

第45回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：1998年11月26日，27日

会場：東京プリンスホテル

会長：岩井重富（日本大学医学部第三外科学教室）

招 請 講 演 II

Chemotherapy for the 21st Century—
Lessons from the 20th Century

Professor A.M. Geddes

University of Birmingham

The treatment of infection has been revolutionised during the 20th Century. Starting with the introduction of the sulphonamides in 1936, followed by penicillin in the early 1940's, the discovery of new antibacterial agents escalated in the following four decades. Major groups of new compounds including the tetracyclines, the aminoglycosides, the semi-synthetic penicillins, the cephalosporins and the fluoroquinolones were introduced. It became possible to treat virtually all infections caused by bacteria. Effective anti-fungal and antiprotozoal agents were also discovered but progress was slow in the development of drugs to treat infections caused by viruses.

The availability of so many antimicrobial agents resulted in complacency about the importance of infection. Lessons learnt in the 19th and early 20th Centuries were forgotten and the teaching of world authorities in infectious diseases of the pre-antibiotic era such as Pasteur in France and Lister in Britain were often ignored.

Problem areas in the treatment of infection, some anticipated but others unexpected, began to appear. These included microbial resistance to antimicrobial agents, an increase in patients particularly susceptible to infection, the emergence of previously unrecognised or new infections, and a slowing down in the discovery of novel antimicrobial agents.

Microbial resistance is now a major worldwide problem as has been recognised in recent reports on this topic produced by the United States Congress (1995) and the United Kingdom House of Lords (1998). Examples of microbial resistance causing major concern include methicillin-resistant staphylococci (MRSA), penicillin-resistant pneumococci, vancomycin-resistant enterococci, multi-drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* and hu-

man immunodeficiency viruses (HIV) resistant to zidovudine. Government funding agencies have generally been reluctant to make money available for research into microbial resistance—possibly because of a belief that pharmaceutical companies would continue to discover new agents to deal with this problem. However, no major new group of antimicrobial agents have been introduced during the past 20 years.

The unexpected emergence of new infections such as AIDS, which has had such a major impact on global health, has resulted in major problems in treating not only the primary infection but also the opportunistic infections associated with the increased susceptibility to infection of these patients. Similar problems occur in patients with defects in immune function related to malignant disease and organ transplantation.

The last few years of the 20th Century have seen the unravelling of the genomes of clinically important bacteria such as *Staph.aureus*, *Haemophilus influenzae* and *M tuberculosis*—the consequences of this in the context of advances in antimicrobial therapy are awaited.

What can we learn from the last 60 years that will facilitate the development of antimicrobial therapy in the next Century? Possible lessons are as follows:—
· Antimicrobial resistance could have been controlled more effectively by a co-ordinated approach to the problem as discussed in the United Kingdom and United States reports mentioned above. Examples of measures that might be employed include restriction of antibiotic use in animals, education of the public and healthcare professions, implementation of antibiotic policies in hospitals and in the community, and the provision of isolation facilities for patients infected with resistant pathogens. Drug regulatory authorities could be encouraged to consider the implications for the development of resistance when licensing antimicrobial agents. Over-the-counter sales of antimicrobials should be prohibited.

- Government money could be made available for research into antimicrobial resistance.
- The discovery of the genomes of important pathogens should be a catalyst for joint research between the pharmaceutical industry and academic institutions to identify target sites in the microbes for antimicrobial agents.
- In many countries epidemiology has not been given the priority that it deserves as an area of expertise for the early recognition of new infections and the mapping of antimicrobial resistance patterns.
- Too much reliance has been placed on antimicrobial agents as the sole agents for the treatment of infection. Novel methods of therapy such as the use of immunomodulating agents, given in combination with antimicrobial agents, must be developed, particularly for the management of infection in immunocompromised patients.
- Knowledge about the infective complications of immunosuppression has made us even more aware of the pathogenic potential of latent or dormant organisms such as the herpes viruses and mycobacteria. Methods of eradicating these organisms from the human body must be developed.

教育講演 II

特殊病態下における化学療法

—腎不全例を中心に—

柴 孝也

東京慈恵会医科大学内科学講座第2

腎不全例における感染症の問題点に触れ、症例を通して特殊病態下における化学療法の実際、問題点、今後の課題について解説した。腎不全例における難治性感染の要因として

- ① 生体防御能の低下
 - ・細胞性免疫能低下
- ② 体内異物
 - ・シールドンカテーテル、CVPカテーテル、静脈内留置カテーテル、テンコフカテーテル
- ③ 耐性菌感染症
 - ・抗菌薬の使用頻回の増加
- ④ 抗菌薬の投与量不足
 - ・抗菌薬の体内動態を考慮した投与量などが考えられる。

症例は65歳、女性。糖尿病、甲状腺機能低下症、慢性腎不全（糖尿病性腎症）にて外来通院していたが、平成8年5月海外旅行中、狭心症発作が出現した。帰国後、6月20日外来受診時、BUN 68、Cr 6.9と上

昇を指摘された。6月29日午後6時、突然に呼吸困難出現し、救急車にて来院した。10年前に脳梗塞の既往がある。

来院時身体所見では、血圧140/92、脈拍110/分、体温35.9℃、意識清明、胸部両側にラ音聴取、心雑音は聴取せず、全身に浮腫を認める。胸部X-P上胸水貯留、心拡大を認める。来院後、呼吸状態さらに悪化し、救急室にて気管内挿管し、人工呼吸器管理となる。その後、肺炎が合併し、腎不全状態にて血液透析（HD）を施行した。経過中に全身性痙攣が出現した。その後、血液、褥瘡部よりMRSAを検出した。

このような腎不全例に高頻度にみられる肺炎、菌血症、尿路感染症、耐性菌感染症について、原因菌、抗菌薬の選択を説明する。我々の施設では、肺炎の原因菌として *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* が多く、特に死亡群では、*P. aeruginosa* が多かった。このことより、腎不全例の肺炎合併症例には *P. aeruginosa* にも抗菌スペクトルをもつ薬剤を選択する必要がある。また、心不全合併例、脳血管障害合併例、病院内での予後が悪く、強力な抗菌化学療法を行う必要がある。菌血症の70%が血液透析施行時に使用するシールドンカテーテルに感染であった。菌血症の原因菌は、一般患者の敗血症と同様、グラム陽性球菌が半数以上を占め、特にカテーテル感染では、*S. epidermidis* が多く認められる。続いて、*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. marcescense*, *Candida* sp., が高頻度に検出されている。近年、MRSAによるカテーテル感染も増加傾向がみられる。しかし、透析例での菌血症による死亡例は、悪性腫瘍や糖尿病を合併している症例に多く、重篤な基礎疾患がなければ、菌血症の予後は近年の抗菌薬の進歩により比較的良好なものとなってきた。

以上のように、腎機能障害患者では、抗菌薬の尿中排泄は低下するが、逆に血液中濃度、組織内濃度が保たれるために、尿路感染は難治化しないものと考えられた。

抗菌力のある薬剤が短時間使用し、菌交代や耐性菌感染の出現を迎えることが重要と思われた。

難治感染症の対策として①原因微生物の再確認、②薬剤感受性の再確認、③薬剤の投与量、④宿主要因の改善（異物の除去、栄養状態の改善、 γ -グロブリンやG-CSFの投与などが考えられている。

おわりに、特殊病態下になればなるほど“症例に学ぶ”姿勢が必要であり、何故治療に抵抗するかを再考し、現在おこなわれている治療が適切であるか考える必要がある。

シンポジウム II: 嫌気性菌感染症

司会の言葉

松田 静治

江東病院産婦人科

岡田 淳

関東通信病院臨床検査科

小栗豊子博士（臨床材料からの検出状況と薬剤感受性）は、血液からの分離例で *Prevotella* や *Porphyromonas* などの黒色集落形成菌の増加が見られたが、検査法の進歩により同定が容易になったためと述べた。また、薬剤感受性で特徴的なことは *B. fragilis* の IPM 耐性が 5% に見られたこと、*Prevotella* の β -lactamase 生産性が高いことが強調された。稲松孝思博士（内科領域）は、自経例をもとに敗血症、胆道感染症、褥瘡、呼吸器感染症、腸炎などについて解説された。腸炎以外の感染症では *B. fragilis* が分離菌の第一位を占めているが、抗菌薬の進歩等により間接的病原菌としての意義（ β -lactamase 産生による）が高いことを示唆した。一方、腸炎の 15% は MRSA と *C. difficile* による混合感染であり、*C. perfringens* も敗血症や腸炎で重要な起炎菌であることが示された。加藤高明博士（外科領域）は、術後の感染症には腹腔内に常在する嫌気性菌の関与することが多い（膿汁、胆汁では検出菌の 32.4%, 9.1%）ことから、腹腔内感染と腸内細菌叢との関係について実験成績を含めて詳細なデータを示された。また、大腸手術の術前処置後に MRSA 腸炎が多発した経験から、嫌気性菌のみを制御することの是非について考察された。久保田武美博士（産婦人科領域）は、骨盤内感染症からの嫌気性菌の分離率は年々減少傾向にあるが、術後の付属器感染症では 43% の高率であることを示した。また、近年問題とされている細菌性陰症が骨盤内感染症の引き金となり、淋菌、*C. trachomatis*、嫌気性菌等の存在を確認することが大切で、治療に関しても、これらの微生物をカバーする抗菌薬の使用が重要であることを強調した。佐藤吉壮博士（小児科領域）は、小児科領域の嫌気性菌感染症は稀であるが、小児の腸内細菌叢と嫌気性菌との関係は密接であることを強調した。新生児期に形成される菌叢では、*Bifidobacterium* や *Bacteroides* が優位であるが、抗菌薬の投与により腸球菌等が優位となり、投与を中止すると元の菌叢に戻る。また、下痢をすると *Bacteroides* や *Bifidobacterium* が減少することや、破綻した菌叢を修復するにはビフィズス菌を主体とする生菌剤の投与が有効であることを示した。坂本春生博士（口腔外科領域）は、歯性感染症（歯周炎、虫歯、歯根端膿瘍）からは数種の嫌気性菌が検出されるが、これらの分離菌に対する IgG 抗体値は *Peptostreptococcus* や *Prevotella* に対して

高値であることを示し、また、壊死性筋膜炎の重傷例では、cytokine、TNF- α 、Helper T-c11 が変動し、炎症の消長により IgG 抗体価も著明に変動することを強調した。大石正夫博士（眼科領域感染症）は、眼科領域の感染症では *Propionibacterium acnes* の検出例が多いが、特に白内障手術や眼内レンズ挿入後の眼内炎は、再燃を繰り返すので適切な処置が必要であることを強調した。渡辺邦友博士（追加発言）には、 β -lactamase 産生性などについて解説していただいた。

今回のシンポジウムの内容をまとめると、内因性感染としての嫌気性菌の重要性に関しては各演者ともに異論はないが、薬剤耐性菌の台頭に押されて嫌気性菌感染症に対する認識が薄れていること、検査に要するコストが高いこと、などが強調された。常在菌叢として生体と最も密接に関連している嫌気性菌が時に難治性の感染症に発展することを忘れてはいけないと実感した。企画された岩井、砂川両会長に敬意を表す。

1) 臨床材料からの嫌気性菌検出状況と薬剤感受性

小栗豊子

順天堂大学附属病院臨床検査部

嫌気性菌検査は 1990 年代に入り、その精度が急激に向上した。これには検査に不可欠である培地や嫌気培養装置が著しく改良されたためである。これら技術革新による精度の向上は、検査成績にも大きく影響している。このような背景のもとに、臨床材料からの嫌気性菌の検出状況と薬剤感受性について、当検査室での検討成績を中心に述べる。

嫌気性菌検出頻度の年次推移は、起炎菌決定が比較的容易である血液培養の成績からみてみた。1961 年から 64 年では 28.1% の頻度であったが以後減少し、第 3 世代セフェムの使用が盛んになった 1980 年代では最低となり、1990 年代に入り再び増加傾向を認めた。1992 年から血液分離嫌気性菌の種類は、グラム陽性菌ではその半数以上が *Propionibacterium* であったが、これを除くと、*Bacteroides* を主とするグラム陰性桿菌が優勢であり、特に昨年と本年では 36~39% と高い頻度を占めた。

嫌気性菌検査が有用とされる各種臨床材料からの嫌気性菌の検出率を最近 5 年間の集計でみると、材料により著明な差が認められ、婦人科材料、瘻孔や膿瘍からの膿、腹水、胸水などでは高い検出率であったが、耳漏、眼脂、膀胱穿刺尿では低かった。主な臨床材料からの嫌気性菌の種類では下気道からの材料、副鼻腔、上顎洞貯留液、泌尿性生殖器分泌物ではほぼ類似した傾向が認められ、*Prevotella*/*Porphyromonas* が高い頻度を占めた。一方、皮膚、創部膿、膿瘍の膿、胆汁、腹水では *Bacteroides* が高い頻度を占めており、胆汁

と腹水では *Clostridium* がやや高い頻度であった。

最近5年間における臨床材料からの嫌気性菌の種類は年次的にみて著明な差は認められず、*Prevotella*/*Porphyromonas* が25%と最も多く、次いで *Peptostreptococcus* 23%、*Bacteroides* 19%であり、これらの3菌種で約6割を占めていた。*Clostridium* は12%であり、この殆どは糞便からの *C. difficile* であった。

薬剤感受性は *Peptostreptococcus* spp. ではペニシリン耐性菌が注目されているが、今回測定した72株中、5株約7%に認められた。これらはすべて *P. anaerobius* であり、PCG以外のβ-ラクタム系薬にも大きいMIC値をしめしたが、CLDM、CP、MINOには感性であった。

Bacteroides fragilis groupはβ-ラクタム系ではカルバペネム系3剤とFRPMの抗菌力が最も優れており、またCPZ/SBTも優れていた。一方、CAZ、CPR、CFPM、CZOPの抗菌力は弱かった。*B. fragilis* groupの5菌種について菌種別に薬剤耐性率をみると、*B. fragilis* は他の菌種に比べ多くの薬剤に感受性であったのに対し、*B. fragilis* 以外の菌種は多剤耐性の傾向が強く、特にCMZやCLDMには殆どが耐性であった。今回の測定で分離されたIPM耐性 *B. fragilis* groupは10株であり、同系統の薬剤であるPAPMにすべて耐性であったが、2株はMEPM感性、4株はFRPM感性であった。β-ラクタム系ではCPZ/SBTの抗菌力が優れていた。*B. fragilis* は2株のみであったが、すべてのβ-ラクタム系薬に耐性を示した。

Prevotella/*Porphyromonas* にはβ-ラクタム系薬とβ-ラクタマーゼ阻害剤との合剤が強い抗菌力を発揮した。これらの2菌属ではβ-ラクタマーゼ産生性が大きく異なっており、*Prevotella* はβ-ラクタマーゼ産生菌が多いのに対し、*Porphyromonas* ではまれであることから、β-ラクタマーゼ検査の有用性が高い。

日常検査では嫌気性菌は消極的な検査に陥り易いが、嫌気性菌感染症が決して希な疾患ではない以上、検査は必須である。最小限の費用で精度の高い検査を行うためには検査試薬や培地の選択の他に、検査技師の技術のトレーニングが大切であることを強調したい。

2) 嫌気性菌感染症—内科領域

稲松孝思

東京都老人医療センター

20数年来、臨床材料からの嫌気性菌の検出に取り組み、その臨床的意義について検討してきた。主な内科的感染症について概略を述べるとともに、近年の動向について言及した。

1) 敗血症

1973~1995年における当院の検討では、*Bacteroides fragilis* groupが121株と最も多く、胆道感染症、腹膜炎、褥瘡感染症由来の複数菌感染例が多い。婦人科領域の感染例も見られる。*Bacteroides* 単独検出例は嫌気性菌に無効な抗菌薬投与例が殆どであり、原発感染病巣の性質から見て元来複数菌感染症として成立している例が殆どと思われる。次いで *Clostridium perfringens* が68株と多く、胆道感染由来のものが多いが、その一方で採血時の汚染菌とみなされる例が過半数を占める。これに次いで *Peptostreptococcus* が39株見られた。近年嫌気性菌敗血症の減少傾向が見られており、抗菌薬の改善、以前見られた重症褥瘡感染症の減少が寄与しているものと思われる。

2) 胆道感染症

大腸菌、クレブシエラが胆道感染症起炎菌の双壁であり、しばしばこれに *Bacteroides fragilis* group、腸球菌、*Clostridium perfringens* などが混合感染を起こしている。初期治療として胆道系に移行の良い *Cefoperazone*、*cefpiramide* などの第三世代セフェム薬が多用され、また、早期から経皮的胆道ドレナージが多用されるようになり、近年嫌気性菌検出例は減少している。

3) 褥瘡感染症

近年褥瘡管理が進歩し、入院中の新たな発症はごく僅かであり、創面のデブリマンが積極的に行われるようになり、褥瘡感染由来の嫌気性菌敗血症は著しく減少した。

4) 呼吸器感染症

嚥下性肺炎、肺膿瘍において *Prevotella*、*Porphyromonas*、*Bacteroides fragilis* groupの関与が指摘されている。β-ラクタマーゼ産生株が多いことから、ペニシリン、第一世代セフェム治療の際問題となるが、抗菌薬の進歩によりこれらの問題も小さくなっている。

5) *Clostridium difficile*、*Clostridium perfringens* 腸炎

抗菌薬関連の偽膜生大腸炎における *Clostridium difficile* の役割が明らかにされ、診断法は確立し、バンコマイシン経口投与方法も普及しているしかし、依然として発症そのものは見られており、院内感染を起こしやすい重要な嫌気性菌感染症とみなせる。また、*Clostridium perfringens* による食中毒、散発性下痢症も見られている。いずれも腸管感染に関与する重要な嫌気性菌と言える。

考察：この20年間、嫌気培養技術の普及とともに、偏性嫌気性菌の病因的意義が論じられてきた。常在菌由来の偏性嫌気性による感染症は、これらの菌種が常在する部位の隣接臓器の感染例が多く、好気性菌

との複数菌感染症として成立する。また、一部の菌種が β -ラクタマーゼ産生能を有するため、間接的病原菌としての意義も強調されてきた。このような嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示す抗菌薬が多用されることなどにより、その臨床的意義は減少しているが、更に培養条件の厳しい菌種による感染症の存在、常在菌としての嫌気性菌を抑制することによる弊害、嫌気性菌検査に要する費用の妥当性等が今後の課題として残されている。

3) 外科領域における嫌気性菌感染症

加藤高明

日本大学医学部第三外科

外科領域感染症の多くは、腸内常在菌を起炎菌として発症する。この中でも、下部消化管の最も優勢菌である嫌気性菌による感染症の頻度は高い。今回、外科領域における嫌気性菌の検出状況と、嫌気性菌感染症の問題点について検討した。

1) 嫌気性菌の検出状況

日本大学板橋病院第三外科病棟において、1987年から1997年までの11年間に膿汁から最近が検出された検体は1,239検体(3384菌株)で、このうち嫌気性菌(925菌株)は402検体から検出され、検出率32.4%であった。胆汁検体では449検体中41検体に嫌気性菌が検出され、検出率9.1%であった。また、血液検体では257検体中14検体に嫌気性菌が検出され(検出率5.5%)、このうち*Bacteroides* spp. が10株、*Clostridium* spp. が2株であった。

2) 嫌気性菌感染症例

1997年の手術関連感染巣から*Bacteroides* spp. が検出された症例は33例で、腸管穿孔が9例(27.2%)、腸管やその周囲の感染症が14例(42.4%)、準無菌手術後の感染症が9例(27.2%)、その他1例であった。穿孔腸管は小腸(n=3)、結腸(n=6)であった。腸管やその周囲の感染症のほとんどは急性虫垂炎と肛門周囲膿瘍であった。術後感染症の多くは結腸や直腸手術後に発症したが、2例は肝切除例であった。

3) *Bacteroides* spp. の増殖速度と*Pseudomonas aeruginosa* の影響 (in vitro)

低栄養状態やsub MICの環境で佩用した*Bacteroides* spp. は栄養の良好な培地で嫌気下で発育させても正常の増殖速度に比較して遅く、また速度も不安定であった。この増殖の抑制された*Bacteroides* spp. は*P. aeruginosa* が存在することにより正常の増殖速度、またはそれに近い速度で発育した。この実験データは、*Bacteroides* spp. 感染の治療に際して同菌の増殖速度の変化や*P. aeruginosa* との混合感染について考慮しなければならないことを示している。

今後、嫌気性菌の臨床的な認識の向上の普及とともに

に、生体内での発育状態や病原性、多菌種との相互関係など総合的な研究および討論を行う必要があると考えている。

4) 産婦人科感染症における嫌気性菌の意義

久保田武美

順天堂大学浦安病院産婦人科

産婦人科感染症の代表は骨盤内感染症である。1990年代までの骨盤内感染症における嫌気性菌の報告例をみると、骨盤内感染症例の80~100%の症例において、また、骨盤内感染症例から分離された菌株の20~70%において嫌気性菌が分離されている。これら従来の報告の多くは産褥骨盤内感染症と性感染症における骨盤内感染症を分けて分析していないが、産褥骨盤内感染症において嫌気性菌が重要な起因菌であることは周知の事実である。近年では、産褥感染症以外の骨盤内感染症〔いわゆるPID (pelvic inflammatory disease)〕においても嫌気性菌は重要な意義を持つことが強調されているので、この問題をも新たに含めて発表した。すなわち、骨盤内感染症の大多数は淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)あるいは*Chlamydia trachomatis*によるものという考えが有力であったが、修正・提唱されてきた説としては、骨盤内感染症の多くは複数菌感染症であり、その初期段階ではexogenous infectionとして淋菌や*C. trachomatis*による感染を受け、その結果障害を受けた骨盤内組織に、膣および頸管の細菌叢に生息する嫌気性菌や好気性菌がendogenous infectionとして二次的に感染するという指摘である。さらに近年では、二次的という意味あいではなく、下部生殖器に存在する細菌性陰症(bacterial vaginosis; 関連する菌としては嫌気性菌が重要)の存在が骨盤内感染症の成立には重要であり、淋菌感染の場合では、細菌性陰症の存在が淋菌の感染が下部生殖器に留まっているのみならず、上部生殖器感染へと進展することを誘発・助長する(Soper; 1994)とまで言われるようになった。

演者は本シンポジウムにあたり、1984~1996年までの順天堂大学浦安病院産婦人科にて治療した例のうち開腹時あるいは腹腔鏡検査により付属器感染巣から直接、菌が分離された37症例を厳密に選び、「産婦人科感染症における嫌気性菌の意義」について分析し、以下の結果を得た。まず、分娩や手術後の付属器感染症における嫌気性菌検出例は42.9%と高く(n=7; 次に述べるPIDとの比較ではp=0.037, Fisherの直接法)、嫌気性菌は産褥や術後の骨盤内感染症の重要な起因菌であることを再認識した。また、分娩や手術後と関係のない、いわゆるPIDにおいては嫌気性菌検出例は全症例では6.7%(n=30)と低いが、急性付属器炎から膿瘍形成例に進展するほど嫌気性菌を含む複

数菌感染例が増加し、嫌気性菌の複数菌感染の存在が、頸管に感染した *C. trachomatis* や淋菌の骨盤内への上行感染を促進するという、最近の外国文献の指摘を支配する結果を得た。このことは特に、淋菌の場合に著明であった。

以上の事実より、分娩や手術後などの日和見感染症例の場合、起因菌判明前においては嫌気性菌をカバーする薬剤の選択が推奨される。そのほかに、性感染症を疑う PID 症例の場合においても起因菌判明前においては、淋菌、*C. trachomatis* のみならず嫌気性菌をも広くカバーする抗菌剤の選択が推奨される。

5) 小児科領域における嫌気性菌感染症

佐藤吉壮

富士重工業健康保健組合総合太田病院小児科

嫌気性菌は口腔内や腸管内、泌尿・生殖器、上気道などの粘膜面や皮膚の常在細菌叢を構成する重要な菌群である。

嫌気性菌感染症では単独感染の例は少なく、多くは好気性菌や他の嫌気性菌との混合感染であり、内因性のことが多く正常細菌叢からの感染であることが多い。しかしながら基礎疾患や慢性感染症の少ない小児での発症頻度は成人に比較して低く、小児外科術後の腹腔内感染症、膿胸、脳膿瘍などで報告が散見される程度である。

本シンポジウムにおいては、新生児における腸内細菌叢の形成について述べるとともに、嫌気性菌の役割について考える。

新生児期は母親の胎内では無菌であった胎児が、急速に種々の常在細菌叢が形成される時期であることから、この時期の腸内細菌叢は多彩でかつ不安定であるのが特徴である。

出生直後には大腸菌などの腸内細菌群、*Enterococcus*、*Staphylococcus* が優勢菌種として出現するが、生後3~5日ごろから嫌気性菌群である *Bifidobacterium*、*Bacteroides* が増加して最優勢菌種となり、乳児期の腸内細菌叢として安定する。比較的安定した腸内細菌叢を持つようになる乳幼児以降の小児に比べて、新生児期は腸内細菌叢が影響を受けやすく、また腸内細菌叢の持つ colonization resistance の作用による感染防御機構も未熟であるため、抗菌薬の投与や病原細菌の侵入などにより異常な細菌叢が形成され、そこから全身感染症に発展することも少なくない。

新生児期における抗菌薬の腸内細菌叢への影響では、注射用セフェム系抗菌薬投与中には好気性菌の中では *Enterococcus faecalis* が認められる以外はほとんど検出されない症例または *Enterococcus faecalis*、*Enterobacter cloacae* が認められるのみの症例が多く、嫌気性菌は全ての菌種が検出限界以下のことが多い。

投与終了後にすみやかに正常細菌叢への回復していく。乳児以降の年齢においても新生児同様に注射用抗菌薬投与中に大きく腸内細菌叢は変動する。その結果消化器症状として下痢を伴うことも少なくない。

サルモネラ腸炎、キャンピロバクター腸炎、また明らか原因菌が認められなかった下痢症においては、糞便内細菌叢において有意に総菌数の低下とともに *Bifidobacterium*、*Bacteroides* の菌数が低下しており、便性の改善と共に菌数は回復する。

このような症例においては、*Bifidobacterium* を代表とする生菌剤投与が有効であることをしばしば経験する。

このように異常形成された腸内細菌叢の正常化という面からも嫌気性菌は重要な役割を果たしていると考えられる。

6) 歯科口腔外科領域

坂本春生

東海大学医学部口腔外科

1. 直接塗沫法を用いた菌性感染症からの嫌気性菌の検出

歯周炎、虫歯、歯根端膿瘍などの由来の感染症を菌性感染症と呼ぶ。このうち、口腔外科で扱うのは顎炎、蜂巣炎と呼ばれるより重傷化した状態である。従来から、これらの菌性感染症には嫌気性菌の関与が指摘されているが、嫌気性菌の検出率が施設ごとに違うために、必ずしも実態は明らかではない。我々の施設では、嫌気性菌の関与が疑われる症例に関しては、閉塞膿瘍から針穿刺した検体を、あらかじめ嫌気状態に保存した4枚の選択培地に直接塗沫している。本法を採用してから、菌の分離率は1検体当たりの検出株数は平均2.3株から4.8株へ上がった。好気性菌と嫌気性菌の割合は1:1~1:5であり、嫌気性菌の占める割合が多い。優位に検出された菌種は口腔レンサ球菌 (*Oral Streptococcus*)、*Prevotella*、*Fusobacterium*、嫌気性レンサ球菌 (*Peptostreptococcus*) であり、その他 *Veillonella*、*Lactobacillus* などである。これらの結果は欧米の報告とも一致する。

2. 各検出菌に対する血清抗体価の変動

検出された嫌気性菌の病原性について検討するため、実際の症例からの検出菌それぞれに対する血清中 IgG 値を測定した。方法は、検出菌自体を固相化する whole cell ELISA を用いた。18例の感染症患者からの検出菌計90株を、継時的に採取した血清と各々反応させた。その結果、*Prevotella*、*Peptostreptococcus*、oral streptococcus などに高抗体価とその継時的な変動が見られた。

特に最重症例において *Prevotella melaninogenica*、*Prevotella intermedia*、*Peptostreptococcus anaerobius*

などが高抗体値を示した。

3. 壊死性筋膜炎症例における免疫学的検討

壊死性筋膜炎 (necrotizing fasciitis) は口腔外科領域で扱う感染症としては最も重傷であり、予後は極めて悪い。

(症例) 50歳男性。縦隔進展症例。検出された8菌種の中で、*Peptostreptococcus anaerobius* のみが高抗体価とその変動が見られた。次いで同患者から末梢血リンパ球を採取し、各検出菌と混合培養後、上清中のIFN γ 、IL4、TNF α の濃度をELISAで測定した。その結果IFN γ は検出されたが、IL4は検出されなかった。またTNF α は菌種によって産生量が異なっていた。このことはhelperT細胞のバランスがTh2優位、すなわち細胞性免疫優位に傾いていることが示唆された。また、TNF α が高度に産生された菌は*P. anaerobius*であり、本菌が組織障害生に働いている可能性が示唆された。

以上の結果は、口腔外科領域感染症における嫌気性菌の重要性を示唆するものであった。

7) 眼科領域における嫌気性菌感染症

—*Propionibacterium*による白内障術後眼内炎—

大石正夫

白根健生病院眼科

宮尾益也

新潟大学医学部眼科

健常眼の結膜嚢には、嫌気性菌が常在していることが知られている。これまでの報告では、嫌気性菌で*Propionibacterium*が40~85%と検出頻度が圧倒的に高い。

新潟大学眼科における眼感染症の検出菌では、嫌気性菌は全検出菌の約20%を占めている。検出株は嫌気性グラム陽性桿菌が80%以上を占めており、この大部分が*Propionibacterium*属である。

眼感染症における嫌気性菌は、従来は眼外傷後などに発症した有芽胞菌*Clostridium perfringens*によるガス壊疽性全眼球炎の報告が主であった。しかし現在ではopportunistic infectionとして無芽胞菌による眼感染症が大部分を占めるようになってきている。

従来の報告では、結膜炎で*Peptostreptococcus*属、涙囊炎、涙小管炎で*Actinomyces*、角膜炎、角膜潰瘍で*Peptostreptococcus*、*Propionibacterium*、*Bacteroides*の症例がみられている。眼窩蜂巣炎では解剖学的関係から副鼻腔炎、菌芽の疾患より続発することがしばしばで、これら両原因疾患は起因菌として嫌気性菌が多いことから、本症が嫌気性菌感染症となる機会が多い。

眼内炎は眼感染症のなかで最も重篤な疾患である。無芽胞嫌気性菌による眼内炎には、*Peptostreptococ-*

cus、*Bacteroides*、*Propionibacterium*などが報告されている。なかでも近年、IOL (眼内レンズ) 白内障手術後に発症した眼内炎で、*Propionibacterium acnes*が起炎菌として注目されている。

ちなみに最近10年間に本邦で報告された白内障手術後の眼内炎の60例での分離菌で、*P. acnes*はcoagulase negative *Staphylococcus*とともに第1位を占めていた。

*P. acnes*眼内炎は、1986年にMeislerらにより初めて詳細に報告されて以来、白内障手術ならびに眼内レンズ挿入術後に発症した遅延性の眼内炎として多数の症例報告がある。

その臨床的特徴は、術中ならびに術直後にはとくに問題のなかった手術眼に、術後に2~7カ月の晩期に慢性炎症を起こす眼内炎である。抗菌剤、ステロイド剤の投与によって一時的に反応して炎症は軽減するが、再燃を繰り返す。

発症機序として、*P. acnes*にアジュバント効果があり、水晶体蛋白による過敏反応を増強する可能性が考えられている。

*P. acnes*眼内炎について、坂上は家兎眼を用いて発症実験を行い、*P. acnes*眼内炎で硝子体内の酸化還元電位の変化と、*S. epidermidis*との混合感染発症の成績を報告している。

本症の治療には、眼内レンズの除去、硝子体手術が行われ、適切な化学療法により大部分は良好な視力予後が得られている。

発症予防には、結膜嚢内の*P. acnes*への処置が重要である。

一般演題

001 呼吸器感染症分離菌に対する各種抗菌薬の抗菌力

RTI分離菌調査会共同研究世話人

池本秀雄

順天堂大学

1981年以来、下気道感染症の起炎菌としいわゆる一般細菌を分離・固定・収集し検出頻度、宿主側因子、抗菌薬感受性等の推移について多施設共同調査を進めてきた。

97年度症例数は440例、分離菌株は577株でG(+)対G(-)は2対3。15年間の総症例は7,265例、年齢別では60歳以上が61%、病型別では肺炎が1/3、慢性気管支炎(感染による急性増悪)が30%、気管支拡張(同上)が10%。なお最後者のみが40歳代か23%と最多で、他は加齢で増加。

推定起炎菌(抗菌系投与前の分離株、15年間)は肺炎と慢性気管支炎では肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ菌、気管支拡張ではインフルエンザ菌と緑膿菌の頻度が共に高かった。97年度も略同様の傾向。入院対外来ではMRSAは入院患者、インフルエンザ菌、肺炎球菌は外