

第44回日本化学療法学会東日本支部総会

会期: 1997年10月30日, 31日

会場: 横浜パークロイヤルホテルニッコー

会長: 井上松久 (北里大学医学部微生物学)

教育講演 II

シンポジウム I : 感染症起炎菌の変遷と将来展望

抗菌薬療法に際して考慮すべきこと

司会のことば

嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学微生物学・難病治療研究センター

近代抗菌薬療法は benzylpenicillin (PCG) が臨床に供された時に始まる。爾来, 170 剤にも及ぶ抗菌薬が開発され, 細菌感染症の治療の領域は近代医療の中でも特筆に値する成果を挙げてきた。しかし, 時を同じくして派生した耐性菌や有害事象の諸問題, さらに今日ではこれらに immunocompromised host の増加が加わり, 抗菌薬療法の在り方が以前にも増して大きく問われるに至っている。すなわち, 適正抗菌薬療法への模索である。

言うまでもなく, この適正抗菌薬療法を模索する上で重要なことは, 感染症を host-parasite-antimicrobial-agent の三要因から十分吟味することである。

すなわち, host の要因としては来診時の病態 (onset, clinical feature) を正確に把握することは勿論のこと, 年齢, 生活歴, 合併症, 薬歴, 既往症, 旅行歴, 家族歴などを十分考慮する。検査所見ではとりわけ非特異的感染防御反応や特異的免疫反応の程度に注意し, 同時に血清アルブミン値, 総コレステロール値, 貧血の有無などを参考にして全身管理に十分留意する。

起炎菌の確定や薬剤感受性の成績を知るまでには相当の時間を要するので, host の病態を十分考慮して可及的速やかに empiric therapy を開始する。

また, 抗菌薬はそれぞれ作用機序, 抗菌スペクトル, 感染病巣への移行性が異なる。したがって, 抗菌薬選択に際しては抗菌薬の物性を理解し, それぞれの pharmacokinetic や pharmacodynamic に即した投与法を行う。

抗菌薬に副作用も, 従来はアレルギー反応や抗菌薬自身のもつ毒性によるものが主に考えられたが, 今日では薬剤間相互作用 drug-drug interaction による重篤な副作用も報告されており, 更なる注意が必要となった。

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院

竹田多恵

国立小児医療研究センター

感染症は連日のように新聞にもとりあげられ, 社会の耳目を集めている。

感染症が微生物による伝染性疾患として確実にとらえられたのは, おそらく一世紀前であって, 抗菌薬による治療すなわち抗微生物薬化学療法が本格的に確立され普及したのは, ここ半世紀である。この半世紀の間に, 感染症の分野での研究, 発展はすばらしいものがあり, 多くの感染症を克服することができた。しかし MRSA, ペニシリン耐性肺炎球菌, バイコマイシン耐性腸球菌, レジネオラ症, O 157 感染症, AIDS, ATL, ハンタウイルス肺症候群などいわゆる Emerging・re-emerging infectious diseases も少なくなく, 人類は微生物との間に絶えることのない闘いをつづけていることは周知のところであり, 適切な対応策の確立がせまられている。このような状況の中で感染症・化学療法・細菌学会が合同のシンポジウムのテーマの一つとして「感染症起炎菌の変遷と将来展望」をとりあげられた所以もここにあると思われる。

本シンポジウムでは, 抗微生物薬化学療法の歴史の中で, いかに病原性微生物が変遷をとげ, その絶えざる変化は将来どのような方向に向かっていくかを考察しながら, それに対する軌道修正が可能であれば, いかに対応すべきかを見出すことを目的に各科領域感染症の起炎菌の現状を把握しながら, その将来像と対応策について討議してみたい。感染症の変化は今後もなお継続するが, その中で感染症研究者がいかに対処してきたかを次の世代に伝承しておくことも重要と考える。このシンポジウムはその出発点として役割を果たすよう演者とともに努力したいと考えている。

1) 敗血症

加来満夫

聖マリアンナ医科大学微生物学

敗血症は宿主の感染防御機能の低下をもたらす基礎疾患や手術、IVH カテーテル、ステロイド剤投与などの種々の医原的要因が誘因となり発症する重篤な全身感染症である。血液分離菌の現状を解析する目的で聖マリアンナ医科大学における 1996 年の血液分離菌上位 10 菌種と、同じ大学病院である長崎大学 (1995 年および 1996 年)、多くの医療施設からの検体を取り扱っている三菱化学ビーシーエル (1996 年 10 月—1997 年 10 月)、さらには厚生省委託事業として全国の医療施設からの各種細菌の分離状況を解析している医療情報システム開発センターの報告書 (1995 年 1—2 月) の成績を比較検討した。いずれの施設においても、*S. aureus* および *S. epidermidis* の 2 菌種のいずれかが上位 1, 2 位を占めており、その他の上位菌種は、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *C. albicans* などであった。

また、長崎大学における 1980 年時と 1996 年時の血液分離菌の成績を比較検討し、血液分離菌の年次的変遷の解析を試みた。1980 年時と 1996 年時の類似点としては、いずれの年代でもグラム陽性菌では *S. epidermidis* および *S. aureus* の分離頻度が高いこと、グラム陰性菌では *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* の 3 菌種の分離頻度が高いことが特徴として挙げられた。また相違点としては、1980 年時に比べ 1996 年時では MRSA の分離頻度が増加していること、真菌の分離頻度が増加していること、*P. aeruginosa* を含めたブドウ糖非発酵菌の分離頻度が増加していることが特徴的であった。

さらに、敗血症の起炎菌の将来展望を考えていく上で貴重な症例を昨年経験した。この症例は筋ジストロフィーを基礎疾患にもつ 6 歳女児の敗血症症例で、起炎菌はカルバペネム分解酵素 class B β -lactamase を産生する *S. maltophilia* (*X. maltophilia*) であった。今後、敗血症の起炎菌としては、このような薬剤耐性が強く抗菌薬投与により選択残存してくるもの、さらには気道や尿路、腸管への定着性が強く血中への侵入性が強いもの、などが確実に増加してくることが予想される。

今後このような敗血症の起炎菌を予測し、的確に予防対策をはかっていくためにも、宿主の感染防御能や起炎菌の病原性、抗菌薬の適正使用などに関する基礎と臨床が一体となった研究の進展が望まれるとともに、分離菌・耐性菌などに関する全国的なサーベイランスネットワークの構築が必要不可欠であると思われた。

2) 中枢神経感染症

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

細菌性中枢神経系感染症のもっとも代表的な疾患は化膿性髄膜炎である。本疾患は小児に多く、我が国の一般的な病院における小児入院患者に占める比率は 0.3~0.4 %程度と考えられている。国内では 1966~1978 年及び 1979~1984 年の 2 つの期間において、小林ら及び藤井らによる全国調査が実施されているが、これらの調査によれば、症例の約 1/4 は生後 1 ヶ月未満の新生児であり、4 歳未満の症例が 4/5 以上を占めている。また起炎菌の種類は、生後 3 ヶ月未満の新生児・乳児では大腸菌と B 群溶血性連鎖球菌が、3 ヶ月以降ではインフルエンザ菌と肺炎球菌が多く、この 4 菌種で起炎菌判明例の 50~70 %を占めている。こうした傾向は、現在においても大きな変化はないものと考えられるが、主要な起炎菌である肺炎球菌については、近年ペニシリン耐性肺炎球菌の増加が大きな問題となっており、小児化膿性髄膜炎における治療法の選択や予後に影響を及ぼしている。またインフルエンザ菌に関しても、 β -ラクタマーゼ産生によるアンピシリン耐性株の比率は 15~20 %と従来から大きな変化は認められていないものの、最近では β -ラクタマーゼ産生によらない β -ラクタム系薬耐性を示す菌株の出現が話題となっており、今後問題となる可能性がある。一方悪性腫瘍に対する治療法の進歩や HIV 感染症の増加、臓器移植の普及により、免疫不全患者における中枢神経系感染症が今後増加する可能性も考えられ、この場合には真菌や結核菌が問題となることが予想される。

そこで今回 1985 年以降の化膿性髄膜炎の症例について全国調査を実施し、最近の起炎菌の動向について検討した。調査対象施設は以前に小林、藤井らの調査の際に回答のあった 130 施設を含む全国の主要な公的医療機関の小児科 332 施設で、調査対象期間は 1985 年 1 月から 1997 年 6 月とし、回答が得られた 105 施設、963 症例を解析対象とした。症例の年齢分布は 1 歳未満の乳児が全体の約半数を占め従来の報告と変わりなかった。また年齢別の起炎菌の頻度についても前述のような従来から認められている傾向と同様の傾向であった。一方起炎菌の変遷に関しては、起炎菌が判明している 837 例について年次別に解析した結果、いずれの年次においてもこれまでの調査と同様にインフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群溶血性連鎖球菌、大腸菌の順に分離頻度が高かったが、菌種別に変動をみると、インフルエンザ菌は 1980 年代の 30~40 %が 1990 年代になると 40~50 %とやや増加する傾向が認められた。また肺炎球菌も 1980 年代には 20 %前後の分離率で推移していたのが、1990 年代に

なると次第に増加し、特に最近の3年間では増加傾向が著しく、1997年は36%とインフルエンザ菌に迫る高い頻度であった。B群溶血性連鎖球菌は概ね10%と特に大きな変動はなく、大腸菌は、インフルエンザ菌や肺炎球菌とは逆に1980年代の10%から最近の3年間では2%前後と、著明に減少する傾向が認められた。インフルエンザ菌のうちアンピシリン耐性株（ここでは各施設の感受性検査でアンピシリンに中等度感受性以下を示す菌株）の割合は30%前後で推移していたが、1996年が44%、1997年が38%と最近増加する傾向にあり、これら耐性株の中には β -ラクタマーゼ非産生株も認められていた。一方肺炎球菌のうちペニシリン耐性株（ここでは各施設の感受性検査でペニシリンGに中等度感受性以下を示す菌株）に関しては、1980年代には認められなかったが、1990年代になって年々増加し、最近では50%前後にまで達していることが判明した。インフルエンザ菌による化膿性髄膜炎の死亡率はアンピシリン感性株と耐性株の間で差は認められなかったが、肺炎球菌では感性株の死亡率が7.1%であったのに対し、耐性株の場合には13.5%と高かった。

以上のように化膿性髄膜炎における起炎菌の変遷をみると、インフルエンザ菌と肺炎球菌、特に肺炎球菌の分離頻度が近年増加していること、アンピシリン耐性インフルエンザ菌及びペニシリン耐性肺炎球菌の分離頻度が増加しており、中でもペニシリン耐性肺炎球菌の増加が著しいこと、ペニシリン耐性肺炎球菌による化膿性髄膜炎では死亡率が高いことなどが判明した。今後化膿性髄膜炎に対する化学療法を選択する際にはこうした点を十分に考慮し、起炎菌についての迅速かつ的確な診断に心がけるとともに、これらの耐性菌による化膿性髄膜炎に対する治療薬の開発をすすめていくことが重要である。

3) 呼吸器感染症

渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科

呼吸器領域でも感染症起炎菌は変貌しつつある。発表では、呼吸器感染症を市中一院内発症別、一次—二次—三次医療の別に分けて言及するが、一般細菌の他に呼吸器ウイルス、抗酸菌についても触れる。

主要起炎菌を概観すると1950年代にPCase産生*S. aureus*、60年代は緑膿菌を含むGNB、70年代は緑膿菌以外のNF-GNB、80年代はMRSA、90年代にPRSPが出現して問題となった。

一次—二次—三次医療の別あるいは市中一院内発症の別で見ると、前者ほどグラム陽性菌—感受性菌の頻度が高く、後者ほどグラム陰性菌—耐性菌が高い。なお、後者の院内発症例ではMRSAと緑膿菌、さらには抗酸菌、

真菌、原虫、CMV等のウイルスの関与が多くなる。

耐性化傾向はPRSPとMRSAで著しく、前者ではマクロライド耐性の頻度も高い。肺炎球菌の過半数との報告もあり、強毒菌であるので、小児科や耳鼻科に続き呼吸器領域でも難治化の可能性がある。後者では1980年代に抗菌力を示していたキノロン系やカルバペネム系、ミノサイクリンへの耐性化が進行している。

新型インフルエンザウイルスの出現が危惧されている。宮城県小児科医会では21年前から日本初の感染症サーベイランスを、仙台市内科医会も15年前から気象条件との相関の解析と定点におけるかぜウイルス分離を開始し、インフルエンザの流行予測を始めた。その結果、仙台市では平均気温が5℃、絶対湿度が5g/m³を割ると初めて流行が始まり、しかも春から秋にかけて優位に検出される型が流行することが判明した。新型ウイルスについてもかかる対策を広く行えば、流行前の把握と対処が可能である。

集団感染なども多く、結核症は依然として脅威であるが、近年非定型抗酸菌が増えている。抗酸菌全体の中で20~30%の分離率とされるが、これは三次医療機関の成績であり、市中での頻度は不明である。宮城県の結核・肺癌検診で喀痰培養を行った要精査者では、結核菌—非定型抗酸菌の比率は平成3年以降逆転し、後者が増加中である。慢性化するとともに多くの抗結核薬に耐性を示すので要注意である。

4) 消化器外科術後感染症

炭山嘉伸

東邦大学医学部外科学第三講座

教室症例をもとに最近10年間の消化器手術・周術期管理の変化と術後感染症の変遷について検討した。手術手技に関する最大の変化は内視鏡手術の普及であり、特に、胆嚢摘出術では84%が腹腔鏡下に行われた。術後感染症発症率は、従来までの上腹部切開による胆嚢摘出術の14%から腹腔鏡下胆嚢摘出術の1%へと有意に減少した。また、大腸癌手術では自動吻合器の普及で低位前方切除術の適応が拡大され、術後感染発症率が高度であったMiles手術の適応が減少した。それに伴い大腸手術の術後感染症発症率は26.1%から11.2%へと減少した。起炎菌ではMRSAの出現が最も大きな問題であった。当初死亡例も報告されたMRSA腸炎はVCMの早期経口投与で重症例は激減した。また、院内感染対策が行われ、抗菌薬の使用方法が反省された。特に術後感染症予防の抗菌薬は、従来の広い抗菌力を有する薬剤の併用・長期投与から、手術臓器別に術野の汚染菌を考慮した狭い抗菌力の薬剤の3-4日間程度の使用に代わった。手術期管理ではIVHによる栄養管理や人口呼吸器によ

る呼吸管理の適応が正しく検討され、術後管理が単純化された。これらの対策の結果、MRSA 感染発症率は 4.1% (対消化器手術) から 0.7% へと有意に減少した。一方で、*P. aeruginosa*, *Enterococcus* が増加している。MRSA 感染を契機に院内感染対策や周術期管理の再検討により安易な高度集中治療のルーチン化が反省され、合目的な単純化された周術期管理が望まれている。今後、消化器手術全体の術後感染発症率の有意な減少と、*P. aeruginosa*, *Enterococcus*, 真菌感染への対策が望まれる。

5) 尿路感染症

小野寺昭一

東京慈恵会医科大学泌尿器科

尿路感染症における起炎菌は、単純性尿路感染症と複雑性尿路感染症で大きく異なる。単純性尿路感染症の起炎菌は大腸菌が主体であり、その分離頻度に大きな変動はみられないが、複雑性尿路感染症の起炎菌は、汎用される抗菌薬の種類や院内感染などによって影響を受け変遷する。他科領域の感染症と同様に複雑性尿路感染症においても、1970年代は弱毒グラム陰性桿菌感染症の蔓延にともなって第3世代セフェム薬の使用量が増加し、その結果として1980年代以後はMRSAや腸球菌などのグラム陽性球菌群の分離頻度の増加がみられ、その傾向は現在でも続いている。幸い、現時点において、尿路由来のMRSAは臨床的にそれほど重要な問題を起こしておらず、腸球菌についても薬剤耐性化の傾向は明らかではない。一方、泌尿器科領域においては、ニューキノロン系抗菌薬の使用量の増加にともない、グラム陽性球菌類や緑膿菌における耐性菌の増加あるいは、尿道炎におけるニューキノロン耐性淋菌の増加など新たな問題が出現してきている。

本報告では、尿路感染症における起炎菌の変遷とその将来展望を考察するに当たり、まず、わが国における尿路感染症起炎菌の最近の動向について review し、われわれの成績を提示しながら今後の起炎菌の動向について類推する。さらにわれわれの施設における抗菌薬の最近の使用状況と起炎菌に対する感受性の変化についても検討を加える。

6) 腸管感染症

相楽裕子

横浜市立市民病院感染症部

この半世紀の間にわが国は発展途上国から先進国へと変貌を遂げ、世界に誇る衛生的な国になったはずであっ

た。ところが、文明化によって発生する感染症があるという皮肉な結果をみるようになった。わが国の腸管感染症の変貌を起炎菌と患者背景の面から考えてみたい。

起炎菌からみると、大きくいえば伝染病原菌から食中毒原因菌あるいは抗菌薬投与に関連する日和見感染菌へのシフトである。これらの中にはいわゆる新興感染症の原因となっているものも多い。*Campylobacter jejuni*, 毒素原性大腸菌, ベロ毒素産生性大腸菌 (VTEC) などは代表的である。*Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas hydrophila/sobria*, NAG ビブリオは1982年に食中毒原因菌に指定された。抗菌薬関連性下痢症の原因菌として *Clostridium difficile*, MRSA がある。

患者背景からみると、(1) 小児や高齢者あるいは基礎疾患をもつ易感染性宿主に関連する下痢症の増加、(2) 輸入感染症の増加、(3) 食中毒あるいは集団発生の増加が挙げられる。(1) では、重症サルモネラ症、VTEC 感染症に伴う溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な合併症、HIV 感染症の多彩な腸管感染症が挙げられる。(2) では、赤痢菌、コレラ菌のような法定伝染病起炎菌が含まれるのが特徴である。1992年に出現した O139 ベンガル型コレラ菌は1994年には早くも国内に持ち込まれている。輸入ヒナ鳥に関連する世界的に流行している *S. enteritidis* によるサルモネラ症もこの範疇であろう。(3) では、1996年に国内で発生した VTEC O157 の大規模な集団事例を筆頭に、近年は1件500名以上の大規模な集団事例が増加している。易感染者の集団である病院では食中毒事例ばかりでなく、*Salmonella* 属、赤痢菌、*Clostridium difficile*, MRSA などによる院内感染の危険が指摘されている。小児や高齢者が集団生活する施設でも同様である。

腸管感染症は今後とも、食品・水媒介、人獣共通あるいは院内感染症として発生してゆくことが予測される。

シンポジウムⅡ：抗菌薬の新たな展開

司会のことば

清水喜八郎

北里研究所

井上松久

北里大学医学部

わが国で感染症の治療に抗菌薬が使われてすでに50年経過した。この間、多くの抗菌薬が日本で開発され、この分野では世界有数の国となった。その一方で、抗菌薬の使用と耐性菌出現の問題が繰り返し論議され、そのつど新たな抗菌薬を開発し、対応してきた。ところが、その多くは抗菌力を重視したものが主たる製品であり、結果として耐性菌の出現を抑制するなどの特徴をもった

ものではなかった。最近は、特徴ある抗菌薬が要求されており、その開発スピードも下降傾向である。このような状況下では、従来通りの抗菌薬の主作用だけに目を向けた開発や評価から抜け出すことも必要であろう。抗菌薬の二次、三次作用、例えば宿主の生体防御機能の賦活化などの特性を見いだすことによって、新たな作用を主とした治療薬の開発も可能となる。

このシンポジウムは、感染症治療薬としての抗菌薬を宿主の防御反応との関わりから見直すことを中心課題とした。そこで、抗菌作用以外の薬理作用やその他多くの特性が明らかになりつつあるマクロライド系薬とホスホマイシンの二剤についての話題を取り上げた。いずれの演者も、それぞれの領域で独創的な観点から取り組んできた実績をもつ専門家であることから、抗菌薬についてわれわれが予期しなかったいろいろな作用を具体的、且つ最新の情報も含めて紹介していただけるものと期待される。そして、このシンポジウムをきっかけに今使っている抗菌薬や使われなくなってしまった抗菌薬の中から、まったく新しい作用を目的とした使い方が展開されればと期待する次第である。

1) マクロライド系

a. 14 員環マクロライドと気道炎症病態

工藤翔二

日本医科大学第四内科

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB) は、わが国で確立された呼吸細気管支炎領域の慢性炎症を特徴とする難治性の気道炎症性疾患である。かつては進行する気道感染によって呼吸不全に陥る予後不良な疾患であった DPB は、1984 年以降、エリスロマイシンをはじめとする 14 員環系マクロライド療法の導入によって、治し得る疾患となった。

厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班による DPB の予後に関する検討では、1970 年代および 80～84 年に登録された患者の 5 年後の生存率は、それぞれ 57.6%、71.0%であったが、85 年以降の登録者では 93.4%に改善している。

今日、14 員環マクロライド療法の作用機序は、臨床的事実から本来の抗菌作用ではなく、気道炎症の改善にあると考えられ、過去 10 年間の作用機序をめぐる研究は、気道炎症病態の解明と深く結びついて行われてきた。この間、気道炎症に関わる 14 員環マクロライドの新たな作用として、気道上皮細胞のムチン産生および Cl⁻チャンネル阻害による水分分泌の抑制作用 (過剰分泌抑制)、気道上皮細胞および好中球自身からの IL-8 等の好中球遊走因子の遊離抑制作用 (好中球集積抑制) などが明らかとなった。これらは、気道の持続感染と炎症の悪循環

を断ち切って、疾患を改善に導くと考えられる。

これら 14 員環マクロライドの抗炎症作用は、リンパ球、マクロファージ系への作用を含め、本来の抗菌作用および腸管蠕動ホルモン (モチライド) 作用に次ぐ、第 3 の作用として新たな臨床応用への期待が高まっている。これらの作用における構造活性相関、およびシグナル伝達機構や結合タンパクの解明などが、今後の課題となっている。

1) マクロライド系

b. マクロライドの腫瘍血管新生阻害と腫瘍増殖・転移の抑制

八並 淳・原 信之

九州大学医学部胸部疾患研究施設

近年固形癌に対する新たな治療戦略として血管新生阻害剤が注目されている。14 員環マクロライド類は抗菌活性以外に様々な免疫・薬理作用を有し、腫瘍血管新生に重要な IL-8 産生抑制を始めとするいわゆる抗炎症作用を持つことが知られてきた。われわれは 14 員環マクロライド類が腫瘍血管新生阻害活性を持つかどうか検討したところ、*in vivo* で腫瘍細胞が誘導する血管新生を阻害することを見だし、実験を進めてきた。

マクロライド類として、14 員環のクラリスロマイシン (CAM)、ロキシスロマイシン (RXM)、15 員環のアジスロマイシン (AZM)、16 員環のジョサマイシン (JM) を用いた。マウス黒色腫 B 16-BL 6 細胞を使った *in vivo* の腫瘍血管新生 (dorsal air sac model)、腫瘍増殖・肺転移のモデルで阻害活性を調べると、腫瘍血管新生阻害と増殖・転移抑制は相関があり、14 員環の CAM、RXM のみに腫瘍血管新生、腫瘍増殖・肺転移阻害活性が認められ、15 員環の AZM、16 員環の JM には活性が認められなかった。B 16-BL 6 細胞の局所増殖に対する CAM、RXM と抗癌剤 (CDDP、ADR) との単独、あるいは併用にて阻害活性を検討したところ、CDDP、ADR 単回投与 (10 mg/kg) より CAM、RXM 単独投与 (20 mg/kg/day) のほうがより強く腫瘍増殖を阻害し、またマクロライドと抗癌剤併用にて相加効果が認められた。マクロライド類の中には抗菌活性と別の 14 員環特異的な作用があり、14 員環の中でより強い血管新生阻害作用・抗腫瘍作用を持つ化合物が見つかる可能性があると思われる。血管内皮細胞を用いた *in vitro* の実験結果、既知の血管新生阻害剤 (TNP-470 等) との活性の比較等の実験結果も紹介する。

1) マクロライド系

c. マクロライドと肺癌治療

澤木政好・三笠桂一
奈良県立医科大学第二内科

はじめに:

われわれは難治性の慢性下気道感染症におけるマクロライド長期投与治療法の臨床検討に平行して、マクロライドの“新作用機序”についても検討を行い、マクロライドが BRM (Biological response modifier) 作用を有することを見出した。

一方、肺癌は未だ手術不能症例が多いが、この手術不能の肺癌、特に非小細胞肺癌の治療はここ数十年以上にわたり注目されるべき進歩は見られていない。そこで、われわれはクラリスロマイシン・CAM を手術不能の肺癌症例に投与し、肺癌治療における有用性の検討を行ってきた。

本シンポジウムでは、種々の検討の中から、臨床成績を中心に報告した。

臨床検討:

1. 対象と方法: 対象は当科に入院し、切除不能と判断した初回治療の原発性肺癌の 100 例、男性 83 例、女性 17 例。平均年齢は 64.5 歳。CAM の投与方法を説明する。患者は入院中にシスプラチンを中心とする化学療法と放射線療法の両方、もしくは、どちらかの単独治療を受けて退院。また、中には、少数例ではあるがまったくの無治療で退院した。そして、患者は退院後の初回外来受診時、封筒法により CAM 投与群と非投与群に決定され、CAM 投与群はその日から CAM の内服を開始する。

CAM の投与量は 1 回 200 mg × 2, 1 日 400 mg。

なお、生存期間は入院中の抗癌治療開始日から計算した。

2. 患者背景: CAM 投与群、非投与群の患者背景では性、年齢、癌の組織型、病期、パーホーマンス・ステータス (P・S)、前治療の内容とその治療効果・奏効率において両群間に有意差は認めなかった。

3. 臨床成績: ① 全肺癌症例での検討; 全肺癌症例では CAM 投与群の 50% 生存期間が 394 日・57 週であるのに対して、CAM 非投与群のそれは、280 日・40 週であり、CAM 投与群で有意に生存期間の延長を認めた。

② 小細胞肺癌と非小細胞肺癌別の検討; 症例を小細胞肺癌と非小細胞肺癌別に分けて検討すると、小細胞肺癌では有意差は認めなかったが、非小細胞肺癌では、CAM 投与群の 50% 生存期間は 535 日であり、非投与群のそれは 277 日であり、非小細胞肺癌だけで検討すると、生存期間延長の効果は、さらに明確であった。

③ 非小細胞肺癌症例での検討; 上述の肺癌 100 例の中で非小細胞肺癌は 75 例であり、CAM 投与は 42 例、非投

与は 33 例であった。両群間の背景因子では、病期で進行例のⅣ期の症例が CAM 投与群で多かった点を除いて、有意差は認めなかった。

(1) 組織型別; 腺癌 + 大細胞癌では CAM 投与により生存期間の有意な延長が認められたが、扁平上皮癌では有意差は認めなかった。

(2) 病期別; ⅡからⅢ B 期では CAM 投与により生存期間の有意な延長を認めたが、Ⅳ期では有意差は認めなかった。

(3) 前治療との関連; 前治療あり、前治療なし、前治療の効果が有効、無効、いずれ群においても CAM 投与により生存期間の延長が認められた。そして、中でも、前治療において化学療法と放射線療法の両方とも施行できた症例においての CAM 長期投与療法での生存期間延長の効果はより明確であり、その 50% 生存期間は 1,356 日 (193 週) であった。

④ CAM 長期投与の副作用; CAM 長期投与による副作用は認めなかった。

4. 臨床成績のまとめ

これらの成績は、CAM 長期投与療法が手術不能の非小細胞肺癌の有用な治療法になることを示唆するものであると確信する。

CAM 長期投与の宿主要因への影響:

1. 対象と方法: 対象は上述の CAM 治療を受けた非小細胞肺癌患者 33 例である。これらの症例で CAM 投与開始日、および、3 ヶ月後に血清 IL-6 と体重、ヘモグロビン、コリンエステラーゼ、トータル・プロテイン、アルブミンの測定を行った。癌悪液質に強く関与していると推定されているサイトカイン・血清 IL-6 を中心にして、臨床パラメーター、および、生存期間との相関関係の検討を行った。

2. 成績: ① 経時的変動; 血清 IL-6 は CAM 投与前は高値を示していたが、CAM 投与 3 ヶ月後には有意に低下していた。CAM 投与前後での他の臨床パラメーターの変動では投与 3 ヶ月後には体重、コリンエステラーゼ、ヘモグロビンが有意に増加していた。

② IL-6 の変動と各臨床パラメーターとの相関関係; 相関関係を認めたのは体重だけであり、他のパラメーターでは相関を認めなかった。体重では、IL-6 が低下する症例において体重の増加する症例が多く、負の相関関係を認めた。

③ IL-6 の変動と生存期間との相関関係; CAM 投与開始日を第一日とした生存期間と IL-6 の変動との関係では IL-6 が低下する症例において生存期間の延長する症例が多く、負の相関関係を認めた。生存期間と IL-6 の変動の間には強い相関関係が認められた。

3. 宿主要因への影響のまとめ: CAM 投与中の非小細胞肺癌患者における IL-6 の変動は患者における予後を知るうえでの重要な要因である可能性が示唆された。

まとめ: 手術不能の非小細胞肺癌の治療における CAM 長期投与の有用性について報告した。しかし、われわれの検討は、まだまだ、十分とは言えない。一方、今日、切除不能の原発性非小細胞肺癌に対する有用な治療法がないこともまた事実であり、CAM 長期投与療法は試みられるべき治療法であると考えられる。CAM 長期投与は、当然ながら“従来の治療法”を否定するものではない。現時点までのわれわれの経験からは、従来の治療法と上手に組み合わせてこそ“より良い結果”が得られることが示唆されている。これが最終的にはどのような方向に向かうのか、まだ、明確ではないが、われわれのこの経験が新しい肺癌治療の展開の第一歩となるであろうことを確信している。

2) ホスホマイシン

a. ホスホマイシンの生体防御作用 — 抗炎症作用を中心に —

泉 孝英

京都大学胸部疾患研究所呼吸器内科

抗生物質であるホスホマイシンには、本来の作用である抗菌作用の他に抗炎症作用を有することが、難治性口内炎、HTLV-I associated myelopathy 症例などにおける使用経験から示唆されている。

本シンポジウムにおいては、ホスホマイシンの抗炎症作用について、ステロイド薬と対比検討した自験成績を中心に述べる。

1. ホスホマイシンのヒト肺胞マクロファージの IL-1 β , IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) の産生・遊離に及ぼす影響について検討した。ステロイド薬は IL-1 β , IL-1ra とともにその産生・遊離を抑制するが、ホスホマイシンは IL-1 β の産生・遊離を抑制するが、IL-1ra の産生・遊離は抑制しない、あるいは亢進するとの成績が得られた。

この成績と肺の慢性炎症性疾患では、病態に関連して IL-1ra/IL-1 β 比が低下しているとの成績を併せ考えると、ホスホマイシンは慢性炎症において、IL-1ra/IL-1 β 比の正常化を通じて抗炎症的に作用する可能性が示唆された。

2. ホスホマイシンの抗炎症作用を期待して、1.5 g/日を肺線維症（特発性 10 例、膠原病性 3 例）に投与し、2 週、1 ヶ月後の臨床症状、炎症所見、免疫学的所見の推移を検討したところ、一部の症例では上記指標の改善効果が認められた。効果はステロイド薬と類似していた。長期にわたる効果を検討中である。

3. ホスホマイシンに抗炎症作用を期待して投与する場合、長期にわたることが予想されるので、ステロイド薬と同様な副作用が懸念される。この問題を検討するた

めにホスホマイシン 1.5 g/日を 2 週間経口投与した前後に rapid ACTH test を実施、血清 cortisol, DHEAS, 1,25-(OH) $_2$ -Vitamin D, サイトカインの測定を行った。結果として、血清 cortisol, DHEAS, 1,25-(OH) $_2$ -Vitamin D 値には影響は認められず、サイトカイン値の軽度低下が認められたが、ステロイド薬に比較すると軽度であった。

2) ホスホマイシン

b. マウス緑膿菌敗血症に対するホスホマイシンの作用

松本哲哉

東邦大学医学部微生物学教室

ホスホマイシン (FOM) は本来の抗菌作用以外に、抗アレルギー作用、難治性疾患の症状緩解効果など特殊な作用を有している。これらの作用は総括すると抗炎症作用が主体であると考えられるが、その機序を始め詳細はまだ十分に解明されていない。

われわれはヒトにおける敗血症の病態と類似した、マウス緑膿菌内因性敗血症モデルを用いて、FOM の作用を検討した。本モデルは、緑膿菌をマウスの腸管内に定着させ、さらにシクロホスファミドを投与し免疫抑制状態にすると、腸管内に定着していた緑膿菌が血中に侵入 (translocation) し、門脈菌血症を起こした後、さらに菌が肝臓の防御機構をクリアして全身敗血症を起こし、致死的となる実験系である。

この系において、FOM の投与によってマウス生存率の有意な上昇を認めた。しかしこの効果は FOM 本来の抗菌作用による可能性が考えられるため、さらに抗菌作用を有しない FOM 鏡像体を用いて同様の検討を行った。その結果 FOM 鏡像体でも生存率の有意な上昇が認められたことから、FOM が抗菌作用によらない感染防御効果を有していることが明らかとなった。

そこで FOM の感染防御効果をもたらす機序を明らかにするために、腸管への緑膿菌の定着性、抹梢白血球数に対する FOM 鏡像体の影響を検討したが、いずれも有意な差は認めなかった。さらに敗血症性ショックのメディエーターとして重要なサイトカインである TNF- α , および IL-1 β の血中濃度を検討したところ、FOM 鏡像体の投与によってこれらのサイトカイン産生は有意に抑制された。内因性敗血症は複雑な要因を含んでいるため、実験系を単純化して、無処置マウスに LPS を投与して検討を行った。その結果、敗血症モデルと同様にサイトカイン抑制効果がみられたため、FOM は LPS に対する反応性を抑制することで、炎症性サイトカイン産生を低下させることが明らかとなった。

さらに LPS に対する反応性抑制の機序を明らかにす

るために、LPS レセプターである白血球の CD 14 の発現への影響を調べたところ、FOM によって CD14 の発現が抑制された。さらに LPS レセプターとともに接着分子としての作用を有する白血球の CD 11/CD 18 の発現への影響を調べたところ、FOM によって CD 11/CD 18 の発現が抑制された。

これらの結果から、FOM は白血球の LPS レセプターや接着分子の発現を抑制することによって、サイトカインの産生抑制、ひいては敗血症性ショックの防御効果をもたらしているものと考えられた。

2) ホスホマイシン

追加発言: ホスホマイシンの毒性軽減作用

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

ホスホマイシン (FOM) は抗菌薬のゲンタマイシン (GM), ジベカシン (DKB), アルベカシン (ABK) などのアミノ配糖体薬やグリコペプチド薬のバンコマイシン (VCM) による腎毒性, さらには抗癌薬のシスプラチン (CDDP) やドキシソルビシンなどによる諸臓器毒性を軽減する。この毒性軽減機序解明の糸口として、FOM の GM による腎ライソゾーム膜の障害を保護する作用のあることが知られている。今回、まずこれまでに知られている本薬の毒性軽減作用について、自験例を含めて文献的に考察する。

近年、ストレプトゾトシン起因高血糖ラットを用いて、バナジウム (VS) の抗血糖作用が検討されているが、安全性の面で課題を残している。そこで今回、各種薬物の毒性軽減作用を有する FOM が VS の作用 (有効性, 安全性) にどのような影響を与えるかについて、実験的な検討を行った。その結果、病態ラットにみられる摂餌、摂水量および尿量ならびに尿糖と血糖の著しい増加もしくは高値状態は、VS においては軽減傾向を示したのみであったが、VS に FOM を併用することによって、これらの諸症状は有意に軽減し、また VS の毒性をも軽減した。これらの作用は、特に VS に先行して FOM を投与した場合において顕著であった。これらの機序は現在のところ明らかではないが、VS の吸収および糖利用促進に及ぼす FOM の協力作用の可能性を示唆するのもかも知れない。

一般演題

001 グラム陰性桿菌におけるカルバペネム系抗菌薬を中心とした薬剤感受性の検討

木下承皓

神戸大学医学部附属病院中央検査部

目的: *Enterobacteriaceae*, および non fermentative gram negative bacteria (NFB) についてカルバペネム系抗菌薬を中心として感受性を検討した。

方法: 1996年5月~12月に分離したグラム陰性桿菌513株について液体微量希釈法(日本化学療法学会標準法)を用いMICを測定した。分離菌種は *Enterobacteriaceae* 271株 (*Escherichia coli* 55, *Citrobacter freundii* 11, *Enterobacter* spp. 51, *Klebsiella* spp. 57, *Serratia marcescens* 62, *Morganella morganii* 18, *Proteus* spp. 17), NFB 242株 (*Pseudomonas aeruginosa* 227, *Acinetobacter* spp. 15)であった。使用薬剤は MEPM, IPM, PAMP, CAZ, CZOP, AZT, TC, NFLX の8剤を用いた。

結果: 各種抗菌薬の MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) は *Enterobacteriaceae* では MEPM: 0.12/0.5, IPM: 1/4, PAMP: 0.5/4, CAZ: 0.5/128, CZOP: 0.25/32, AZT: 0.25/64, TC: 8/128, NFLX: 0.12/16 で、NFB では MEPM: 1/8, IPM: 2/16, PAMP: 8/32, CAZ: 4/32, CZOP: 4/32, AZT: 16/64, TC: 32/≥128, NFLX: 1/64 で共に MEPM > IPM > PAMP の順に良好であった。NCCLS M7-A4 による IPM 耐性 (≥16 μg/ml) は *E. cloacae* 1株, *S. marcescens* 1株, *M. morganii* 1株, *P. aeruginosa* 29株でみられたが、MEPM, PAMP との交差耐性は認められなかった。IPM 耐性の *P. aeruginosa* 29株のうち、CAZ および AZT 耐性は 13株, 両者の感性は 11株で認められた。*Enterobacteriaceae* で ESBLs を示唆する CAZ および AZT 耐性 (≥32 μg/ml) は *C. freundii* 7株, *Enterobacter* spp. 18株, *Klebsiella* spp. 1株, *S. marcescens* 1株, *M. morganii* 3株, *Proteus* spp. 3株が検出された。

002 臨床分離 CEPs 耐性 *Escherichia coli* の薬剤感受性パターン

出口浩一・鈴木由美子・石原理加

石井由紀子・中澤ありさ

東京総合臨床検査センター研究部

目的: 1996年7月以降に検出した、CEPs 耐性 50株の薬剤感受性パターンを検討し、ESBL 産生株を検索した。

検討方法: 1996年7月~1997年6月に、当初にて各種臨床材料より検出した *E. coli* で、CEZ の MIC 値 ≥ 12.5 μg/ml を示す 50株を対象とし、PCs, CEPs, AZT 等の MIC を日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定基準法に従い、10⁶ cfu/ml 接種の寒天平板希釈法にて MIC を測定するとともに、二つのアシドメトリ法にて β-ラクタマーゼをチェックした。尚、試験時には外国から入手した ESBL 産生 *E. coli* TEM-3, TEM-7, SHV-5, さらに *K. pneumoniae* CTX-1 各々産生株、および臨床分離 CEPs 感性 *E. coli* も対照用として加えた。

結果: 結果の一部を表に示した。