as multidrug resistance reversal agents in the mechanism of taxane cytotoxicity is still to be determined.

PRESENT STATE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN AND CONTROL OF MULTI-RESISTANT NOSOCOMIAL PATHOGENS

John Turnidge

Director of Microbiology and Infectious Diseases, Monash Medical Centre, Clayton, Victoria, Australia

Multi-resistant bacteria are an important cause of nosocomial infection around the world and are increasing in frequency. Two of the most important, multi-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella* species (MRK), emerged more than ten years ago, and have become endemic nosocomial pathogens in many institutions and in many countries. Some institutions have also experienced problems with multi-resistant *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. In Australia, problems with multi-resistant nosocomial pathogens has largely mirrored the experience of other western countries. MRSA has been a prevalent pathogen in tertiary care hospitals on the eastern states of Australia since the late 1970's. By the early 1980's it became endemic in these institutions and began to spread to hospitals in South Australia. Although the organism may have been a single clone initially, it rapidly diversified such that there are now a large number of circulating clones, with occasional outbreaks of specific clones, as shown by a variety of typing techniques including antibiograms, phage typing, plasmid profiling and restriction fragment length polymorphism. In eastern Australian metropolitan tertiary care hospitals MRSA now constitutes about one quarter of all laboratory isolates of *Staph. aureus*. MRSA is most frequently a problem in surgical patients, particularly those having cardiothoracic, vascular, orthopaedic and urological surgery, where it causes wound infection, urinary infection, line sepsis and septicaemia. It has also become established in many intensive care units, including neonatal and adult medical and surgical units. Traditional infection control measures, such as the isolation of proven colonised patients and promotion of handwashing, have been unsuccessful in controlling the spread of MRSA. Only intensive and extensive measures such as screening for carriage, isolation, topical or systemic treatment of colonisation and separation of pre- from post-operative patients has been successful reducing the prevalence of the organism.

Multi-resistant *Klebsiella* specie, especially *Klebsiella pneumoniae*, began to be a problem in Australia in the early 1990s. there appear to be many different clones of these around the country, but all share the property of resistance to gentamicin, tobramycin and third-generation cephalosporins through the possession of extended-spectrum β -lactamases and being borderline resistant to fluoroquinolones. these pathogens have been most prevalent in intensive care areas, and been spread to other hospital wards through the transfer of patients. Wound infection, urinary infection, line sepsis and septicaemia have all been noted with these organisms. Successful treatment of these infections has required the use of netilmicin, amikacin or imipenem. Although most of these organisms have been susceptible in vitro to β -lactamase inhibitor combinations, the efficacy of these agent in vivo is not clear.

The most troublesome nosocomial pathogens to emerge in the last few years are vancomycin-resistant enterococci(VRE). these organisms have spread widely throughout the United States and are now being found In Europe. VRE are often ampicillin-and high-level aminoglycoside resistant, making them very difficult to treat with our current armamentarium of antimicrobials. Only one isolate has been seen so far in Australia.

MRSA, MRK, and VRE have all proved troublesome because of the facility with which they spread within hospitals. In most cases the reservoir for the organism has been the patients themselves. Because patients can remain colonised with these organism indefinitely, the organism has many more opportunities to spread than organisms that colonise transiently, particularly if the patient is hospitalised for prolonged periods or returns to the hospital for continuing care. The failure of conventional infection control procedures to prevent their dissemination, and the high of intensive isolation/eradication programs suggests that the best strategy for the future is to prevent colonisation in the first place, thus protecting not only the individual patient but also reducing the recirculating pool of pathogens.

固型癌の抗癌化学療法はどこまで効くのか

司会 小川 一誠（愛知県がんセンター）

古武 敏彦（大阪府立成人病センター）

癌化学療法は新抗癌剤の開発、有効な併用療法の研究と支持療法の進歩により、固型癌に対する治療成績は着実に向上している。しかしその有効性にはいまだ限界があり、よって現時点では、その能力により治癒可能な癌と治癒不可能な癌に2大別される。ではどの程度治癒可能かと言うと治癒率50%を閾とすると、50%以上には絨毛癌、精巣腫瘍が含まれ、50%以下には小細胞肺癌(LD)、卵巣癌が含まれる。そして近年の高投与量化学療法を用いる事により再発進行乳癌がそのレベルに達しつつあると思われる。これら癌を対象とする場合は全ゆ

る手段を用いて最大限に治癒を得る治療戦略が行われる。一方治癒不可能の場合の主な目的は延命である。そして単に延命させるのみでなくQuality of Life(QOL)を保ちつつ、延命させる事が要求される。延命が得られている事が、Best Supportive Care(BSC)との比較研究で立証されている癌には非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌などが含まれている。本シンポジウムにおいては、主要な癌に対する化学療法の成績と将来展望が発表・討論される。

固形癌の抗癌化学療法はどこまで効くのか

1. 肺癌

愛知県がんセンター

有吉 寛・小川一誠

肺癌は病理組織学的に小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌の四組織型に分類されるが、それぞれclinical behaviorの相違があり、さらに、それぞれ治療感受性が異なる。したがって、各組織型別に治療戦略を考慮すべきであるが、治療結果では小細胞癌以外の三者に大きな差異がないため、これを非小細胞肺癌 (NSCLC) とし、小細胞癌 (SCLC) と区別する。この分類は肺癌細胞の生物学的性格を治療戦略に取り入れた具体的方策であり、肺癌治療成績を考慮する上で最も合理的とされている。

NSCLC は本邦の肺癌の80% 以上を占め、その約60% は予後不良の進行症例である。したがって、NSCLC の治療成績向上には化学療法や、化学療法を含む集学的治療の進歩が必要である。しかし、NSCLC 化学療法成績の現状は満足すべき状況になく、その生存期間延長に化学療法がインパクトを与えているか否かが問われているのが現状である。そうした疑問に対する研究として、化学療法と支持療法の比較研究が実施されているが、その明快な解答は得られていない。NSCLC における化学療法の意義のこうした曖昧さを明確にするため、メタアナリシスが試みられ、化学療法群は支持療法群に対し発症後 3.6, 9 か月では死亡率が低い、12か月では差がないことが示され、NSCLC では化学療法が僅かながらも延命効果を有していることが示唆されている。しかし、たとえ有意差が認められたとしてもその延長された生存期間は僅か3-4 か月であり、NSCLC の患者に安易な態度で化学療法を行うべきではない。したがって、NSCLC の化学療法は未だ研究段階的治療法と理解すべきである。

NSCLC の化学療法は一般的に多剤併用化学療法を行うが、その併用を決める単剤の成績はについて、15% 以上の有効率を示す薬剤は、IPX, CDDP, MMC, VDS, VLBなどである。一方、併用療法は極めて多種類の多剤併用化学療法の報告があり、高い抗腫瘍効果を示すNSCLC の化学療法について ①Ⅳ期症例よりⅢ期症例 ②CDDP, VDS,

VLB, MMC, IPX の併用 ③ 100 mg/m²以上のCDDPの使用などが指摘されている。近年研究されたNSCLC の多剤併用化学療法は、CDDPを組み入れた併用が最も一般的であるが、生存期間へのインパクトは前述した通りである。また、NSCLC に対するdose intensityの試みは、化学療法の成績を改善する可能性は少ない。このことは、化学療法による肺癌の治療成績向上には効果的な新抗癌剤の開発が不可欠であることを示唆している。以上の観点から近い将来NSCLC 化学療法にインパクトを与える可能性のある新抗癌剤はCPT-11, Taxol, Taxotere などである。

SCLCは本邦において肺癌全体の10~15% を占め、発症早期からリンパ行性や血行性転移により全身化し、自然経過では予後不良と認識されている。しかし、化学療法や放射線療法に対する感受性が高いことも広く知られた事実であり、その治療戦略において、外科手術を第一選択にすることは非常に少ない。こうした状況から、近年標準的治療としては、併用化学療法を中心に、病期により放射線療法の併用を考慮する。こうした治療戦略の標準的成績が1981年に公表されたSCLCの "State of the Art"である。このためSCLCの治療研究の達成目標はこの標準的成績を凌駕することであり、これより劣る成績はSCLCの一般的治療として不適切と判断される。しかし、この10年の治療成績は大きな改善は認められていない。それは化学療法の進展が充分ではないことがその一因と考えられる。

最近のreviewによれば、この20年間で57薬剤がSCLCに対し評価され、20% 以上の有効率を示した薬剤は11あるが、実質的に使用される薬剤はCPA, ADR, VCR, CDDP, CBDCA, VP-16の6種類である。一方、多剤併用化学療法では、CAV療法, CAE療法, CAVE療法, PVP療法, CAV/PVP交替療法が行われるが、前述した "State of the Art" を大きく越える成績を示すものではない。SCLCのdose intensityは今後の評価を待つのが現状である。

固形癌の抗癌化学療法はどこまで効くのか

2. 乳癌

国立がんセンター中央病院乳腺内科

安達 勇

原発乳癌、再発乳癌の化学療法の可能性と限界性についてはここ10年間でかなり明らかになってきた。本シンポジウムでは、一つに乳癌の標準的な治療法はなにか？ 二つ目に現在化学療法の基本理念としてのdose intensity (DI)が乳癌においてどの程度期待できるのか？ 三つ目には将来的に乳癌の化学療法はどのような方向性で取り組むべきであるか？などについて我々のスタディグループの成績を中心に、諸外国の成績の考察を加えて報告する。

一、我々は1980年からrandomized clinical trial (RCT)で、3次について臨床試験を施行し、標準的治療法の確立に努めてきた。厚生省がん研究助成金による「固形癌の集学的治療の研究班 (JCOG)」として1985年からRCTで多施設共同試験で無作為比較試験を行っている。現在25施設による第3次計画試験が進行中している。第2次の13施設共同研究では、adriamycin + cyclophosphamide + tamoxifen (ACT)群と tamoxifen の代わりに medroxyprogesterone acetate (MPA)を用いた ACM 群の無作為比較試験を233例を対象に行った結果、抗腫瘍効果と生存率ではACT群が優れていたが、副作用とQOLではACM群が優れていることを1994年のASCOで発表した。現在ACTにMPAを併用する有用性について比較試験を行っている。今までのところ進行再発乳癌の治療は adriamycin 20 mg/m² iv, days 1, 8, CPA 100 mg/day po, days 1-14, に tamoxifen 20 mg/day days 1-28 を併用した内分泌化学療法が標準的と評価されている。

二、原発再発乳癌の治療を目標に薬剤耐性を克服するとされている大量化学療法について検討している。その一つに rhG-CSFを併用した epirubicin 130 mg/m², day 1, iv, CPA

1000 mg/m², day 1, iv (EPI+CPA)を3週間サイクルで5クール投与する臨床第II相試験を完結させた。その結果、適格50例において治療関連死は1例もなく、奏効率はCR 7例14%、PR 25例50%であった。副作用はgrade 4の白血球減少、好中球減少が92%に、血小板減少が20%に認められていたがいずれもコントロール可能であった。本治療法は肝臓、肺などのハイリスクな内臓転移症例の治療に有用性が高いことが示唆されたが、延命効果はACTの標準治療を凌駕するものではなかった(1995年日本癌治療学会総会で発表)。

その一環として、初回のinduction化学療法にEPI+CPAを用いて、PR以上の効果が得られた症例に造血幹細胞移植を併用し、consolidationの超大量化学療法として、CPA 6 g/m²と thitepa 600 mg/m²を用い、その有用性を20例について検討した。その結果、治療の安全性は確立され、約2割の症例において長期生存が認められていた。しかし完全治療が得られるか否かを確認するには、今後さらに長期の予後観察を待たないと結論は得られない(1995年日本乳癌学会総会で発表)。

三、一方、新規化学療法剤についても種々の臨床第2相試験を行っている。とくに、docetaxelは多施設共同試験の研究会で60 mg/m²/3 weeksの投与において、74の適格例中CR 6.8%、PR 37.8%の高い奏効率が得られ、副作用も十分コントロール可能であった (Brit J Cancer 1996, 73, 210)。

結論、乳癌は腫瘍の薬物に対する感受性、腫瘍自体の増殖速度、そして再発部位によって予後が異なるなど個体差の大きい固形癌として認識されてきた。将来は個々の予後因子を解析のうえ、局所、骨転移、肝転移別の治療を患者のQOLを考慮して個別的に選択する方向性が指向されてくる。

固形癌の抗癌化学療法はどこまで効くのか

3. 胃癌・大腸癌

青森県中央病院消化器成人病内科

坂田 優

胃癌、大腸癌は抗癌剤の効果が低い癌腫として分類され、これまで多くの研究者によって効果増強が試みられている。それらを、1) 多剤併用療法、2) CDDPの登場、3) biochemical modulation, 4) 新規抗癌剤、5) その他に分類して、現在の状況と将来について述べる。

1) 多剤併用療法

MitomycinC(MMC), 5-Fluorouracil(5-FU), Doxorubicin(DXR)などを中心に2-4剤を組み合わせて投与するもので、MFCにはじまり、FAMまでさまざまである。併用の主体はMMC, 5-FUであった。この中で我々の考案したMMC+Carboquone+5-FUでは胃癌において33%のPRが得られ、MFCに比して有為な延命効果が得られた。大腸癌では5-FU単独を越えるものは見られていない。

2) CDDPの登場

Cisplatin(CDDP)が登場して、胃癌の化学療法は一変したといつてよい。CDDP単独では16%の奏効率であるが、Preusserらにより発表されたEAP(CDDP+Etoposide+DXR)は奏効率75%であった。わが国でも追試され42%と高率であった。しかし、重篤な副作用と、延命効果が得られないことから一般的にはならなかった。また、CDDPに5-FU, DXR, Epirubicin, MMC, UFTを併用する試みがなされ、30-40%の奏効率をしめし、抗腫瘍効果は前期の多剤併用療法のはば倍になった。しかし、延命効果の伸びは期待したほどではなかった。大腸癌に対してはCDDPの感受性は証明されなかった。

3) biochemical modulation (BM)

MTX-5FUにはじまるBMはその理論が明確になるにつれてしだいに拡大し、胃癌はもちろん大腸癌で始めて効果らしきものが、報告され始めた。5-FUに関していえば、短時間の静注よりも、24時間の持続静注が有効であることが証明されたのもこのころであり、5-FUに対する感心が高まった。5-FUのBMとして、UFT+CDDP, 5-FU+leucovorin(LV), 5-FU+interferonなどが試みられ、それぞれ、胃癌では約30%の奏効率を得ている。比較試

験でもMTX-5FUは明らかに5-FU単独に勝っていた。大腸癌では同様に30%を上回る成績が報告され、これまでの方法を凌駕しているといつてよい。UFTにLVを併用するBMが近年試みられ、USAでは大腸癌で42%の奏効率が報告され、わが国でも進行消化器癌で追試中である。

4) 新規抗癌剤

1990年代になって、CPT-11が登場し、胃癌で18%、大腸癌で27%の奏効率をあげた。わが国の開発による新規抗癌剤で、topoisomerase Iのinhibitorとして世界初のものであり、注目を浴びている。胃癌ではCDDPとの併用で41%がPhase Iで得られ現在Phase IIに入っている。5-FUのmodulationによる効果増強と副作用軽減、QOLの向上を目指した経口抗癌剤の開発が行われ、BOF-A2, S1が合成、合剤として登場した。BOF-A2は5-FUの分解酵素阻害剤CNDPを構造中に含む誘導体であるが、胃癌で35%、大腸癌でも20%以上の成績であった。S1はFTにCDHPとoxonic acidを混合した合剤で副作用が少なく効果が高い。Phase IIが実施されているがearlyの成績で胃癌50%を越えていた。大腸癌では20%前後で今後の症例の集積が待たれる。イギリスで開発されたTomudexはTS阻害剤であるが、大腸癌で26%の奏効率を示し、5-FU+LVとの比較試験でも同等で副作用が少なく、奏効期間が長いとの観測が見られている。

5) その他

臨床で遭遇する癌患者のうち1)から4)の投与から外れる所謂一般状態の悪いPS3-4の症例や高齢者の胃癌大腸癌は実際には約80%に達しこれらをどうとり扱うかが臨床家にとって最大の課題である。そこで、CDDPの5-10mg/body+5FU250-300mg/m²を持続点滴静注で投与する方法を試みている。胃癌、大腸癌ともに奏効例が得られ、PS3-4の症例が退院、帰宅でき、QOLの向上にも一役かっている。未だ、副作用、奏効期間、奏効癌腫など不明な点が多く今後の統一された研究に待たれる。

固形癌の抗癌化学療法はどこまで効くのか

4. 卵巣癌：現在の限界と今後の戦略

久留米大学産婦人科 西田 敬

上皮性卵巣癌の薬剤感受性は比較的高く (UICC: 1981)、この20余年、化学療法は卵巣癌治療の主役となった感がある。特に、約80%という高い奏効率も報告されている cisplatinを含む化学療法には大きな期待が寄せられてきた。しかし、長期的な観察では、この優れた奏効性は必ずしも治療率の大巾な改善には繋がらず、卵巣癌による死亡率は、依然として、上昇の一途にある。現行の化学療法の成績を検討し、卵巣癌に対する戦略を見直してみた。

1) Conventional Management

63例の卵巣癌症例に staging surgery 後、5コースの cisplatin 50 mg/m², anthracyclin 50 mg/m², ifosfamide 5 g/m²を行った場合の10年累積生存率では、I期100% (n = 25)、II期 85.7% (n = 7)、III期 56.8% (n = 27)、IV期 0% (n = 4)と、予後と進行期との関連性が窺われたが各群間に有意差は得られなかった。残存腫瘍のサイズ別 (可視レベルか否か) で検討すると、予後の差異は進行期別のそれより、さらに明らかであった (97.3% vs 21.1%: 0.005 < p < 0.01)。

卵巣癌の進行期は、その natural history の理解に基づく系統的な開腹手術で決定され、当然、予後を比較的好く反映する。しかし、この進行期分類では腫瘍の histology, grade、特に初回手術後の residual tumor の量などは考慮されていない。今回の検討でも、腫瘍ボリュームの最小化を目的とする手術こそが、化学療法の成否を握ることが再認識された。

2) neoadjuvant chemotherapy + interval debulking surgery

初回に腫瘍減量手術を施行するという conventional な方法は、必ずしも prospective な研究で支持されたものではない。特に、十分な腫瘍減量が不可能な場合が多い IIIc 期以上の症例では、満足すべき術後化学療法の効果や良好な予後は期待し難い。

術後化学療法の成否の鍵である腫瘍組織の complete mac

roscopic clearance を目的として、24例の試験開腹症例に neoadjuvant chemotherapy をおこなった。進行期は IIIc (19例) と IV 期 (5例) であった。試験開腹術後の neoadjuvant chemotherapy は、原発巣が残存したままであるにも拘わらず、時には画像上 PR と判断できる奏効性を示した。しかも、13例 (54.2%) では interval debulking surgery にて complete macroscopic clearance が可能であった。これらの3年累積生存率は58.2%であり、conventional に管理された同様な症例 (12%) と retrospective に比較して有意差が認められた。

3) 今後の卵巣癌化学療法

適切な薬剤の選択は予後を左右し得る。paclitaxel や CPT-11 などは次代を担う新薬であるが、両者ともに再発卵巣癌に有効性を示した。特に後者を neoadjuvant chemotherapy として用いた場合、殆ど pathological complete response 例が認められた。今後、サイトカインや末梢血幹細胞などで支持された超大量化学療法の応用により予後因子としての化学療法の比重が増大すると予想されるが、進行症例に対して外科的な maximal cytoreduction を如何なる時期に行うかなど卵巣癌の管理法が大きく変化する可能性がある。

固形癌の抗癌化学療法はどこまで効くのか

5. 泌尿器科癌（膀胱・精巣）

大阪府立成人病センター泌尿器科

黒田昌男

【膀胱癌（尿路上皮癌）】

膀胱癌は、抗癌化学療法が比較的良好に奏効する悪性腫瘍であり、強力な化学療法が、転移を有する進行癌のみでなく、根治手術前後の補助療法としても広く用いられている。腎盂尿管癌も組織型は移行上皮癌で膀胱癌と同一であり、進行癌における化学療法ではまとめて取り扱われる。

1. 進行性尿路上皮癌に対する化学療法

転移を有する進行性尿路上皮癌に対する有効な治療法は、現在のところ全身化学療法のみである。化学療法の近接効果は、M-VAC 療法(methotrexate、vinblastine、doxorubicin、cisplatin)の発表以来かなり改善され、奏効率(CR+PR)は、60~70%とされている。しかし、NC、PDはもちろんのことPRでも、生存期間の延長は認められない。CR(surgical CRを含む)を達成できれば、生存期間の延長が得られる。したがって、化学療法はCRを目指すものでなければならない。大阪府立成人病センターにおいて、尿路上皮癌46例(のべ50例)に化学療法を行った。レジメンは、CAP 療法を15例に、M-VAC 療法を28例に、MEC 療法を7例に用いた。評価可能な48例で、奏効率はCR+PR 31例(65%)であった。また、M-VAC 療法より優れたレジメンの開発を目的として、進行性および浸潤性尿路上皮癌に対するrandomized prospective trialを多施設共同研究として行った。レジメンは、① MEC 療法(methotrexate、epirubicin、cisplatin)、② intensified MEC 療法、③ M-VAC 療法の3者から無作為に割り付けた。症例数は、それぞれ29例、30例、30例であり、近接効果は、52%、79%、48%であった。Intensified MEC 療法が副作用が強いという欠点はあるが、優れた治療効果を示していた。

2. 補助化学療法

局所浸潤性膀胱癌の治療は、根治的膀胱全摘除術が標準的な治療法となっているが、膀胱壁外へ浸潤している

T3b以上の深部浸潤癌では、膀胱全摘除術を行ってもその予後は不良で、多くの症例で遠隔転移をきたして癌死する。治療成績の向上を目的として、術前あるいは術後に補助療法として化学療法が行われるようになってきている。大阪府立成人病センターにおいて、深部浸潤性膀胱移行上皮癌23例に膀胱全摘除後に補助化学療法を行った。5年生存率は75%であり、historical controlに比べて予後良好であった。また、浸潤性膀胱移行上皮癌32例に術前補助化学療法を行い、27例に膀胱全摘除術を、3例に膀胱部分切除術を施行した。32例のうち評価可能であった30例の効果判定では、CR 6例、PR 16例であり、奏効率は73%であった。副作用はかなり高度であるが、致命的な副作用は認められなかった。

【精巣腫瘍】

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。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、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。現在では、進行性精巣腫瘍は治癒するのが当然とみなされるようになってきている。

大阪府立成人病センターで、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(cisplatin、vinblastine、bleomycin)およびPEB(cisplatin、etoposide、bleomycin)が主で、34例(52%)がCRとなり、CRのうちの94%は、現在NED(癌なし生存)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。

抗菌薬のブレイクポイント

司会 國井乙彦（帝京大学第二内科）
熊澤淨一（九州大学泌尿器科）

抗菌薬のブレイクポイント（BP）にはMIC値から耐性か感性かを分ける細菌学的BPと、臨床効果が期待できるか否かの境界点を示す臨床的BPの両者があるが臨床的により有用なのは後者である。科学的な根拠に基づいた化学療法の向上を目指して、本学会では過去何回かこのBPに関連した内容のシンポジウムや討議が行われてきた。

1993年6月には本学会の抗菌薬感受性測定法検討委員会によって呼吸器感染症と敗血症における臨床的BPに関する報告がなされた。また昨年（第43回）本学会総会におけるシンポジウム（適正抗菌薬療法指針）や国際討論会においてもBPが取り上げられている。

わが国の委員会報告のBPは諸外国で設定され、利用されているBPと異なり、わが国での常用投与量を使用した場合の組織移行性などの基礎データに基づいて、感染部位別に呼吸器感染症と敗血症について、臨床効果を含め種々の検討成績を解析しまとめられたものである。

薬剤感受性測定法の詳細な検討から始まり、BPに影響を及ぼす多数の要因に配慮しつつ、歴大な臨床成績との相関を検討された結果得られたものである。

本シンポジウムにおいては、従来この領域の研究にご造詣の深い演者の方々にそれぞれ専門の立場から、1) BPの定義、2) 基礎的BP・臨床的BPの意義、3) BP設定法上の問題点、4) 国際的harmonizationの観点から欧米を中心とした諸外国におけるBPとの相違点、5) 感染臓器・感染防御能・基礎疾患の病態などの宿主側の条件による相違、6) 非臨床試験の成績から計算によって導かれたBPとその臨床成績との整合性、7) 多大の努力を払って設定されたBPをどのように利用し臨床生かして行くことができるか等々について、研究成績の現況と問題点をお話いただき、さらに今後どのように研究を進めて行くべきかの点をも含めて活発な討議が行われるものと期待している。

抗菌薬のブレイクポイント

1. 基礎 MIC ブレイクポイントの基本的概念

東邦大学微生物学 山口恵三

MICブレイクポイント (BP) とは; 一般的には細菌学的BPと臨床的BPとに分けられ前者は遺伝子学的分析とMIC分布後者は臨床効果に反映されるMIC値などを参考に決定される臨床の間では当然のことながら臨床的BPが重要であり、十分な臨床効果が期待できる各種抗菌薬のMICがそれを意味し、その決定には細菌学的BPも参考なる。

BP設定の意義; BPを設定することの主な意義は以下の2点に要約される。

1 原因菌に対する各種抗菌薬のMICが判明すれば、それらの薬剤の体内動態や患者背景などを総合的に勘案して正しい治療方針をたてることができる。しかし実際の臨床の場で薬剤感受性がMIC値で報告されると、どうしてもその値の低いものから薬剤が選択されるのが一般的である。一方、患者背景や、投与方法によっては、ある程度の抗菌力さえ認められれば十分な臨床効果が得られることは周知の事実である。また、感染病巣への移行性が悪い薬剤や細胞毒性や副作用が強く投与量が限られている薬剤などの場合には、治療に際して目的の薬剤濃度が得られるだけの投与が実際には不可能である場合も少なくない。すなわち、抗菌薬は単に抗菌力のみではなく臨床効果に及ぼす種々の因子を総合的に勘案して選択されなければならない。そのためには、各薬剤ごとにどの程度のMICであれば十分な臨床効果が得られるのかその指標となる値が設定されれば臨床家にとっては極めて有用性の高いものとなる。

2. ルチンの薬剤感受性試験は依然としてディスク法によって行われている施設が多い。本試験は適切な抗菌薬の選択を目的とした定性的検査法の一つであるが、それ以外に、臨床分離株の薬剤耐性の現状を把握する上でも重要な検査法となっている。現在導入されている試験法には幾つかのものがあ、夫々の検査法で得られた成績の解釈には異なる部分もあって同一レベルで耐性菌の頻度などを論ずるわけにはいかない。それを解決するためには、ディス

クによる検査法を標準、統一化することが最も早い方法と言えるが既存の試験法は互いに独自の長所、欠点を有しており、それを無視して一つの方法に統一してしまうことには問題が残る。理想的なディスク法とは臨床効果を正しく予測できるものであり、そのためには臨床効果に確実に反映されるMICブレイクポイントの設定が必要となる。すなわち、ブレイクポイントが設定されれば、それを正確に識別できるディスクを作製すれば良いことになり、方法論の違いはあっても最終的には感受性試験の第一の目的を達することになり、さらにディスク間同志での互換性も保たれることになる。

BPの設定; BPの概念は我が国よりはむしろ欧米において早く導入され臨床に生かされている。米国臨床検査法標準化委員会(NCCLS)は、ブレイクポイントの決定に際しては、(1)抗菌薬の生体内における薬動力学、(2)抗菌薬の試験管内における特性、(3)被験菌として用いる菌種、菌株の選択、(4)仮に決定されたブレイクポイントと実際の臨床効果との相関性、などを総合的に検討して決定するよう勧告している。一方、英国抗菌薬化学療法学会は独自のブレイクポイント算出法を公表しており、それに基づいて算出された値をBPとして採用している。

BP設定上の問題点; 我が国でも、日本化学療法学会の抗菌薬感受性検討委員会においてBPに関する検討が開始され、すでに幾つかの答申がなされているが、(1)細菌の感受性分布は、菌種、薬剤の種類によって明らかに異なる、(2)従来の抗菌力以外の優れた抗細菌作用を有するものがある、(3)薬剤の体内動態は、宿主の個体差、病態、感染部位および薬の投与方法、投与量、投与時期によって大きく異なる、(4)治療効果は患者背景に強く依存している、ことなどを考慮すると、BPの決定にはあまりにも多くの因子が関わり合うことになり、これらの因子を今後どのように整理して合理的BPを設定していくかが大きな課題と考えられる。

抗菌薬のブレイクポイント

2. 臨床 呼吸器感染症におけるブレイクポイント

琉球大学第一内科

齋藤 厚

わが国独自に設定された呼吸器感染症のブレイクポイント (BP) は多くの注目を浴び、幸い高い評価が得られているようである。

本シンポジウムでは以下のことについて報告したい。

1. 本学会 (JSC) 制定のBPの特徴と欠点 (米国 NCCLSとの比較)

わが国の臨床的BPは感染病態別 (肺炎、慢性気道感染症、敗血症、複雑性尿路感染症、など) に設定され、菌種による区別は現時点ではなされていない。菌種が異なっても同じ MICであれば、同じ効果が得られると云う考え方であり、これは基本的には NCCLSにおいても同様であるが、 NCCLS は一部の細菌においては菌種に重点をおいた菌種別BPを設定している。

表記法は NCCLSではすべての病態を含んだ 3点表記法 (有効であるはず、不定である、効かないはず) であるが、 JSCでは病態別の一点表記法 (80%有効率) である。前者は一見詳細であるように見えるが、 JSCでは病態別に一つであるものをまとめると、一つの抗菌薬に対して現時点では、 5つのBPが設定されており、極めて詳細で且つ親切と云える。

算出方法に関しては、 JSCではヨーロッパと同様薬剤の体内動態を重視した計算式が示されているので、新規抗菌薬の臨床応用以前にも算出可能であるが、 NCCLSでは合議制であり、抗菌薬の臨床評価が終了した時点で遅れて決定される。

薬剤感受性試験はわが国と同様世界中の施設で、 MIC法よりディスク法が圧倒的に多い。米国では Kirby-Bauer法が推奨され、 MICへの換算表が作製されているが、わが国ではこの分野では遅れをとっている。 ディスク法の国際的標準化は各国が独自の培地を持っているので、不可能であろうとされている。

また、 NCCLSでは推奨する使用抗菌薬をグループ分けしているが、経済性が優先され、現在のわが国の考え方とはやや異なっている。

2. 呼吸器感染症におけるBPはどのように利用すべきか?

○ 適正抗菌薬療法指針として利用

1) 原因菌のMICが判明している場合はBPよりで

きるかぎり小さい薬剤を選択する。

2) 原因菌不明 (empiric therapy) の場合は肺炎、慢性気道感染症の起炎菌頻度によって補正された原因菌の分布から %strain \leq BPおよびMIC (50) /BPが大きいものを選択する。

3) 以上に加えて、慢性気道感染症では、起炎菌判明の有無、基礎疾患の有無、感染症の重症度によって臨床効果が異なる結果が得られているので、これらを抗菌薬選択の因子として加味する必要がある。

○ 抗菌薬開発時の早期薬剤評価に利用

抗菌活性とヒトにおける体内動態が推定できる時点で、BPを算出できるので、当該薬剤が臨床に应用された場合の有効率を推測することが可能である。抗菌薬開発を進めるか中断するか判定資料となり得る。

○ 検査室における MIC測定ポイントの決定に利用

MICを測定使用としている菌種の BPがわかっているので、 MIC測定の希釈系列はBP付近とそれより離れた時点のいくつかを、施設の事情によって決定することができる。これは検査の省力化とコストの低減をもたらす。これにより、より多くの抗菌薬の感受性試験が可能となる。

3. 本BPは臨床に应用されているか?

残念ながら、現時点ではほとんど利用されていない。その理由として、 ①多くの施設がディスク法である。②検査室からの報告に際して、 MICにBPが併記されていないので、臨床医にBPの考え方が浸透しない、などがある。

4. 今後の問題点

○ 特殊な細菌群、例えば *M. catarrhalis* や *H. influenzae* などの β -lactamase産生菌、PBPの変化によるMRSAやペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP, PISP) さらには嫌気性菌などは菌種別BPを設定する必要がある。

○ 基礎的検討データがない古い薬剤 (EM, CLDM、など) はBPが設定できないが、広く使用されているので、推定で設定しては如何?

○ BPの改訂と新規薬剤におけるBP設定が必要であるが、現時点では改訂が必要なほどの問題点は指摘されていない。

抗菌薬のブレイクポイント

3. 臨床 尿路感染症におけるブレイクポイント

神戸大学泌尿器科 守殿貞夫

【目的】複雑性尿路感染症に対する抗菌薬の臨床試験データに基づき、尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント(BP)を体内動態指標から予測するための計算式を作成し、その予測BPの臨床的意義と有用性を考察する。

【対象】過去10年間に日本化学療法学会誌に掲載された抗菌薬(48剤)の複雑性尿路感染症に対する第3相比較試験のデータ(9150例)を解析対象とした。観測特性として、①起炎菌に対する抗菌薬の投与前MIC値、②UTI総合臨床効果、主治医効果、細菌学的効果、③第1相試験で観測された体内動態指標のうち最高血中濃度(Cmax)、血中濃度半減期(T1/2)、血中濃度曲線下面積(AUC)、最高尿中濃度(Umax)、1日累積尿中排泄量(UV)、Umax/Cmax(Utr)の6項目を対象とした。

【方法と結果】最初に、集積症例数の多かった複雑性膀胱炎について、以下の手順で検討した。①MIC値と3種の臨床効果との相関性をROC分析により検討した結果、MIC値により最も精度よく予測できるのは細菌学的効果であることが明らかとなった。そこで、80%以上の細菌学的効果(除菌率)が期待できるMICの境界値を「経験的BP」と定義し、各薬剤ごとにそれを設定した。②各抗菌薬の経験的BPをその体内動態指標から予測する計算式を作成するために、まず体内動態指標間の相関関係を調べた。その結果、Cmax、AUC、Umax、UVの4項目間で相互に高い相関関係が認められたため、そのなかで経験的BPとの相関が最も強かったUmaxを代表項目として選定した。③体内動態指標のUmaxとT1/2に、MIC80と薬剤特性とを加えた4項目を説明変数、経験的BPを応答として数量化理論1類を適用した。その際、Umax、T1/2、MIC80については、薬剤数が等しくなるようにカテゴリー化した。また、薬剤特性は注射薬、経口キノロン薬、経口セフェム薬に3分割した。推定された各項目のカテゴリーにおける回帰係数を0.5間隔の簡約値に変換し、この値を利用してBPの計算式を作成した。このと

き、MIC80の簡約値は1であり、結果的にMIC80は計算式には関与しなかった。以上の検討過程を経て、複雑性膀胱炎におけるBPの計算式は、次の通り作成された。

$$BP = \text{定数} \times U_{\max} \times T_{1/2} \times \text{薬剤特性}$$

ここに、各項目の簡約値は、定数：12、Umax：<1000μg/ml;0.5、1000μg/ml≤;2.0、T1/2：<1hr;0.5、1hr≤<2hr;1.0、2hr≤;1.5、薬剤特性：キノロン薬;0.5、経口セフェム薬;1.0、注射薬;2.0である。

④医療現場への応用を意図して、上記の計算式から予測された各抗菌薬のBPをNCCLSのMIC記載法に換算した。それら換算値と経験的BPとのずれは、平均1.381管であった。⑤複雑性膀胱炎に比し集積症例数が極端に少なかった複雑性腎盂腎炎でも、22剤を対象に上記と同様の方法で経験的BPを設定した。この経験的BPと、複雑性膀胱炎における経験的BPとのずれを検討した結果、平均で0.863管低く推定された。これより、複雑性腎盂腎炎のBPは、複雑性膀胱炎での算定値より1管小さい値と見積ることになった。

【考察】BPが高いということは、有効性を期待できるMIC幅が広いことを意味し、BPは同一系統の抗菌薬を相対的に評価する際の一助となる。ただし、BPだけで抗菌薬の優劣は決まるものではなく、これに当該薬の細菌に対するMIC分布を考慮して評価されるべきである。臨床の間では、個々の起炎菌のMICが分かれば、BPとの対比により、適切な抗菌薬を選択できることになる。

今回、このようなBPを求めるため、過去10年間の膨大な資料を基にして、客観的解析を行った。その結果、経験的BPを予測する計算式を統計的方法により作成した。この間、対象とした臨床成績の普遍性など多くの問題点が提起された。シンポジウムでは、これらの点を報告するとともに、計算式より算定された予測BPの臨床応用について解説する。

抗菌薬のブレイクポイント

4. 臨床 敗血症

東京都老人医療センター感染症科 稲松孝思

薬剤感受性試験で測定されたMICがどれだけあれば、敗血症の治療薬として適切であるかの限界値（臨床的ブレイクポイント）を求めるため、緑膿菌、クレブシエラ、黄色ブドウ球菌による敗血症について検討した。

【方法】保存されていた血液分離菌の各種薬剤に対するMICを化学療法学会標準法により測定した。一部の薬剤では類縁薬のMIC値を転用した。個々の患者に投与された抗菌薬の、公表されている体内動態（若年男性ボランティアの1時間点滴投与時）に基づいて、症例ごとの用量と高齢者の特性からピーク濃度を推定した。3日以上投薬された治療エピソードごとに、MIC値、仮のピーク濃度/MIC（P/M比）を求めて治療成績と対比した。

【結果】①緑膿菌：β-ラクタム薬単剤で治療された47治療エピソードについて、分離株の治療薬に対するMICと治療成績の関係を見ると、MIC 0.8~1.6 μg/mlで有効率は9/9(100%)であり、顆粒球減少例においても奏効している。MICが3.2~6.3 μg/mlでは、7/13(53.8%)の有効率であり、有効例は尿性敗血症例が中心であった。MICが12.5~50 μg/mlでは0/7(0%)であった。P/M比で検討すると、P/M比50以上の症例で100%の有効率が得られ、このときのtrough濃度は2~3MICと推定された。②クレブシエラ：1970年代の症例を含む95治療エピソードについて検討した。MICが0.2 μg/ml未満では31/33(93.9%)、0.4~0.8 μg/mlでは18/22(81.9%)の有効率が得られた。1.6~6.3 μg/mlでは16/29(55.2%)であり、有効例の多くは尿性敗血症例であった。12.5 μg/ml以上では1/12(8.3%)であった。また、アミノ配糖体単剤治療が4エピソードあったが、MIC 1.6 μg/mlの1例は無効、0.8 μg/mlの3例（P/M比は5~10MIC程度）は有効であったが、いずれも尿性敗血症例であった。1970年代には、各種薬剤の併用で悪戦苦闘していたが、クレブシエラに対するMICが0.1 μg/ml未満の第三代セフェム薬

やカルバペネムが使用できる今日では、P/M比は容易に数100MICとなり、単剤での治療が可能となった。③黄色ブドウ球菌：56治療エピソードについて類似の検討を行ったが、MICが0.5 μg/ml以下では死亡率から見た有効率は20/22(90.9%)であった。MSSAでは13/13(100%)、MRSAでは7/9(77.8%)であり、両者の基礎病態の差が反映されていた。MICが2~16 μg/mlでは8/16(50%)、MIC 32 μg/ml以上では4/10(40%)の治療成績であった。同様にP/M比を求めると、50以上で優れた治療成績が得られた。

【考察】以上の成績から、今日敗血症治療薬として繁用されるβ-ラクタム薬では、常用量1時間点滴時のピーク濃度の1/50の値が臨床的ブレイクポイントの目安と言える。呼吸器感染症において、薬剤の体内動態、喀痰移行性、抗菌特性を加味した臨床的ブレイクポイントを求める数式が提案されているが、この数式で得られる慢性気道感染症時のβ-ラクタム薬の臨床的ブレイクポイントは結果的に敗血症時と近似した値であった。少数例ながら、クレブシエラ敗血症でアミノ配糖体単剤治療例があり、P/M比によるブレイクポイントは5~10MIC程度であった。いずれも尿性敗血症例であり例数も少ないので即断は出来ないが、抗菌特性を反映したものと思われる。また、黄色ブドウ球菌敗血症におけるバンコマイシンでも、β-ラクタム薬より低いP/M比で奏効しているようである。また、体内動態をシミュレートした殺菌効果に関するin vitroの実験系で、カルバペネムの方が低い濃度での殺菌効果が報告されている。これらの現象に、PAEなどの抗菌特性が反映されている可能性がある。今日アミノ配糖体、マクロライド、テトラサイクリン、ニューキノロンなどの単剤投与で敗血症治療が行われる事例は、特殊例に限られるため、検討できなかったが、このような組織移行や抗菌特性に大きな特徴の見られる薬剤については今後の検討課題である。

司会 那須 勝（大分医科大学第二内科）

沢江 義郎（九州大学医療技術短大部）

司会のことば

大分医科大学第2内科 那須 勝
九州大学医療技術短大部 沢江義郎

第44回日本化学療法学会総会が平成8年5月30日と6月1日の2日間に、鹿児島大学泌尿器科教授 大井好忠総会長の主宰により開催されるが、その前日に鹿児島市を中心とした地元の医師会の先生方を対象として、公開講座1『細菌感染症の化学療法』が開講されることになった。そこで、4つの主要細菌感染症の現況とその治療法について、日本化学療法学会を代表する、その領域の専門家にご講演していただきます。

肺炎を代表とする呼吸器感染症については東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科の渡辺 彰先生に、腎盂腎炎や尿道炎などの尿路性器感染症は鹿児島大学泌尿器科の後藤俊弘先生に、術後感染をはじめとする外科感染症を日本大学第3外科の岩井重富先生に、皮膚科感染症については岡山大学皮膚科の神崎寛子先生にご講演をお願いした。

各疾患における起炎菌の最近における主要な流行菌株とその薬剤感受性分布、薬剤の選択にあたって考慮されるべき注意点、投与方法、副現象などが論じられる筈である。さらに、時間に余裕があれば、地元の先生方と一緒にcost-effectivenessを考慮した最も有効な治療法を考えてみたい。

細菌感染症の化学療法

1) 呼吸器感染症 (市中肺炎を中心に)

東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科

渡辺 彰

【はじめに】

基礎疾患がない軽度の例が市民生活中に発症する市中肺炎を中心に述べるが、その起因菌は入院患者に併発する院内肺炎とは異なり、選択すべき抗菌薬や投与量・期間も自ずと異なる。肺炎治療の多くが起因菌決定前に開始するエンピリック・セラピーである以上、病態診断による起因菌推定に基づいた抗菌薬選択が重要である。

【起因菌の病態別分布】

市中肺炎では肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、モラクセラ、マイコプラズマ、クラミジア、嫌気性菌等が多いが、病態別に頻度が異なる。(1)基礎疾患のない若年者、(2)基礎疾患がない～軽微な高年者、(3)呼吸器基礎疾患(COPD, FLD, BE, oldTB, 塵肺等)を有する患者、(4)全身性・消耗性基礎疾患(糖尿病, 心不全, 腎不全, 胃切除, 膠原病, 意識障害, アルコール/ステロイド常用, その他)を有する患者、の4型に分けると起因菌を推定し易い。発表では各病態毎の起因菌を多い順から要約する。

【市中肺炎起因菌の推定手順】

①ウイルス感染後の細菌二次感染例が多いのでまずウイルス感染を鑑別する。ウイルス感染はWBCが減少し乾性咳嗽が多い。②次にマイコプラズマ/クラミジア感染を鑑別する。流行期に主に若年者で症状・所見の割に炎症反応等が軽く、主に間質性肺炎像を示して前投与のβ-ラクタム薬が無効、等があればマイコプラズマを疑う。同様所見に鳥類飼育・接触歴があればクラミジアを疑う。③次いで嫌気性菌やレジオネラを鑑別する。前者は誤嚥の可能性や呼気・痰の悪臭、空洞・液面形成等を確認する。精神神経症状や不定の症状が強く、夏季の空調冷却器排気の関与や温泉浴時の誤嚥等があれば後者が考えられるが、本邦報告は数十例である。④以上を除外すれば一般細菌が残る。肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブ

ドウ球菌、モラクセラ、緑膿菌等がほぼこの順で多いが、病態別に異なるので、各病態毎に上位の菌を想定する。

【市中肺炎に対する抗菌薬の選択】

まず、経口薬での外来治療か、注射薬での入院治療かを定める。発表では目安を示すが、食欲も重要であり、普段の半分以下の例は入院治療とする。選択抗菌薬は病態別に異なるが、選択毒性に優れるβ-ラクタム薬を基本とする。第一選択は広域ペニシリンであり、第二、第三世代セフェムがそれに次ぐ。第一世代セフェムはインフルエンザ菌への抗菌力が弱く、β-ラクタマーゼに不安定なため選択順位は低い。マイコプラズマやクラミジアにはテトラサイクリンやマクロライドを選択する。新キノロンの適応は、呼吸器基礎疾患のためにβ-ラクタムの感染病巣移行が低下した例と全身性基礎疾患保有例である。ただし、後者は入院治療の適応を常に考慮する。入院例は、中等症までは広域ペニシリンと第二世代セフェムの有用性が高い。重症例は第三世代セフェムやカルバペネムを選択し、併用療法を積極的に考える。嫌気性菌の例にもペニシリンや新世代セフェムの有用性が高いが、中等症以上はクリンダマイシンを併用投与する。

【有効性の判定と投与期間】

効果判定では体温、白血球数、CRP、胸部X線像及び赤沈値の推移を手懸かりとする。適正な治療ではほぼ上記の順で改善する。3～4日治療後の上記項目中、特に前3者の改善が確実ならば有効と考える。外来治療では、最初に3～4日分を処方して再来院時に上記を確認して判定する。後2者の改善はかなり遅れる。基礎疾患なしの例は4～7日、有りの例で7～10日が標準治療期間であるが、compromised hostでは長期間を必要とする。胸部X線陰影や赤沈値は残存しても、改善の方向性が明確であれば治療を終了してよい。症例を一、二提示する。

細菌感染症の化学療法

2) 尿路性器感染症

鹿児島大学泌尿器科

後藤俊弘

抗菌化学療法は、原因菌の分離同定、感受性試験の結果が判明する前に開始されることが多い。

正しい empiric therapy を行うためには、各疾患の病態、原因菌の分離頻度や薬剤感受性の動向、主要な抗菌薬の体内動態や副作用について予備知識が必要となる。

尿路感染症 (UTIs) は、腎臓から外尿道口までの尿路、ならびにそれに隣接する前立腺や精巣上体への微生物の侵入を共通の事象とする広範な疾患群である。原因となる微生物の種類により、非特異的感染症と特異的感染症とに大別されるが、ここでは前者の化学療法について述べる。

UTIs は尿路の基礎疾患の有無により、単純性 UTIs と複雑性 UTIs に分けられる。

単純性 UTIs では原因菌の約 80 % が大腸菌であり、尿路移行性の高い β ラクタム薬、ニューキノロン薬、アミノグリコシドなど有効な薬剤が多い。膀胱炎では通常、3 日間投与が行われるが、尿中半減時間が長く、PAE を有する薬剤であれば、単回投与でも高い有効率が期待できる。腎盂腎炎では、菌血症の合併も考慮にいれ、殺菌力の強い注射用の抗菌薬で治療を開始し、最低でも CRP の正常化するまで経口薬を投与する。

複雑性 UTIs においては、宿主側の要因が感染の成立のみならず化学療法の効果にも大きく影響する。特に、尿路留置カテーテルや結石などの異物に合併した感染症は、バイオフィルム病の病態を呈し、宿主の感染防御能や抗菌薬に抵抗性を示すため難治性となりやすい。このような病態下では、臨床症状に乏しく、化学療法の適応にならないことが多い。しかし、尿流障害を合併すると、腎盂腎炎の急性増悪、急性の前立腺炎や精巣上体炎さらには urosepsis へ進展することもあるので、治療

の適応とならなくても、尿中細菌の培養、感受性検査を定期的に行い、緊急（熱発）時の薬剤選択の参考とする。

細菌性前立腺炎のうち、急性細菌性前立腺炎では、急性腎盂腎炎と同様の基準で薬剤の選択、投与が行われるが、治療期間が不十分であると慢性化することがある。慢性細菌性前立腺炎では、前立腺組織（前立腺液）への移行性に優れたニューキノロン薬を第一選択剤とし、EPS 中の起炎菌の消失を目標に治療を行うが、投薬中止後の再燃例が少なくないので、長期フォローが必要である。

精巣上体炎は原因菌を明確にできないことが少なくない。一般細菌以外に、クラミジアの関与する場合もあることを念頭に、薬剤の選択を行う。UTIs に続発した前立腺炎や精巣上体炎では、抗菌化学療法と同時に、尿路の基礎疾患の発見、治療が必要となる。

細菌感染症の化学療法

3) 外科感染症 (術後感染)

日本大学第三外科

岩井重富

外科領域において術後感染を主体とした感染症の起菌種は時代とともに大きく変貌してきている。これは細菌検出技術の進歩あるいは術後感染予防に用いた抗菌剤の影響が大きい。近年でのMRSA感染症のごとく院内感染によるものも重視しなければならない。過去十数年にわたり外科領域での臨床分離菌の検出状況を検索してきたが、種々の問題点が存在する。臨床分離頻度の高い菌種は *Staphylococcus spp.*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* それに *Bacteroides spp.* である。これらのうち *E. coli*, *K. pneumoniae* については多くの抗菌剤が強い抗菌力を示しており、単独感染であれば単剤投与でも対処可能である。*E. faecalis* はセフェム系抗菌剤のほとんどに強い耐性を示している問題であるが、臨床症例を検討すると病原性はあまり強いものではない。*E. cloacae* もセフェム系抗菌剤の多くに強い耐性を示すが、幸いに臨床検出頻度は上記菌種中最も低い。従って主要検出菌中耐性菌として最も重視すべき菌種はMRSA, *P. aeruginosa* および *Bacteroides spp.* である。また、上記菌種の複数菌感染が非常に多くみられる。これらの菌種を中心に外科領域における術後感染化学療法の問題点について述べる。われわれは1988年に多剤耐性MRSA感染症を経験したが、この第一症例が食道癌術後のMRSA腸炎で非常に重篤な病態を示した。以来、多くのMRSA感染症が発生している。1988年から89年にかけての入院患者1016中の36例(3.5%)に発生しており、創感染、呼吸器感染、腹腔内感染、IVH感染の順位で発生している。MRSAは他菌種とともに複数菌として検出されるものが多いが、MRSAの菌量の変化に伴って病状も変化している。臨床症例の検討および病棟環境調査の結果、MRSAは病原性が強く、伝播性の非常に強い細菌である。腸炎が最も重篤な病態を示したことから、1988からの2年6か月間の全国外科施設調査で126症例の回答を得たが、18症例(14.3%)が死亡している。従来下部腸管手術には多

くの施設で抗菌薬の術前投与を行ってきたが、術後MRSA腸炎の経験から腸内常在細菌の意義を再認識するにいたり、抗菌薬の術前投与を中止している施設が多い。臨床分離保存菌の各種抗菌剤のMIC測定ではMINO, IPMなどが急速に耐性化してきている。現在のところMRSAに対する抗菌薬で耐性化のないものはVCMのみである。外科術後感染では複数菌感染が非常に多い。特に、MRSAは *P. aeruginosa* などの糖非発酵菌との複数菌感染率が非常に高い。VCMの抗菌スペクトルからIPMなどとの併用が多くなされている。われわれは多くの抗菌薬の併用での基礎的実験を行っているが、ABKとAZTとの併用がVCMとほぼ同等の強い抗菌力を示し、臨床においても好結果を得ている。MRSA感染症は各施設での感染対策でやや鎮静化したかのようにみられるが、われわれの外科領域では菌検出率が極度に低下したとはいえない。*P. aeruginosa* の感染とともに今後とも十分注意すべき問題である。外科領域とくに消化器外科領域では、嫌気性菌の検出率が高いが、われわれの臨床分離保存の *Bacteroides spp.* の β -lactamase 産生能をUV法を用いて測定したが、これらの約半数が β -lactamase 産生菌である。これらのうち高度酵素産生菌に対する各種抗菌剤のMICをみると、セフェム第3世代の抗菌薬に対しても強い耐性を示している。このような菌が *E. coli* などと混合感染している場合、たとえ *E. coli* に非常に強い抗菌力をもっていても、病巣内で *Bacteroides spp.* の産生した酵素により失活し、*E. coli* に対しても抗菌力を発揮し得ない可能性が考えられる。実際に培養中での各種抗菌剤の活性を検討したが、急速に失活する抗菌剤が認められる。*E. coli* に強い β -lactam薬でも、 β -lactamaseに弱い抗菌剤を用いると、*B. fragilis* と *E. coli* の混合培養液内では *E. coli* はかえって増殖している。以上より、嫌気性菌の混合感染時には十分な注意が必要である。

細菌感染症の化学療法

4) 皮膚科感染症

岡山大学皮膚科

神崎寛子

皮膚科領域で最も頻度の高い細菌感染症は黄色ブドウ球菌感染症である。黄色ブドウ球菌感染症での問題点は抗菌薬耐性菌の問題と宿主の多様化に伴う疾患の変化である。抗菌薬耐性黄色ブドウ球菌が原因となった皮膚感染症でも、日常的な疾患の場合には大きな問題となることは少なく、適切な抗菌薬の選択あるいは併用により克服できる。しかし、慢性膿皮症などの局所の compromised の状態で MRSA が定着すると biofilm を形成し再燃を繰り返し難治となる。

皮膚科領域感染症の起炎菌として黄色ブドウ球菌と並んで重要なのが、化膿レンサ球菌である。化膿レンサ球菌感染症は1980年代後半より復活の兆しがあり、最近ではアトピー性皮膚炎に合併した重症の連鎖球菌性膿瘍が散見されるようになってきている。化膿レンサ球菌による重症感染症 (Toxic shock like syndrome) も注目されている疾患であり、皮膚科領域ではその合併症としての化膿レンサ球菌単独感染による壊死性筋膜炎が復活してきている。

皮膚科領域感染症治療は以下を基準に抗菌薬を選択する。①黄色ブドウ球菌による伝染性膿瘍：多くの場合小児であるので、AMPC/CVA、CDTR PI、CFDN、RKM の中から選択する。2日たっても全く効果がみられないときには FOM を併用する。外用は限局して、包帯のできる部に行う。GM と FA を併用外用する。②化膿レンサ球菌による伝染性膿瘍：ペニシリン系薬 (AMPC)、ニューセフェム系薬 (CEDN、CDTR PI) から選ぶ。感染後の合併症予防のため10日間は治療を続ける。③多発性汗腺膿瘍：小児の疾患であるが、原因となる黄色ブドウ球菌は多剤耐性菌であることが多いので AMP C/CVA、CFDN、CDTR PI、CCL などの薬剤と FOM を併用する。④癬・癬腫症・瘡：8才未満ならば多発性汗腺膿瘍の治療に準じ、8才以上ならば MINO が、さらに16才以上ならばニューキノロン薬 (LVFX、TFLX) も選

択対象になる。⑤丹毒・蜂巣炎などのびまん性深在性皮膚感染症：黄色ブドウ球菌と化膿レンサ球菌を念頭に置き薬剤を選択する。AMPC/CVA、CDTR PI、CFDN などの中から選択するが、重症ならば CTM と IPM/CS を併用する。48時間たっても反応が認められない場合には、診断と治療を考え直す必要がある。特に、重症感が強い場合には壊死性筋膜炎の発症も考えて対処しなければならない。その場合には早急にデブリドマンが必要である。⑥慢性膿皮症：組織移行の良い薬剤を選択する。ニューキノロン薬 (LVFX、TFLX、CPFX) や MINO、原因菌がグラム陽性球菌に限られていると思われる場合にはニューマクロライド (RXM、CAM) を選択しても良いが、一次性的な感染症ではないので手術的処置の必要な症例も多い。

司会 永山 在明（福岡大学微生物）

大泉 耕太郎（久留米大学第一内科）

本シンポジウム「最近注目の感染症」は総会前日午後
に開催される公開シンポジウムの一つとして企画された
ものである。

感染症の変貌が指摘されている昨今、国内外で最近問
題となっている感染症は数多い。ここではわが国で我々
の身近で日常遭遇する機会の多い感染症に的を絞り、そ
れぞれの領域を代表する研究者から最新の情報を提供し
ていただくこととした。

はじめに、1992年以降、全国各地から報告が相次いだ
劇症型A群レンサ球菌感染症について大江健二先生から、
本症患者のわが国における発生状況、患者背景、病態、細
菌学的所見などを提示していただき、その上で、治療方
針、今後の課題などにも触れていただく予定である。

従来、きわめて低頻度にはかみられないと考えられて
いたペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）による感染症は
1970年代末のアフリカにおける多発事例の報告以来、世
界各地でみられるようになり、昨今、わが国でも小児髄
膜炎、高齢者肺炎などで問題視されるに至っている。

生方公子先生から、このペニシリン耐性肺炎球菌
（PRSP）につき、「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」およ
び演者の研究室に収集された多数の菌株から得られた豊
富なデータをもとに、血清型と病原性、検査材料別PRSP
頻度、などを述べていただく。さらにPRSPの耐性機構に
関する一連の研究の中から、ペニシリン結合蛋白コード
遺伝子、とくにpbp1aとpbp2b、の変異と耐性レベルと
の相関についての解析結果も報告される。

ヒトに病原性を示すクラミジア属の3種、Chlamydia
psittaci、C. trachomatis および C. pneumoniae、それ
ぞれの微生物学的特徴、病原的意義、疫学、感染様式、診
断法、病態および治療法などにつき二木芳人先生に解説
していただく。とくに近年、話題を集めている C.
pneumoniae 感染症のわが国における流行状況、家族内あ
るいは学校・学級内感染の実態に関する疫学調査成績を

お示しいただく。また、未だ確立されているとは言い難
い迅速かつ簡便な確定診断についても言及され、さらに
治療についても選択すべき薬剤、適正治療期間に関する
提言もなされる予定である。

近年、ある種の微生物の慢性持続感染とある特定の疾
患との関連が注目されている。

Helicobacter pylori 感染と胃・十二指腸疾患との関わり
はその代表的なものの一つである。

藤岡利生先生から、はじめに本菌感染の疫学的側面を
解説していただき、次いで本菌の胃粘膜に対する病原性
機序についての現在までの研究成果をまとめていただく。
とくに、本菌の持続感染との関連が重要視されている疾
患の多様性、すなわち、胃炎、十二指腸潰瘍および胃癌、
が菌側の病原的多様性と宿主側の遺伝的多様性の上から
みた場合、現時点でどこまで解明されているのかを示し
ていただく。

その上で、潰瘍症例に対する除菌療法の具体的方法や
将来に向けての胃癌発生予防の可能性についても言及し
ていただく予定である。

抗菌薬の飛躍的進歩により、そう遠くない将来、多く
の感染症の制御が容易になるとの予想に反し、感染症・化
学療法分野では常に新たな問題が提起され、それらへ
の対応に迫られている現状にある。

冒頭にも述べたように、本シンポジウムでは今日解決
を求められている多くの課題の中から、大井会長の意向
を汲み4つのトピックスを採り上げた。

本シンポジウムの成果が会員皆様方の日常診療に直結
し裨益するところ大であることを念願している。

最近注目の感染症

1) 劇症型A群レンサ球菌感染症

国保旭中央病院

大江健二・清水可方

劇症型A群レンサ球菌感染症はA群レンサ球菌の感染に伴って起る原因不明の重篤な病態で、死亡率が高い疾患である。欧米では1980年代の後半から本疾患に関する症例報告の数が増加傾向を示しているが、わが国でも1992年以来、全国各地から報告が相次いでいる。

【定義および診断基準】現在、本疾患の定義や診断基準は正式には決められておらず、病気の全体像も明らかではない。そのため、将来、発病機序や病態生理が解明されるまでの間は、A群レンサ球菌の感染に伴って全身状態が急速に悪化し、早期からショックや多臓器不全の状態に陥り易い病態をすべて本疾患の概念に含めておく必要があると考えられる。^{1)・2)}最近、アメリカでは本疾患の診断基準が提案されている。これによると、本疾患の診断を確定させるためには、血液や骨格筋などの通常は無菌的な部位からA群レンサ球菌が検出されることに加えて、血圧低下・腎機能低下・肝機能異常・血液凝固異常・成人呼吸窮迫症候群・軟部組織の壊死性炎症などの重篤な所見が認められる事が必要とされている。²⁾

【患者の発生状況】私どもの病院では1992年6月から1996年2月までの45ヶ月間に、本疾患に罹患したと考えられる患者12名に遭遇した。東京都立衛生研究所微生物部の五十嵐英夫・細菌第二研究科長の全国調査によれば、本疾患に罹患した患者は全国各地に分布しており、同研究所にはこれまでに約100名の患者に関する情報が寄せられている。³⁾

【患者の概要】患者の年齢は0歳から82歳に及んでおり、特に30歳よりも高い年齢層で患者数が多い傾向が認められている。欧米の文献では、本疾患に罹患した患者には基礎疾患が認められないことが多いとされているが²⁾、わが国の症例では高頻度に様々な基礎疾患が認められている。自験例では83%の症例で糖尿病、慢性肝疾患、悪性腫瘍、左心室肥大、高度の冠動脈粥状硬化症、妊娠中毒、大酒家などの基礎疾患が見出されており¹⁾、

全国調査でも同様の傾向が観察されている。³⁾

【細菌学的所見】患者から検出されたA群レンサ球菌のM型、T型、発熱性外毒素(SPE)の型を調べてみると、{M3,T3,SPE A}、{M1,T1,SPE A+B}などの特定の型に集中する傾向が認められている。³⁾また、私どもの病院では1993年11月から1994年4月までの6ヶ月間に患者数が一過性に増加し、6名の患者が確認されているが、この時期に病院を受診した患者から検出されたすべてのA群レンサ球菌の中で、{T3,SPE A}型が占める割合が一過性に著しく増加していたことが判明している。⁴⁾現在、これらの検査所見の意味付けは不明のままである。【治療方針】本疾患は病気の進行が速く、いったんショックや多臓器不全の状態に陥ると回復が困難になるので、早期診断・早期治療を心掛けることが肝要である。疑わしい患者に遭遇した際には、細菌検査の結果が判明するのを待たずに、ペニシリンG・クリンダマイシンなどによる化学療法、免疫グロブリン製剤の投与、壊死組織の外科的切除、その他の補助療法を遅滞なく開始する必要がある。

【今後の課題】現在、本疾患の全体像は明らかではなく、発病機序、病態生理、臨床検査所見や臓器病変の詳細も不明のままである。そのため、今後、多くの症例について地道な分析を進めて行く必要があると考えられる。

【文献】1).大江健二：劇症型A群レンサ球菌感染症.モダンメディア1995;41:52-59.2).Stevens,D.L:Streptococcal toxic-shock syndrome:spectrum of disease, pathogenesis,and new concepts in treatment.Emerg. Infect.Dis.1995;1:69-78.3).遠藤美代子、他:わが国における劇症型A群レンサ球菌感染症100例の検討.感染症学雑誌(投稿中)4).奥野ルミ、他:劇症型A群レンサ球菌感染症が一過性に多発した病院におけるA群レンサ球菌のT型、発熱性毒素型の月別推移.感染症学雑誌(投稿中)

最近注目の感染症

2) ペニシリン耐性肺炎球菌

帝京大学医学部臨床病理

生方公子

近年、本邦においてもペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) による感染症が注目されているが、シンポジウムにおいては全国各地から収集された肺炎球菌についての血清型別からみた疫学と、PBP遺伝子の変異からみたペニシリン耐性レベルとその機構について述べたい。

§ 肺炎球菌の血清型

肺炎球菌の病原性はその莢膜によって左右され、検査材料から分離された肺炎球菌がどのような血清型の菌であるかが極めて重要である。「ペニシリン耐性肺炎球菌研究会」によって収集された菌株、および当研究室へ依頼を受けた菌株のうち、化膿性髄膜炎ならびに敗血症例からの分離株 (現在104株) の血清型は6型と19型が最も多く (各25%程度)、次いで3, 10, 14, 23型がそれぞれ7%程度見い出されている。これらのうち、PRSPの比率は40%に達しており、19型が6型の約2倍と高率である。次いで23型で、14型と11型がわずかに認められる。型別不能株は見い出されない。

一方、他の検査材料をみると、耳漏由来株では19型が圧倒的に多く、次いで3型であり、23や6型の比率は低い。小児の鼻咽腔や咽頭由来株では6, 19, 23型が多く、成人の喀痰由来株では19, 23, 6, 3型が多いが、型別不能の莢膜を有していないと思われる菌株の比率が高い。型別不能株はほとんど病原的な意味は有していないと思われる。

§ 遺伝子変異からみたペニシリン耐性

肺炎球菌のペニシリン耐性には、β-ラクタム系薬の作用標的であるペニシリン結合蛋白 (PBP: 1A, 1B, 2B, 2A, 3および2X) をコードしている遺伝子のうち、pbp1a, pbp2b, pbp2x遺伝子変異が関与しているとされる。これらのうち、私共はpbp2b遺伝子について解析しているが、この遺伝子変異を検索することによって、高率にPRSPの検出が可能であることを明らか

にしている。

一方、PRSPに対するβ-ラクタム系薬の抗菌力と各PBPに対する親和性の関係を調べると、PBP1Aに対する親和性がMICと最も高い相関 ($ID_{50} \gamma = 0.9355$) を示し、次いでPBP2B ($\gamma = 0.7728$)、PBP2A ($\gamma = 0.5076$) の順で、1Bと3に対する親和性とMIC間には相関はみられない。

このようなことから、ペニシリン耐性を論ずる際には、pbp2bのみならずpbp1a遺伝子の変異をも同時に解析する必要性が示唆された。つまり、両遺伝子のトランスペプチダーゼ活性領域で、酵素機能の発現に不可欠な領域の変異の有無をPCRによって検索し、耐性レベルとの関係を調べ、次のようなことが明らかにされつつある。

①pbp1aとpbp2b遺伝子に決定的な変異が見い出されない場合: PCGに対するMICは $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、PRSPと判定される。 ^3H -PCGを用いたPBPの解析でも親和性の低下はみられない。

②pbp1aとpbp2b遺伝子の両方に変異を有する場合: 大多数の株がPCGに対して $\geq 0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のMICを示し、PRSPと判定される。

③pbp1aは変異、pbp2bには重要な変異が認められない場合: PCGに対するMICが $0.125 \sim 0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ のいわゆるPISPが多い。稀に見い出されるMICが $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ の菌株では、PBP2Aの親和性が減弱していたり、2Xが見い出される。

④pbp2bが変異、pbp1aには重要な変異が認められない場合: PCGに対するMICは $0.125 \sim 0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ でPISPとみなされる。

この他に、セフェム系薬耐性にはさらにpbp2x遺伝子の関与が報告されているが、通常は見い出されないこのPBPは、PBP2Aの親和性が減弱した時に検出され易い。PBP2XとPBP2Aとの関連性は今後の課題であろう。

最近注目の感染症

3) クラミジア肺炎

川崎医科大学呼吸器内科

二木芳人

クラミジア属は現在 *Chlamydia psittaci*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* および *C. pecorum* の4種に分類されており、このうち *C. pecorum* を除く3種がヒトに病原性を有し、いずれも呼吸器感染症、肺炎を生じ得る。

C. psittaci はオウム病の病原微生物として古典的な病原クラミジアであり、一時ペットブームによって汚染鳥類が多く輸入された時期に問題となったが、近年ペット鳥への抗菌薬投与なども行われており、散発的な発症をみるにとどまっている。しかし、時に家族内発生例がみられたり、購入したペット鳥よりの感染により、販売元のペットショップが訴訟される事例などもあり、また、時に重症化の報告もあるので注意が必要であろう。

C. trachomatis による肺炎も、新生児の産道感染による肺炎などはよく知られているが、STDとしての呼吸器感染例もみられ、肺炎に至る例は稀と考えられるが、鑑別診断の1つとして忘れられない。

近年最も話題の多いクラミジアが *C. pneumoniae* であり、我国をも含めた世界的な浸淫状況が多くの疫学調査で明らかとなっており、上気道炎、気管支炎あるいは肺炎などの急性市中呼吸器感染症の病原として、10%前後を占めるものと考えられている。我国におけるその流行状況についても、教室の岸本らの調査をはじめいくつかの報告があり、家族内や学級、学校内での実態が明らかにされつつある。また、最近では *C. pneumoniae* と動脈硬化性病変との関連性など、異なる視点からの病原性なども注目されている。

クラミジア感染症の臨床的な問題点は、まず第一に診断法にあり、クラミジア肺炎は、特に頻度が高いと考えられる。*C. pneumoniae* 肺炎は、臨床的に *M. pneumoniae* による肺炎との区別がつきにくく、また、治療薬の選択も全く同一でいずれも著効するので、病原診断が確定されずあるいはマイコプラズマ肺炎、異型肺炎として済まされている例も多いと考えられる。確定診断のために不可

欠のクラミジアの分離は、培養細胞を必要とし、また特殊な設備や時間を要することなどから、一般には施行されていない。また、抗体価測定法は、ペア血清を必要とすることから、病初期の診断法としては適していない。実際に迅速診断の面から多用されているのが抗原検出法である。クラミジアの抗原検出法には、蛍光抗体法、酵素抗体法、遺伝子診断法などがあり、多数の検査キットが開発され、臨床応用されるに至っている。現在、これらの検査キットのほとんどが *C. trachomatis* 検出用で、他のクラミジアに特異的な診断法は、蛍光抗体法を除いて未だ開発段階にあり、これらの診断は属特異的な酵素抗体法や血清抗体価測定法に頼っているのが現状である。より迅速性が高く簡便な診断法の確立と、キット化による普及が望まれている。

クラミジアは細胞壁を持たず、かつ偏性細胞寄生性であることは、その治療を考える上での重要なポイントとなる。 β -ラクタム薬やアミノグリコシッド系薬は、この点からクラミジア感染症には無効であり、細胞内移行性に勝れたマクロライド薬やテトラサイクリン薬、あるいは近年開発の目覚ましいニューキノロン薬の一部のものが良好な *in vitro*, *in vivo* 抗クラミジア活性を有し、臨床の有用性もいずれの薬剤においても高く評価されている。特に肺炎の場合、肺組織への移行性の高いマクロライド薬、特にニューマクロライド薬とされる新しい経口マクロライドが、安全性も勘案して現在では第一次選択薬と考えられ、現在のところ耐性化などの報告もないので、その治療は比較的やすい。ただ、適性治療期間の設定や高齢者で時に見られる重症例での対応、前述した診断に関する問題、あるいは特殊な病原性など、クラミジアに関する課題はまだ多い。

最近注目の感染症

4) *Helicobacter pylori* 感染症

大分医科大学第二内科

藤岡利生

従来より、胃炎や消化性潰瘍の発症にはストレスや酸分泌の影響が重要視されてきたが、1983年に*Helicobacter pylori*がヒトの胃粘膜から初めて分離・培養されて以来、本菌感染と各種胃・十二指腸疾患との関わりが注目されはじめている。*H. pylori*感染症はヒトにおける最も頻度の高い慢性の細菌感染症の一つであり、その分布は全世界に広がっている。本菌の感染源、感染ルートやその他の疫学的事項はいまだ解明されていない点が多いが、本菌の感染は水系感染を主体とした経口感染でありその陽性率は社会経済状態と密接な関係を有し、一般に文明国においては比較的低率であり、発展途上国では高率である。

*H. pylori*感染と胃炎との関連性は、ボランティアや動物モデルを用いた感染実験においてKochの原則を満足し、さらに本菌の持続感染は胃粘膜の萎縮性変化を進展させることが明らかになった。

*H. pylori*の胃粘膜に対する病原性機序を説明するためのいくつかの候補があげられている。中でも、*H. pylori*のもつ強力なウレアーゼ活性、活性酵素、サイトキシンおよびサイトカインなどの関与が考えられているが、どの因子が最も重要な役割を果たしているかは現在のところよくわかっていない。一方、*H. pylori*の感染によって引き起こされる疾患の差異を説明するために菌株間の多様性を検討する試みが行なわれ、遺伝的多様性と病原的多様性が検討されはじめている。今後、この疾患多様性は感染した*H. pylori*の菌株自体の多様性に基づくものか、あるいは感染を受ける宿主側の要因によるものかの検討が必要である。

最近の研究によれば、除菌治療により消化性潰瘍の再発が抑制されることが明らかとなり、1994年2月に行なわれたNIH Development Consensus Conference on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Diseaseでは「すべての*H. pylori*陽性の消化性潰瘍症例に対して、初発・再

発を問わず酸分泌抑制剤に加えて抗菌薬による治療を行なう必要がある」と結論された。現在、海外の多くの国では、既に*H. pylori*に対する除菌治療が承認されている。このような背景から、わが国でも*H. pylori*除菌治療の健康保険適応取得のための臨床試験が開始された。その主なものは、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) に抗菌薬を1剤併用する2剤併用療法 (dual therapy) とH₂受容体拮抗薬に抗菌薬を2剤併用する3剤併用療法 (triple therapy) が主体となっているが、PPIと抗菌薬2剤を併用する3剤併用療法の検討も近い将来開始される予定である。しかし、現時点では単剤で*H. pylori*を除菌出来る薬剤がないために併用療法が必要となり、どのような組合せが良いか、あるいは除菌治療後の*H. pylori*の再出現や耐性菌の出現など、解決されなければならない多くの問題点が残されている。

1994年にWHO/IARCは胃癌発症と*H. pylori*感染との関連性について、「*H. pylori*はdefinite carcinogen (group 1)である」と結論した。この結論の根拠は抗HP-IgG抗体価の測定を用いた疫学的研究に基づいており、胃癌の発症に*H. pylori*が果たす役割については全く解明されていない。現時点では*H. pylori*の持続感染によって胃粘膜の萎縮性変化が進展することが動物実験および臨床的な長期観察において確認されている。*H. pylori*感染→表層性胃炎→萎縮性胃炎→腸上皮化生→胃癌発症へと至る一連の連鎖のなかで、*H. pylori*の感染が果たす役割については今後の検討課題である。今後、*H. pylori*感染と胃癌発症との関連性が明らかになれば、胃癌発症予防のために比較的若年の慢性胃炎症例が除菌治療の対象となる可能性がある。

近年の多くの研究結果から、本菌感染の病態が徐々に明らかにされはじめている。本シンポジウムでは、*H. pylori*感染症の最近の話題について述べてみたい。