第23回日本老年医学会総会
＜シンポジウム＞

老人感染症の考え方とその治療 司会 岸本 進 清水喜八郎

はじめに 岸 本 進

肺炎による死亡率は抗生剤の登場により著しい減少を示しているが、この減少は主として若齢層にみとめられるのに反し60歳以上ではそれほど著明な減少はみとめられていない。このように肺炎を含めた感染症は抗生剤研究の進歩にも拘らず現在でも猶、老人における重要な死因の1つである。一般に老人は感染に対する抵抗力が弱く、化学療法に対する反応は低く感染は遷延し重篤化し易い。また老人では化学療法の pharmacokinetics も若齢層とは異なり且つ潜在性の臓器障害や臓器予備力の減少のために副作用が出現し易い。

本シンポジウムではシンポ課題である「老人感染症の考え方とその治療」に host-drug-parasite relationship の立場からアプローチする。宿主側要因としての特異的免疫能の加齢変化とその発現機序を富野氏に、また非特異的防禦機能を担う肺胞マクロファージ機能の加齢変化を矢田氏に発表していただき、島田氏には微生物側要因を含めた老人感染症の実態を、山路氏には尿路感染をモデルとした pharmacokinetics を中心とした成績を、最後に鶴見氏に最近注目されている免疫グロブリン療法の基礎的臨床的成績を発表していただいた後、会場の会員を交えて討議する予定である。

S. Kishimoto : 大阪大学第三内科
K. Shimizu : 東京女子医科大学内科

1. 老人の免疫

1) 特異的免疫

富野新八郎

I. はじめに

我々は種々の免疫学的パラメータを用いてヒトの加齢に伴う免疫能とその発現機序について研究を行っており、今までに加齢によって末梢血リンパ球 (PBL と略す) が減少し、Tリンパ球サブセットの構成やTリンパ球機能の変動がおこることを報告し、さらに加齢による高ガンマグロブリン血症、殊に血漿 IgG の増加機序としてサプレッサーTリンパ球の活性低下にもとづくヘルパーT活性の亢進に起因することを明らかにした。このように加齢により細胞性および液性免疫能の窺乱がおこると、免疫不全が惹起され、これを引金として免疫系と密接に関連した種々の老年病が発生すると推察される。

一方、老人は若齢者に比して易感染性であり、老人感染症の特徴は重篤化しやすく、難治性で且つ死亡率も高いことで知られている。この老人の易感染性は加齢による重要臓器や局所の器質的变化並びに非特異的感染防御機構は無視しえないが最も重要な因子は特異的免疫答能の低下によると推測される。従って本シンポジウムでは、生理的加齢による特異的免疫能の変化、殊に Tetanus Toxoid (T.T. と略す) に対する液性免疫応答能の変化とその発現機序を明らかにするため *in vivo* 並びに *in vitro* の立場から解析を行ない、さらに基礎疾患に血液造血器疾患 (骨髄腫や悪性リンパ腫) を有する高齢者の特異的免疫能についても若干検討を加えたので合わせて報告する。

II. 実験方法

1) 対象：免疫系疾患を除外した高齢者10名 (平均75歳) および若齢者15名 (平均27歳)、多発性骨髄腫：M.M；3名 (平均70歳)、悪性リンパ腫：M.L；1名 (72歳)。

2) 免疫：沈降 T.T. で一次免疫後、約6週目に二次

免疫を行い、一定間隔にて採血し以下の実験に供した。

3) 血清抗体価：T.T. を coating したヒツジ赤血球を用いた passive hemagglutination により定量した。なお IgG 抗体価は 2ME の存在下で測定した。

4) 細胞分離およびX線照射：PBL を Ficoll-Conray 法、TおよびBリンパ球はロゼット形成法によって得た。サプレッサー活性を除去するためTリンパ球に1,000および3,000rads のX線照射を行ない、1,000rads 照射したTリンパ球を limiting dilution 法に使用した。

5) 細胞培養：上記の PBL 又はTおよびBリンパ球を種々組合わせ、pokeweed mitogen (PWM と略す) の存在、非存在下で7日間培養した。

6) Radioimmunoassay (RIA)：培養上清中の total IgG および抗 T.T. IgG 抗体は microtiter plate を用いた solid phase の RIA により定量した。

III. 結 果

1) 血清特異抗体価の加齢変化

二次免疫前では全抗体価、IgG 抗体価は老若齢者ともに有意に検出出来なかったが、二次免疫2週目では全抗体価、IgG 抗体価は老若齢者ともに有意に増加し最高値に達するが老齢者では若齢者に比して有意に低下していた。さらに老齢群では IgG 抗体価は二次免疫後10週目まで若齢群に比して明らかに低値を示し、しかも速みやかな減衰がみられた (図1)。一方 M.M. や M.L. を基礎疾患に有する老齢者では、二次免疫後、2週目で全抗体価および IgG 抗体価の明らかな上昇は認められなかった。

2) *in vitro* での PWP 非存在下における PBL による抗 T.T. IgG 抗体産生能

二次免疫前と2週後では老若齢群ともに約2/3以上に抗体産生をみとめたが、4週後では若齢者では11人中6人に、老齢者は10人中全員に抗体産生をみとめなかった ($p < 0.02$)。

3) *in vitro* での PWM 刺激による PBL の抗 T.T.

図1 血清抗 TT 抗体価の推移

IgG 抗体産生および total IgG 産生能

二次免疫後2週では若齢者15人中14人に、老齢者10人中5人に抗体産生をみとめたが、MM や M.L 患者では全員抗産生をみとめなかった。又老齢群では若齢群に比して抗体産生量も有意に低下していた(図2)。4週目でもほぼ同様の成績を得た。他方 total IgG 産生量は老齢群では若齢群に比して逆に増加していたが MM, M.L 患者ではむしろ産生能は低下していた。

4) 抗 T.T. IgG 抗体産生および total IgG 産生に關与するヘルパー T 活性

二次免疫後、若齢者一定の B リンパ球に老若齢者 T リンパ球を同数加え PWM の存在下で混合培養し、抗 T.T. IgG 抗体を定量すると、二次免疫2、4週目ともに老齢群では若齢群に比して有意に低下していた。一方 total IgG の産生量は老齢群に比して明らかに増加していた。

5) 抗 T.T. IgG 抗体産生および total IgG 産生に關与するサプレッサー T 活性

二次免疫後、若齢者一定の B リンパ球に、X線1,000, 3,000rads 照射した老若齢者各々の T リンパ球を加え PWM の存在下で培養し、培養後上清中の抗 T.T. IgG 抗体並びに total IgG を測定し、非照射 T リンパ球を加えた場合と比較すると、二次免疫2週目では、1,000

図2 in vitro PWM 刺激による PBL の抗 TT, IgG 抗体産生能 T.T. で二次免疫2週後、若齢者(○)15人、老齢者(△)10人、多発性骨髄腫(■)3人、悪性リンパ腫(◆)1人の各々から分離した PBL (2×10^6 cells)に PWM (10 μ g/ml)を加え7日間培養し、培養後上清中の抗 TT, IgG 抗体を solid phase の radioimmunoassay により定量した。

rads 照射した T リンパ球との混合培養では、若齢群は control に比して約3倍、老齢群では約2.3倍の抗 T.T. IgG 抗体産生量の増加を示したが両群間には推計学的に差異はなかった。又3,000rads 照射した T リンパ球を加えた場合、X線照射による増強効果は消失した。二次免疫4週目でも1,000rads 照射した T リンパ球を加えた場合、若齢群では約2倍、老齢群では約1.3倍の増加がみられたが、両群間には差異はなかった。

一方 total IgG 産生に關与するサプレッサー T 活性をみると、二次免疫2週目では、若齢群では1,000rad 照射 T リンパ球を加えたとき、老齢群に比して total IgG の産生量は有意に増加した。又4週目でも同様に老齢群では若齢群に比してX線照射 T リンパ球による IgG 産生の増強効果は明らかに低下していた。

6) 抗 T.T. IgG 抗体産生に關与するヘルパー T リンパ球の frequency

図3 抗 TT, IgG 抗体産生に關する特異的ヘルパー T リンパ球の frequency.

二次免疫後、若齡者一定の B リンパ球に X 線 1000 rads 照射し、サプレッサー活性を除去した若令者 (SI: ○, RH: △), 老齡者 (MU: ●, KS: ▲) 各々の T リンパ球を limiting dilution により種々希釈し加え、PWM の存在下で 7 日間の混合培養を行ない上清中の抗 TT, IgG 抗体を radioimmunoassay により測定した。Background count として B リンパ球のみで培養した場合の上清中の cpm を測定し、平均 cpm + 2 S.D. 以上を示す各 well を positive として negative well の percentage を算定、検量線を作製しポアソン分布により 37% negative well をもたらす抗原特異的ヘルパー T リンパ球の frequency を算定した。

二次免疫後、若齡者一定の B リンパ球に X 線 1,000 rad 照射しサプレッサー活性を除去した老若齡者各々の T リンパ球を limiting dilution により種々希釈し PWM の存在下で混合培養し、上清中の抗 T.T. IgG 抗体を cpm で表示、B リンパ球だけで培養した場合の平均 cpm + 2SD 以上を示す各 well を positive、それ以下の well を negative として検量線を作成し、特異的ヘルパー T リンパ球の頻度を算定すると、若齡者では平均 1.1×10^4 個当たり 1 コ存在するに対して老齡者では 3.4×10^4 個に 1 コであり、老齡者では若齡者に比して約 1/3.4 の低下がみられた。図 3 に老齡者各々の典型例を示す。

7) 抗 T.T. IgG 抗体産生における B リンパ球機能

二次免疫後、若齡者一定 T リンパ球に老若齡者各々の B リンパ球を加え、PWM 存在下で培養し、抗 T.T. IgG 抗体産生量を測定すると、二次免疫後、2, 4 週目とも老齡者では若齡者に比して明らかに低下していた。

8) 抗 T.T. IgG 抗体産生に關する特異的 B リンパ球の frequency

図4 抗 TT, IgG 抗体産生に關する特異的 B リンパ球の frequency

二次免疫後、X 線照射、サプレッサー活性を除去した若令者一定の T リンパ球に若令者 (H.T.: ○) 老令者 (T.K.: ●) 各々の B リンパ球を limiting dilution により希釈し加え、PWM の存在下で 7 日間の混合培養を行ない、上清中の抗 TT, IgG 抗体を RIA により測定し、ポアソン分布に従って特異的 B リンパ球の frequency を算定した。

ヘルパー T リンパ球の frequency を算定した同様の limiting dilution 法により二次免疫後抗原特異的 B リンパ球の frequency を検索すると若齡者では平均 19×10^3 当たり 1 個存在するに対して老齡者では 114×10^3 であり、老齡者では若齡者に比して特異的 B リンパ球の frequency は約 1/6 に低下していた。典型例を図 4 に示した。

IV. まとめ

T.T. に対する特異的免疫能の生理的加齢変化について in vivo および in vitro の解析結果について、さらに多発性骨髄腫や悪性リンパ腫などの基礎疾患を有する老齡者における特異免疫反応についても合わせて述べた。その成績は以下の如く要約される。

1) 二次免疫後、血清全抗体価および IgG 抗体価は老齡群に比して有意に低下しており、殊に IgG 抗体価は老齡群では速やかな減衰を示した。又多発性骨髄腫や悪性リンパ腫を有する老齡者では、免疫系疾患のみられない老齡群に比して全抗体価、IgG 抗体価はさらに低下していた。

2) 二次免疫直前および 2 週後では PWM 非存在下での PBL による in vitro IgG 抗体産生は両群とも約半数以上みとめられたが、4 週後では老齡者全員、若齡者 11 人中 6 人にみとめなかった。

3) 二次免疫2, 4週後では PWM 刺激による PBL の *in vitro* IgG 抗体産生量は老齢群では若齢群に比して少ないが, 全 IgG の産生量は逆に老齢群の方が多量であった。一方多発性骨髄腫や悪性リンパ腫患者では全員 IgG 抗体産生がみられず, 又全 IgG の産生量も老若齢群に比して低下していた。

4) 二次免疫2, 4週後では特異的サブプレッサー T 活性には老若齢群間に差異はなかったが, 全 IgG 産生に関与するサブプレッサー活性は老齢群では若齢群に比して有意に低下していた。

5) 二次免疫, 2, 4週後では, 抗原特異的 B リンパ球機能は老齢群では若齢群に比して有意に低下していた。

6) 二次免疫後, 抗原特異的ヘルパー T リンパ球の frequency は老齢群では若齢群に比して約1/3に低下しており, 抗原特異的 B リンパ球のそれは老齢群では若齢群の約1/6に低下していた。

今回, 生理的老化に伴って Tetanus Toxoid に対する特異的液性免疫応答能が低下することを示し, さらに多発性骨髄腫や悪性リンパ腫などの続発性免疫不全状態にある老齢者では, これら基礎疾患のない老齢者に比して一段と特異的免疫応答能が低下することを明らかにした。この加齢による特異的免疫能低下の機序は, 特異的サブプレッサー T 活性の亢進によるものでなくて, 特異的

ヘルパー T や B リンパ球の frequency の低下に起因するものと考えられた。老齢者の特異的免疫応答能の低下は二次免疫後の免疫記憶細胞の generation の障害によると推察され, 加齢により抗原刺激後の免疫担当細胞の膜流動性や細胞内の cyclic AMP や cyclic GMP などの変化が大きく関与しているものと考えられる。いずれにしても, 加齢により外来抗原に対する特異的免疫応答能の低下は特異的感染防御機構の低下を惹起し, 老齢者では易感染性にあり, このことが重篤, 難治性の感染症の発生と密接に関連していると考えられる。また多発性骨髄腫や悪性リンパ腫などの悪性疾患では続発性免疫不全に, さらに抗腫瘍剤を使用することによる医原性免疫不全が加わり, より重篤な感染症を合併するものと思われる。

一方老齢者では自己抗体が高頻度に出現することが知られており, このような自己免疫は自己抗体の産生を抑制していると考えられるサブプレッサー T 活性の低下に由来すると推測される。

加齢によって外来抗原に対する免疫応答能が低下するとすれば加齢による高ガンマグロブリン血症は内因性抗原に対する免疫応答能の亢進の結果であろうか。今後この方面, 即ち, 内因性抗原に対する特異的免疫応答能の加齢変化についての検索がこれらの問題解決をもたらすものとする。

1. 老人の免疫

2) 非特異的免疫

矢田健太郎 島田 久夫 中山 拓郎
後東 俊博 滝下 佳寛

はじめに

老化に伴う宿主免疫能の低下は多くの実験成績からも明らかになってきた。高齢者の感染症の特徴として難治性、重篤化する傾向も指摘されている。そこで加齢の宿主感染防御能への影響を知る目的で、非特異的免疫能を肺癌を主とした病態下で検討するとともに、肺局所での感染能を担っている因子としてヒト肺胞マクロファージ (pulmonary alveolar macrophage, PAM) をとりあげ、その機能について検討した。

対象ならびに方法

非特異的免疫能パラメーターの測定は年齢構成20歳～39歳までの健常人47名及び、未治療の肺癌（病期分類Ⅲ及びⅣ）34例につき検討した。末梢白血球数及びリンパ球数の測定は70歳～92歳の脳血管障害の機能訓練中の高齢者69名を対象とした。非特異的免疫能としては、末梢血有核細胞数、リンパ球数、羊赤血球とのロゼット形成細胞 (E-RFC)、免疫グロブリンGのFc部分に対するリセプターを有するT細胞 (Tg細胞)、補体成分に対するリセプターを有する細胞 (EAC-細胞) を測定した¹⁾。ヒト肺胞マクロファージ (PAM) は正常志願者22名、一側肺に限局性病変を有する45名を対象として中山らの気管支肺胞洗浄法によって得た²⁾。PAMの機能として nitroblue tetrazolium (NBT) 還元能、食食能を既報の方法によって測定した³⁾。NBT還元能の測定はGiffordらの方法に準じて行なった。また食食能はPAM数の20倍量の滅菌した酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*, Yeast) を用いた。光学顕微鏡下で少くとも1コの酵母粒子を細胞内に有するPAMを食食陽性とし、200コ以上の陽性率を出し Index (%) とした。同時に酵母粒子

を1コ食食しているPAMをscore 1, 2コのをscore 2, 3コ以上のものをscore 3とし、これらを合計し total score を算定した。

結果ならびに考案

老化に伴って解剖学的及び器質的变化が諸臓器にみられるが、なかでも免疫の中樞器官でもある胸腺は加齢によって著しく影響を受ける。思春期前に最も発達し、その後急速に皮質細胞の減少がみられ、脂肪組織に置換される。この組織学的変化に対応して、血中の胸腺由来の液性因子の減少も報告されている。胸腺因子は主にTリンパ球の分化に関係しており、加齢による胸腺因子の減少が宿主の免疫能に影響を及ぼすことも考えられている。そこでまず免疫担当細胞の加齢による量的変動を知る目的で医療従事者を主とする若年者群と高齢者群の末梢血有核細胞及びリンパ球数を検討した (表1)。末梢血有核細胞数は高齢者群でやや低値の傾向を示しているが、リンパ球数は有意に減少していた。

表1 Absolute counts of cells in the two group of subjects

	Age	WBC/ μ l	Lymphocyte/ μ l
Young (n=47)	20～39 yrs	6143 ± 1240	2704 ± 741
Elderly (n=69)	70～92 yrs	5717 ± 1405	2271 ± 676*

* : $p < 0.01$

Mackinney⁴⁾ の2,568例の分析でも好中球数には加齢による一定の傾向は認められなかったが、リンパ球数は20～50代に比べて60代以降では有意の低下をみている。しかし、同一集団の加齢による影響を検討した Sparrow⁵⁾ の成績では、70歳までは明らかな加齢の影響は認めていない。対象とする集団の差異も当然考えられる。つぎに肺癌の病期Ⅲ及びⅣでの病態時での末梢血有核細胞数及びリンパ球数について加齢の影響を検討した (図1)。左端のカラムは若年者群の平均値±標準偏差を現

図 1 Comparison of peripheral blood cell count and absolute lymphocyte count to age of patients with lung cancer (stage III, IV)

図 2 Comparison of E-RFC (%) and absolute number of E-RFC to age of patients with lung cancer (stage III, IV)

わしている。白血球数には加齢による有意の影響を認めなかった。肺癌患者では、未治療の時点でも、リンパ球数が低下しているものが多いが、加齢によって一層その傾向が強くなっている。リンパ球数と年齢の間には $r=0.388$, $p<0.05$ で有意の相関がみられた。末梢血リンパ球の大部分は羊赤血球とのロゼット形成能を有しており、Tリンパ球と考えられている。Neuraminidase で処理した羊赤血球とのロゼット形成細胞の成績は、比率

(%) には肺癌患者でも加齢によっても影響を受けていない。Tリンパ球数は若年者群に比して減少しており、加齢によって一層その傾向が強い(図2)。次に Tg 細胞の増加は肺癌や胃癌患者の一部、全身性硬化症、Graft-versus-host-disease、妊娠などで認められ、一方、Tg 細胞の減少は自己免疫疾患で報告されている。Tg 細胞は抗体産生や mitogen に対する反応性でみると抑制的に作用しており、免疫不全状態の病因の一つとして考えら

図3 Comparison of Tg (%) and absolute number of Tg cells to age of the patients with lung cancer (stage III, IV)

れている。

肺癌患者では Tg 細胞の比率 (%) は、若年健常者群の範囲を越えるものもみられる。実数でみると60歳以降では若年者群と同程度のもの及び減少しているものがあるが、加齢による一定の傾向はみられなかった(図3)。補体成分に対するリセプターはB細胞以外に単球にも存在するが、EAC 細胞の比率及び実数においても加齢の影響は認められなかった。以上、免疫担当細胞や白血球数の量的変動を肺癌での病態のもとで加齢の影響を検討したが、リンパ球数の減少傾向のみが認められた。高齢者では、ツベルクリンをはじめとする recall antigen や DNCB による遅延型過敏反応及び in vitro のリンパ球幼若化反応でみる細胞性免疫能の低下も認められている⁹⁾。

感染に対する生体の防御機能は、感染免疫に関する諸因子とともに、非特異的因子でもって構成されている。非特異的因子としては細胞成分の上から、好中球、マクロファージが注目されている。老化に伴い好中球機能は必ずしも低下をみないとする報告もあるが、基礎疾患なかでも悪性腫瘍をもつ若年者では、癌化学療法剤による医原的抑制作用も加わって、呼吸器感染症が特に多い。感染に関連した示標としての好中球機能としては未だ確立されたものはないが、食食能及び好中球内での酸素依存性の殺菌系を反映するといわれている NBT 還元能などがあげられている。肺泡マクロファージ (PAM) は

気道における感染防御能を担う細胞として注目されている。気管支肺泡洗浄によって均一なマクロファージが採取出来、この細胞を用いて食食能及び NBT 還元能について加齢による影響を検討した。

肺は絶えず大気汚染物質や病原菌、細粒子の侵入にさらされているとともに、喫煙等の物理的影響も加わっている。喫煙が末梢白血球数にも影響を及ぼすことも知られているので以下、喫煙者と非喫煙者に区分して検討した。非喫煙者から得られた PAM の NBT 還元能は若年健常者に比べてやや高値を示しているが、疾患群にあっては、50歳以降は加齢によって NBT 還元能の低下傾向がみられた(図4)。非喫煙者の PAM による食食能は食食率 (Index) 及び個々の PAM あたりの食食能を score で現わしても加齢による影響は認められなかった。つぎに喫煙者での成績では、NBT 還元能は非喫煙者に比べて、健常者群、疾患群ともに高値を示すものが多く、更に加齢によってもその傾向は変わっていない(図5)、($r=0.393$, $p<0.02$)。食食能は非喫煙者に比べて、低値を示すものが多く、高齢者では、score 120 以下のものが多いが、統計学的に有意ではない(図6)。すなわち、喫煙者においては、PAM の食食能の低下した状態でも、殺菌能示標でみた細胞内機能は充分保たれていることが示唆され、加齢による普遍的な機能低下は証明されなかった。この点を更に wister king 系ラットの4週齢と約48週齢の両群において検討した。ラット肺

図4 Effect of aging on NBT reduction test by human PAMs obtained from normal volunteers and patients

図6 Effect of aging on phagocytosis by human PAMs obtained from normal volunteers and patients

図5 Effect of aging on NBT reduction test by human PAMs obtained from normal volunteers and patients

胞マクロファージを用いて、*Candida albicans* の貪食能及び NBT 還元能を検討したが、老齡ラットにおいてはヒト PAM の喫煙者群と同様に NBT 還元能の上昇を認めた。

ヒトにおける好中球機能に関しては Palmblad⁷⁾ らは、高齢者 (75歳~98歳) の好中球の黄色ブドウ球菌に対する殺菌能は若年者群と差をみとめず、血清補体 C_3 , C_4 量にも差がないとしている。Phair⁸⁾ らも60歳以上の入院患者では45歳未満のものに比べて、ブドウ球菌やグラム陰性桿菌の咽頭培養からの培養陽性率も高く、院内感染によると思われる肺炎が多いとしているが、両群の血清のオプソニン活性には差を認めず、感染症と宿主抵抗

性の低下との間には明らかな関連性を認めていない。好中球機能のうち、粘着能、走化性についての検討でも60歳以上の高齢者でも低下をみなかった⁹⁾¹⁰⁾。一方、好中球の stimulated NBT は加齢によって影響を受け、特に70歳以上では著明に低下している¹¹⁾。免疫グロブリン A (IgA) は多くの呼吸器病原菌に対する中和抗体が属しているが、鼻汁中の IgA 濃度も加齢につれて低下することも知られている¹²⁾。更に、70歳以上の高齢者では、好中球の活性酸素発生試験の一つである化学発光 (Chemiluminescence) の低下も報告されている¹³⁾。このように、感染防御に対する宿主抵抗性を検討した成績は必ずしも一定していない。対象や測定系のちがいの他、生体のホメオスタシスの維持のための代償機転も働いていると考えられる。

まとめ

高齢者における宿主条件のうち、加齢に伴う諸臓器の生理的変化がある。これらのなかには気道における粘液腺の過分泌、線毛運動の減少による異物除去作用の低下なども含まれている。加齢による非特異的免疫能の変動は末梢血リンパ球数の減少以外には、白血球数、Tg 細胞、EAC 細胞には変化を認めなかった。非喫煙者から得られたヒト肺胞マクロファージ (PAM) の貪食能、NBT 還元能には有意の加齢による影響は認められなかったが、喫煙者の PAM の NBT 還元能は加齢によって

むしろ増加していた。今回の我々の測定成績からは加齢による宿主抵抗性の全般的な低下は明らかににはならなかったが、好中球やマクロファージの感染防御能をよりよく反映する示標による検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 中山拓郎他：各種疾患における T 細胞の変動および治療の影響。癌と化学療法 6 (suppl) : 231—237, 1979.
- 2) 中山 正他：気管支—肺胞洗浄液中に含まれる細胞成分と液性成分の分析。日胸疾会誌 18 : 11—18, 1980.
- 3) 島田久夫他：ヒト肺胞マクロファージの NBT 還元能と貪食能。日胸疾会誌 19 : 162—170, 1981.
- 4) Mackinney AA: Effect of aging on the peripheral blood lymphocyte count. J Gerontol 33 : 213—216, 1978.
- 5) Sparrow D, Silbert JE, Rowe JW: The influence of age on peripheral lymphocyte count in men: A cross-sectional and longitudinal study. J Gerontol 35 : 163—166, 1980.
- 6) Girard JP et al. Cell-mediated immunity in an ageing population. Clin exp Immunol 27 : 85—91, 1977.
- 7) Palmblad J, Haak A: Ageing does not change blood granulocyte bactericidal capacity and levels of complement Factors 3 and 4. Gerontol 24 : 381—385, 1978.
- 8) Phair J P, Kauffman CA, Bjornson A: Investigation of host defense mechanisms in the aged as determinants of nosocomial colonization and pneumonia. J Reticuloendothel Soc 23 : 397—405, 1978.
- 9) Silverman EM, Silverman AG: Granulocyte adherence in the elderly. AJCP 67 : 49—52, 1977.
- 10) Kessler JO et al.: Thermotaxis and age. Age 2 : 5—11, 1979.
- 11) Haim N et al.: Comparative of the endotoxin stimulated nitroblue tetrazolium test in disease and health. J Clin Pathol 31 : 1249—1252, 1978.
- 12) Alford RH Effects of chronic bronchopulmonary disease and aging on human nasal secretion Ig A concentrations. J Immunol 101 : 984—988, 1968.
- 13) VAN EPPS, DE, Goodwin JS, Murphy Age-dependent variation in polymorphonuclear leukocyte chemiluminescence. Infect Immun 22 : 57—61, 1978.

2. 老年者感染症の現況

島田 馨

Host-parasite relationship から老年者の感染症をみると、まず parasite 側では老年者だけに特異的に感染をおこす病原体は知られていない。一般成人の感染症も老年者感染症も起炎菌は同じ種類のものであり、この点、両者の感染症に本質的な差異はない筈である。ただ老年者では感染防禦機構が破綻していることが多いため、慢性複雑性感染の病態をとりやすく、結果として老年者感染症ではグラム陰性桿菌が多く、複数菌感染が多い傾向がみられる。今回は東京都養育院付属病院での過去9年間の細菌検査と剖検成績などから、老年者感染症の現況を報告する。

1) 敗血症・菌血症 老年者の敗血症については幾度か報告したが、老年者には思ったより頻度の高い感染症であり、養育院付属病院では、老年者が100名入院すると、そのうち3.8名が入院中に敗血症・菌血症を発症する成績であった。これまでの493症例の血液から分離した624株のうち、378株はグラム陰性桿菌、128株はグラム陽性菌で、残りは嫌気性菌と真菌であった。主要分離菌の推移をみると、1972～73年度で *E. coli* 17.8%, *Proteus sp.* 12.5%, *Staph. aureus* 11.5%, *Klebsiella* 11.5%, *Enterococcus* 10.4% で *Pseudomonas sp.* は2.1%, *Serratia* 0% であったが、1978～79年度では *E. coli* 19.9%, *Pseudomonas sp.* 9.7%, *Klebsiella* 8.5%, *Proteus sp.* 6.8%, *Staph. aureus* 5.7%, *Enterococcus* 5.7%, *Serratia* 4.5% であり、*Pseudomonas* を含めた nonfermenter と *Serratia* が実数は少ないながら増加傾向にある。この現象は老年者敗血症に限らず感染症全般に共通する傾向である。

老年者敗血症でもう一つ注目される点は、複数菌による敗血症、polymicrobial bacteremia の頻度の高い点である。養育院付属病院では16%が polymicrobial の形をとり、これは一般の polymicrobial bacteremia の頻度である10%前後にくらべ、かなり高い数字である。

なお細菌性心内膜炎は極めて稀な疾患で、過去5年間の1,266例の剖検で1例認められているにすぎない。

2) 呼吸器感染症 喀痰分離菌は年次別に大きな変動はなく、*Streptococcus*, *Neisseria* の咽頭常在菌に次いで、*Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*, 真菌の順に分離頻度が高いが、これらが必ずしも呼吸器感染症の起炎菌を意味するものではないため、肺炎で入院し、3日以内に喀痰、TTA 培養をおこなった48例につき、(卅)に培養された菌を起炎菌と推定すると、グラム陽性球菌11, グラム陰性桿菌13, 起炎菌推定不能24であり、community acquired の肺炎では肺炎球菌を中心とするグラム陽性球菌の比重で軽くないことを示唆している。一方、hospital acquired の肺炎122例から(卅)に分離された菌をみるとグラム陽性球菌9, グラム陰性桿菌42, その他7であり、グラム陰性桿菌が優位であった。現行の喀痰の細菌検査からは、肺炎の起炎菌を推定するにも問題が残されているため、肺炎が複数菌感染か否かを判断することは不可能な場合が多く、今後の問題として残されている。

3) 尿路感染症 尿路感染症は若年者の場合、90%前後が *E. coli* の単独感染であるが、老年者では大多数が尿路障害の上に生じた慢性複雑性尿路感染で、尿からの分離菌は多岐にわたり、しかも混合感染の多いのが特徴である。*E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus* が15%前後、*Ps. aeruginosa*, *Staph. Epidermidis*, *Klebsiella* が10%前後の尿分離率に、年により多少の変動は見られるものの、極端な変化はない。

4) 胆道感染症 胆道感染症の risk factor である胆石は、加齢とともに増加し、老年者では報告者により10～50%前後とされている。胆道系疾患で当院外科で手術をうけ、手術中に胆嚢穿刺で胆汁を採取した100例の細菌学的検索では、83例に細菌が分離され、うち単一菌感染は18例で、65例は複数菌感染であり、7種類の細菌による胆道感染例もみられた。また胆汁から嫌気性菌の検出頻度の高いことも注目され、bactibilia 83例中31例は嫌気性菌と好気性菌の混合感染例であった。嫌気性菌胆道感染については、従来十分な検討がないため、一般青年との対比が不可能であり、老年者胆道感染症の特徴か否かを今日、判断することはできない。この100例からの胆嚢胆汁の分離菌は *E. coli* 53, *Klebsiella* 40,

Enterococcus 27, *Bacteroides fragilis* 22, *Cl. perfringens* 15, *Enterobacter* 11, その他69となっている。

急性閉塞性化膿性胆管炎は電撃的な経過を辿る激症型の胆道感染であるが、報告例をみても老年者が多く、1972年から1979年までの期間でも、養育院付属病院で23症例がみられている。急性閉塞性化膿性胆管炎23例中20例は複数菌感染で、15例からは嫌気性菌が胆汁中より分離されている。

5) 髄膜炎 髄液分離菌は25株で、このうち *cryptococcus* と結核を除くと、一般細菌は18株である。グラム陽性球菌は3株、グラム陰性桿菌は15株で *Klebsiella* の5株が最も多い。*Klebsiella*, *E. coli* など *enteric bacteria* によるもののなかには敗血症に付随した髄膜炎もあるが、*Proteus* 髄膜炎は褥瘡の炎症が仙骨や脊椎骨を破壊し、髄腔内に感染が波及した例である。一方 *Pseudomonas* やそれ以外の *nonfermenter*, およびグラム陽性球菌の分離された例は、いずれも腰椎穿刺、脳外科手術後や *ventriculoperitoneal shunt* の感染例である。*cryptococcus* による髄膜炎は老年者髄膜炎のうち頻度の高いものであり、髄液細菌学的検査に際しては、必ず真菌培養も併せ行なう必要がある。

6) A群β溶連菌感染症 同じ細菌の感染でも、老年者と若年者で感染の発現様式が異なるものがみられる。その代表的なものがA群β溶連菌である。この細菌は小児期から青少年期にかけてしばしば上気道に感染し、リウマチ熱や急性腎炎をひおこすが、老年者のA群溶連菌性咽頭炎は絶無と言ってよい位、稀なものであり、養育院付属病院では年間約200検体前後の咽頭粘液培養を行なっているが、過去9年間にこれからA群溶連菌は1株も見出されていない。A群溶連菌感染を裏づけるASO上昇例も老年者で少なく、血清検査室での測定結果では250単位(Todd)以上のものは4%であり、58%が≤12単位の低値であった。

しかし同じA群溶連菌感染でも丹毒では様相が異なってくる。現在丹毒は青壮年以下の層に極めて稀な疾患となったが、養育院付属病院皮膚科の山本博士によれば、1975～79年に7名の丹毒患者が皮膚科外来を受診し、毛嚢炎、膿痂疹について丹毒は老年者膿皮症の3位をしめている。丹毒発症後のASOの推移をみると、老年者でも1,250単位に達した例もあり、溶連菌感染があればASOに反応することを示している。老年者ではA群溶連菌が上気道粘膜に感染をおこし難くしている何らかの要因があると推定される。

7) 結核 本邦ではかつて結核が蔓延していたが、その影響が尾をひいて、結核はなお老年者の重要な感染症の一つである。これまで140例から結核菌が分離されている。喀痰・胃液から分離された例が8割を占め、胸水・腹水などの穿刺液、膿、髄液などからも検出されているが、尿から培養された例はなく、これまでの剖検例でも腎臓結核が1例もないのは興味をひく。男女別では101例が男性・39例が女性で、圧倒的に男性患者が多いが、穿刺液は男性6、女性5で、これから結核性胸膜炎だけは、男女比が1に近いと推定される。

老年者の粟粒結核は診断が容易でなく、自験例の20例のうち生前に診断できたものは8例にすぎない。診断の手がかりは持続する発熱と、胸部X線の撒布性陰影だが、これだけでは他の疾患を除外できず、結核菌の検出をまって漸く診断を確定できたのが8例中4例ある。したがって診断を下した時期も遅く、抗結核療法を開始しても6例が半月以内に死亡している。診断を生前に下し得なかった例の多くは発熱が持続せず、肺炎、心不全、腎不全などとして扱われている。これらの例を剖検後に *retrospective* に胸部X線を見直すと、粟粒結核と考えても差支えない撒布性陰影を指摘できる例が過半数あるが、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症などの病変が多少とも存在しており、多くはADL低下によるポータブル写真であるため、胸部X線で典型的粟粒結核陰影と判読できる例は僅かである。まして低蛋白血症や心不全で胸水貯留のある例で粟粒結核を発見することは不可能に近い。本症は診断が遅れなければ治癒可能であるだけに、診断の向上が望まれる。

8) 真菌感染症 これまで経験した *fungemia* 19例では *Candida* が12, *Torulopsis* 6, *Cryptococcus* 1, 未同定1で、静脈内にカテーテルを長期間留置し、*intravenous hyperalimentation* や輸液を行っていたものが8例ある。19例中12例が菌検出後10日以内に死亡しており、真菌感染が *terminal infection* であることを示している。この *fungemia* 症例の剖検で深部内臓真菌症を確認できたものはなく、内臓真菌症の成立には臓器の局所防禦反応の低下などの要因が別に必要となる。

Cryptococcus 感染症10例のうち6例が髄膜炎で、髄膜炎と肺播種、髄膜炎と肺肝播種、肺クリプトコッカス症、肝腎クリプトコッカス症が各1例であった。真菌感染発症の *risk factor* である悪性腫瘍、免疫抑制剤や抗生物質の使用のある例は半数の5例にすぎない。治癒した *Cryptococcus* 症の3例は、いずれも基礎疾患のない

髄膜炎であり、逆に基礎疾患のある例は予後不良である。Aspergillus 症は肺アスペルギルス症 5, 肺脳アスペルギルス症 1, Candida 症は腎カンジダ症 2, 全身性カンジダ症 1, 肺カンジダ症 1 で、すべて剖検により診断されている。Aspergillus 症や Candida 症では、ほとんど全例に何らかの真菌感染の risk factor を指摘できる。

9) その他の **opportunistic infections**. このほか、immunocompromised の状況下でのみおきる感染症は、今回の集計では以外に少なく、悪性リンパ腫に免疫抑制療法を行なった例に cytomegalovirus 感染を認めた例が 1 例あるだけで、Pneumocystis carinii や Mucor, Nocardia などは今回の集計では見つかっていない。

10) 考察とまとめ 老年者は感染防禦能に欠陥のある場合が多いとは言え、人為的な免疫抑制を強力に行なわない限り、Aspergillus や Candida, Pneumocystis carinii などの opportunistic pathogen の感染はほとんどなく、この点は青壮年と同様である。したがって最近になって注目される感染症よりは、細菌性尿路感染症や呼吸器感染症、結核など昔ながらの感染症が依然として重要である。ただ老年者は宿主側の要因から感染症は慢性複雑性感染の様相を呈する例が多く、これに長期間加えられる化学療法の修飾も加わって、グラム陰性桿菌が優勢であり、複数菌感染のふえているのが大勢と言える。

3. 化学療法

山路 武久

はじめに

抵抗力の減弱している患者に発症する感染症は opportunistic infection と呼ばれ、近年注目されている。老年者にみられる感染症の多くはこの opportunistic infection のカテゴリーに属するものと考えられる。

老年者にこのような感染症が発症しやすくなる要因として、(1) 加齢による免疫能や臓器機能の低下、(2) 加齢に伴う諸種基礎疾患の増加、(3) 抗癌剤、抗生剤、副腎皮質 steroid 剤、放射線治療など、また留置カテーテル、気管切開、気管内挿管などの医原性要因の増大、などが挙げられる。これらの要因は感染症の発症を容易ならしめるのみならず、ひとたび感染症が成立すると難治性で重篤な経過をとることが少なくない。この傾向は呼吸器と尿路感染症においてとくに著しい。

したがって、老年者感染症に対して慢然と化学療法を行なうと効果が得られないだけでなく、副作用発現にもつながるので、化学療法の実施には慎重さが要求される。以下、化学療法を実施するうえで留意すべき諸事項について、主として内科の立場から述べる。

1. 原因菌ならびに薬剤感受性

原因菌については他で詳細に述べられるので、ここでは簡潔に記述する。

慈恵医大第二内科の尿路感染症204例についてその原因菌を年齢別に比較すると、20歳台(82例)では *E. coli* が最も多く約75%を占め、*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, その他がそれぞれ数%ずつ認められた。これに対して40~50歳台(45例)では *E. coli* の頻度はやや低下して60%となり、これに代って *Pseudomonas* がやや増えたが、60歳台以上(77例)になると *E. coli* の頻度は45%とさらに低下し、*Proteus* や *Pseudomonas*, 耐性ブドウ球菌などのいわゆる opportunistic pathogen が増大する傾向を示した。加齢に伴うこれら opportunistic pathogen の増大傾向は呼吸器感染

症や敗血症でも大差ないものと考えられる。

代表的グラム陰性桿菌に対する抗生剤の抗菌力をみると、*E. coli* に対しては広域 Penicillin 剤、Aminoglycoside 剤、*K. pneumoniae* には Cephem 剤、Aminoglycoside 剤、*P. aeruginosa* に対しては最近の Penicillin 剤、Aminoglycoside 剤などが優れていた。老年者感染症では多くの場合これらの抗生剤が第1選択剤となる。

2. 宿主の状態

老年者には種々の臓器機能の低下がみられるが、なかでも加齢による腎の形態学的、機能的変化はほとんど必発のものといえる。糸球体濾過値、尿管機能、尿濃縮能などは加齢とともに直線的に低下するといわれる。図1は60歳以上の老年者21例について糸球体濾過値(GFR)

図1 高年者の腎機能

を年齢別にみたものである。年齢が増すにしたがって GFR は低下し、とくに70歳を越えると全例が正常値以下となり、なかには正常の40%にまで低下する例もみられた。

このように、腎機能の低下は加齢とともに進行するので、老年者の化学療法に際して腎機能は無視できない留意事項である。

3. 抗生剤の体内動態

抗生剤はその腎排泄態度から以下の3群に分類でき

る。

第1群抗生剤：ほとんど腎からのみ排泄されるもの。Aminoglycoside 剤, Tetracycline 剤 (Doxycycline を除く) などがこれであり、腎機能が低下するにつれて血中に著積し、血中半減期は次第に延長するようになる。

第2群抗生剤：排泄にほとんど腎を介さないもの。Macrolide 剤, Chloramphenicol, Doxycycline などであり、腎機能が低下しても血中半減期はほとんど延長しない。

第3群抗生剤：腎からも排泄される一方、肝からの排泄や代謝を受けて体内から消失するもの。Penicillin 剤や Cephem 剤がこれに相当するが、腎機能低下による血中半減期の延長は上記2群の中間程度である。

これら3群のうち、若年者よりも老年者において高血中濃度が最も長時間延長するのは第1群抗生剤である。すなわち Aminoglycoside 剤の体内動態は腎機能の影響を最も強く受ける。

新しい Aminoglycoside 剤である Fortimicin について腎機能別に血中濃度を測定してみると、図2に示すよう

図2 Fortimicin の血中濃度

に腎機能が低下するにつれて高血中濃度が長時間持続した。一方、本剤の尿中への排泄は腎機能の低下にしたがって順次減少した。

薬剤の体外への排泄量は腎外排泄量と腎排泄量の和に等しいので、薬剤の腎外性および腎性消失速度定数をそれぞれ K_{nr} , K_r とすれば、体内からの総消失速度定数 K は

$$K = K_{nr} + K_r \dots\dots (1)$$

で表わされる。 K_r は creatinine clearance (Ccr) に比例すると考えられるので

$$K = K_{nr} + \alpha \cdot Ccr \dots\dots (2)$$

となり、 K と Ccr との間には一定の直線関係が成立す

る。

Fortimicin および他の Aminoglycoside 剤について求めた総消失速度定数は以下のとおりであった。

$$\text{Fortimicin: } K = 0.00422 + 0.00402 \cdot Ccr$$

$$\text{Gentamicin: } K = 0.00348 + 0.00481 \cdot Ccr$$

$$\text{Dibekacin: } K = 0.00384 + 0.00365 \cdot Ccr$$

$$\text{Tobramycin: } K = 0.00383 + 0.00371 \cdot Ccr$$

$$\text{Amikacin: } K = 0.00259 + 0.00398 \cdot Ccr$$

これらの回帰直線式で第1項、すなわち Ccr 0ml/min における K の値は Penicillin 剤 (Carbenicillin: $K = 0.0369 + 0.00790 \cdot Ccr$) や Cephem 剤 (Cephalothin: $K = 0.112 + 0.00714 \cdot Ccr$, Cefazolin: $K = 0.0152 + 0.00489 \cdot Ccr$) のそれに比して極めて小さく、Aminoglycoside 剤の排泄機序として腎の果たす役割の大きいことが伺われた。このことは、Aminoglycoside 剤は Penicillin 剤や Cephem 剤に比べると腎機能低下時には排泄が一層遅延し、高血中濃度が持続することを示しており、したがって本系剤はこれら2系剤に比して臨床上使用ににくい薬剤であるといえる。

4. 副作用

Aminoglycoside 剤の副作用で重要なものに第8脳神経障害および腎障害があるが、これらは腎機能低下時にはとくに出現しやすい。Penicillin 剤や Cephem 剤では腎不全時には代謝性脳症や血液障害が起きやすくなる。これらの抗生剤が今日の化学療法において不可欠のものである以上、副作用防止には格別な注意が必要である。

Penicillin 剤や Cephem 剤では有効領域の幅が広く、腎機能が多少低下してもすぐには毒性を発揮しにくいのに対して、Aminoglycoside 剤では有効領域の幅が狭いため、増量使用時や腎機能低下時には血中濃度は容易に毒性発現域に到達する。Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin では血中濃度が $10 \sim 12 \mu\text{g/ml}$ 以上、Netilmicin では $12 \sim 16 \mu\text{g/ml}$ 以上、Kanamycin, Amikacin では $30 \sim 35 \mu\text{g/ml}$ 以上、Streptomycin では $40 \sim 45 \mu\text{g/ml}$ 以上になると毒性を発現しやすくなるといわれる。腎機能低下時の化学療法に際してはこれらのことにも充分配慮する必要がある。

5. 抗生剤の使用法

既述の諸事項を勘案して腎障害時の抗生剤療法をまとめると表1ようになる。表の(1)に示した常用量使用可能な抗生剤は先述の第2群抗生剤に相当する。(2)は

表1 腎障害時における抗生剤療法

(1) 常用量使用が可能な抗生剤
Macrolide 剤
Clindamycin
Doxycycline, Minocycline
(2) 軽度の使用量調整が必要な抗生剤
Penicillin 剤
Cephalosporin 剤 (CER を除く)
Lincomycin
(3) 厳重な使用量調整が必要な抗生剤
Aminoglycoside 剤
(4) 使用を避ける方がよい抗生剤
Tetracycline 剤 (DOXY, MINO を除く)
Cephalexidine
Chloramphenicol
Polypeptide 剤

Penicillin 剤や Cephem 剤などの第3群抗生剤であり、軽度の使用量調整が必要である。(3)の Aminoglycoside 剤は第1群抗生剤で、厳重な使用法の調整が絶対に必要なものである。(4)の諸抗生剤は副作用の面からみて、腎障害時や老年者には使用しない方がよいと考えられる。

老年者感染症の原因菌からみると(1)を使う頻度は少なく、(2)と(3)の抗生剤が治療の主体となる。(3)の Aminoglycoside 剤は副作用防止の面からみれば使用を避けたい薬剤であるが、Penicillin 剤や Cephem 剤が無効の際や、過敏症などでこれらが使用できない場合には Aminoglycoside 剤の使用を余儀なくされることもある。

また重症の際や、Penicillin 剤、Cephem 剤で効果不十分の際には Aminoglycoside 剤と併用する必要も起る。このように老年者や腎障害患者でも Aminoglycoside 剤の使用される頻度は少なくないので、ここでは主として腎障害時における Aminoglycoside 剤の使用法について述べる。

腎障害患者に Aminoglycoside 剤を使用するに際しては次の2点が問題となる。その第1は、腎障害時に Aminoglycoside 剤を腎機能正常者と同様に連用すると、薬剤は体内に蓄積して副作用を発現しやすくなること。第2には、逆に副作用を恐れて少量しか使用されないために臨床成果が得られない結果になること、である。したがって副作用を招来することなく十分な成果を挙げるためには、抗生剤の体内動態を理解、把握したうえで以下のような使用量、使用間隔の調整が行なわれる。

(1) 初回に常用量を使用したのち、その1/2量を血中半減期ごとに使用する方法。

本法では腎機能正常者と同等の最高血中濃度を得ることが可能であり、しかも次回使用時まで有効血中濃度を維持できる。しかし追加使用時に血中濃度が上昇しすぎることもあるので、本法は Aminoglycoside 剤よりむしろ Penicillin 剤や Cephem 剤に適した方法といえる。

(2) 使用間隔は腎機能正常者の場合と同等であるが、腎機能の程度に応じて1回使用量を減じる方法。

Dettli の考案した方法で、薬剤の消失速度定数と次式との組合せによって使用量を算出する。

表2 腎障害患者に対する Aminoglycoside 剤の使用法

抗生剤	初 回 量 (mg)		維持量 (mg)
	8時間ごとと使用の場合	12時間ごとと使用の場合	
GM	$D_L = \frac{D \cdot W}{5.4 \times 10^4} [(Ccr + 140)^2 - 200]$	$D_L = \frac{D \cdot W}{4.5 \times 10^4} [(Ccr + 125)^2 - 4800]$	$D_M = \frac{D \cdot W}{101} (Ccr + 0.8)$
DKB	$D_L = \frac{D \cdot W}{5.3 \times 10^4} [(Ccr + 140)^2 - 1400]$	$D_L = \frac{D \cdot W}{4.5 \times 10^4} [(Ccr + 126)^2 - 5700]$	$D_M = \frac{D \cdot W}{101} (Ccr + 1.1)$
TOB	$D_L = \frac{D \cdot W}{5.3 \times 10^4} [(Ccr + 140)^2 - 1800]$	$D_L = \frac{D \cdot W}{4.4 \times 10^4} [(Ccr + 126)^2 - 6000]$	$D_M = \frac{D \cdot W}{101} (Ccr + 1.0)$
AMK	$D_L = \frac{D \cdot W}{5.0 \times 10^4} [(Ccr + 132)^2 - 1700]$	$D_L = \frac{D \cdot W}{4.3 \times 10^4} [(Ccr + 125)^2 - 6700]$	$D_M = \frac{D \cdot W}{101} (Ccr + 0.7)$
FTM	$D_L = \frac{D \cdot W}{5.0 \times 10^4} [(Ccr + 132)^2 - 2000]$	$D_L = \frac{D \cdot W}{4.4 \times 10^4} [(Ccr + 128)^2 - 7400]$	$D_M = \frac{D \cdot W}{101} (Ccr + 1.0)$

D: 腎機能正常者に対する使用量 (mg/kg), W: 体重 (kg)
Ccr: Creatinine Clearance (ml/min.)

$$\widehat{D} = D \cdot K / K_N$$

$$\widehat{D^*} = \widehat{D} / (1 - e^{-K \cdot t})$$

ここでDは腎機能正常者における間歇使用量, K_N , K はそれぞれ腎機能正常者, 腎機能障害患者の薬剤総消滅速度定数, t は使用間隔(時間)である。

本法によれば薬剤の血中濃度は有効かつ安全領域内で推移するので優れた方法といえるが, 使用量決定に際して煩雑な計算を要するため, *bed side* でルーチンに応用するにはやや難がある。

(3) 患者の体重および腎機能から求める方法。

前記(2)の方法を基軸として筆者が考案した方法である。表2に各種 Aminoglycoside 剤の使用公式を示すが, 維持量は C_{cr} の1次関数, 初回量は2次関数で表わされ, その計算も(2)法に比して簡単である。

腎機能の低下した老年感染症患者9例に, 本法を用いて Aminoglycoside 剤を使用した際の, 使用開始後4日目の最高および最低血中濃度をみると, 図3に示すようにいずれも有効かつ安全領域内にあった。

筆者はこれを *bed side* でさらに簡便に利用するための Nomogram も作製して臨床に応用している。本法によれば, いかなる腎機能を呈する患者でも, 初回量, 維持量が直ちに求められるので臨床上便利である。

図3 高齢腎障害者における Aminoglycoside 剤の血中濃度

おわりに

老年者感染症の化学療法に際して重要な要因の1つである腎機能低下をとりあげ, とくに厳重な注意を要する Aminoglycoside 剤を中心にその使用法について述べた。

老年者は今後も増加が予想され, 感染症も変貌するものと思われるので, 各方面からの一層の検討が重要な課題になると考える。

4. 免疫療法

—静注用免疫グロブリン製剤を中心として—

鶴見 信男 勝沼 英宇

老人感染症の難治性要因として免疫力の低下がある事は諸家の指摘する所である。そこで、その不足分を補充する免疫補充療法、低下した機能を高める免疫強化療法が見直されている。免疫療法の歴史は古く1796年 Jenner が行った種痘に始まる能動免疫の流れと、1891年 Behring 北里の抗毒素の発見に始まる受動免疫の流れとがある。前者はワクチン療法として主として予防医学の面で使われて来たが、最近癌に対する免疫療法に使われ、さらに非特異的な免疫強化療法へと発展しつつある。後者は、1941年 Cohn によりγグロブリン分画の分離が行われ、筋注用免疫グロブリン製剤として使われ、1961年 Schwick, Schultze によって Pepsin 処理人免疫グロブリン製剤が開発され¹⁾、静注による大量投与が可能となり、成人の感染症の治療にも使用されている。さらに、近年の免疫学の進歩は、トランスフェーフアクター・インターフェロン等、能動免疫、受動免疫という分類では分けられない新しい免疫療法も多数研究されている。

しかし、感染症の治療として使われているのは、現在の所免疫グロブリン製剤が中心であるので、今回は主として静注用免疫グロブリン製剤が老人の細菌感染症に対して有効であるか否か、臨床統計並にマウスにおける実験感染症での成績を紹介する。

1) 免疫グロブリン製剤の種類と特徴

現在日本で市販されている免疫グロブリンは次のような種類がある。

- I. 筋注用ガンマ・グロブリン
- II. 静注用ガンマグロブリン (以下 GV と略す)
 - (1) ペプシン処理
 - (2) プラスミン処理
 - (3) スルホ化
 - (4) ポリエチレングリコール (PEG) 処理
- III. 高抗体価ガンマグロブリン

筋注用は Cohn の分画によってガンマグロブリンを分離しただけであるので、凝集した IgG が多く、これが直接補体の C₁q を活性化する為、静注するとショック等の副作用が多い。そこで、抗補体性を低下させる為に各種の免疫グロブリン製剤が開発された。ペプシン処理製剤は、C₁q を活性化する Fc 部分を切除した製剤で、抗補体性はほとんどみられないが、反面、補体第一経路 (Classical pathway) を介しての補体活性化は出来ず、マクロファージ等有する Fc レセプターの活性化も出来ない為、抗体としての働きは低下せざるを得なくなっている。又、分子が小さくなる為、血中半減期が短かく、予防投与の効果は期待出来ない。しかし細胞内への移行、気管粘膜面への移行が多い等の利点もある。プラスミン処理では、その反応時間等によって、種々の所で切断され、7S のまま残っている分子もあるが、逆に抗体価が低い傾向にある。スルホ化製剤は日本で開発された製剤で、分子間の S-S 結合を切っており、生体内で24時間程で再び元の分子にもどる。S-S 結合が元にもどれば生理的な免疫グロブリンと同じであるが、速効性でない点が問題となろう。PEG 処理製剤は、凝集した Ig を PEG で除去したもので、自然の免疫グロブリンに最も近いが、抗補体性はやや高くなる。以上のごとく、各種の GV は、それぞれ長所、短所があり、一般に Fc を有するものは効果の面では有利であるが、抗補体性、抗グロブリン抗体の産生等副作用の点で不利である。

これらの免疫グロブリン製剤は、正常健康者の血清をプールして作成している為、個々の抗体価は必ずしも高値ではない。病原体が不明の時は、このような幅の広い製剤を使用するしかないが、病原体が明らかな時は、それに対する抗体価の高い製剤が有利である。そのような考え方に基いて、特定の病原体 (又は毒素) に対する抗体価の高い人の血清より作られた特殊な免疫グロブリン製剤が開発され、抗 HB 免疫グロブリン等が市販されている。しかし抗体価の高い人の血清を集めるのが困難である為、充分な量を得られず、又高価となる。将来細

胞隔合を利用した Monoclonal 抗体等が人工的に作られる様になれば、その点も改善されるかもしれない。

以上の様に免疫グロブリン製剤と云っても様々であるが、現在成人の細菌感染症に最も使用されているのは GV であるので、以下 GV についての我々の成績を、臨床面、動物実験の面から紹介する。

2) 臨床的検討 (その1)

1977年著者は GV の臨床成績を発表し¹⁾²⁾、次の点を指摘した。まず 2.5g 一回投与は、60歳以上の高齢者、白血病、Steroid 抗腫瘍剤の使用例、低蛋白血症、白血球数の減少、PPD 陰性例で効果が特に悪く、特に白血球数 1,500/cmm 以下では全例無効であった。しかし、これらの条件下でも隔日、連日に GV を投与すると、その効果は改善し、差が少なくなる傾向を認めた。

ここ数年間、抗生物質の進歩は目覚しく、又、投与量の増大、複数の抗生剤の併用投与等、その使用方法も変わって来た。そこで、過去3年間の GV 使用例を再検討した。

対象は本学附属病院、並に関連病院の入院患者で、病原菌が確認された細菌感染症に罹患、GV 投与を受け、その間原則として抗生剤投与を変更していない57例である。結核菌、真菌の感染症は全例無効であったので除外した。年齢は21歳から92歳までで、59歳以下24例、60歳以上33例、男46例、女11例であった。基礎疾患は、白血病・リンパ腫が9例、肺癌その他の腫瘍性疾患、35例、脳血管障害9例、その他4例で、良性疾患は全て60歳以上であった。感染症の種類は、呼吸器感染症41例、尿路感染症18例、敗血症2例、その他4例で、病原菌としては、緑膿菌14例、クレブシエラ16例、その他のグラム陰性菌27例で、グラム陽性菌は4例に過ぎなかった。

判定は、GV 使用開始より10日以内、最終使用日より3日以内に解熱し、細菌学的、その他の検査所見の改善をみたものを有効とし、その他は無効とした。効果の疑わしいものは無効として扱った。全例抗生物質の併用例で、その効果も無視出来ないが、総合的改善率で判定せざるを得なかった。

結果は、全例57例中、有効26例で45.6%であった。年齢別にみると図1のごとく、59歳以下、60歳代では50%であるのに対し、70歳代では44.4%、80歳以上では30%と加齢に伴い GV の効果は低下する傾向を示した。性別にみると、女性は11例中2例、18.2%しか有効でなく、男性の有効率50%に比して低い傾向を示した。今回は、

	~59	60-69	70-79	80~	計
有効	12	7	4	3	26
無効	12	7	5	7	31
	24	14	9	10	57

図1 加齢と静注用免疫 Globulin の効果

5g 以下の投与例がなく、投与量との関係は前回の集計のごとく明瞭ではなかったが、60歳以上では10g 以下33.3%、15g 以下38.8%、17.5g 以上50%と投与量が多い程有利な傾向を示した。基礎疾患別では、良性疾患では60歳以上でも61.5%と良好な成績を示したが、悪性腫瘍性疾患では、59歳以下50%、60歳以上25.0%と効果が悪い傾向にあった。GV の種別では、Pepsin 処理17例中9例52.9%、Plasmin 処理17例中3例17.6%、Sulfo 化並に PEG 処理10例中5例50%であった。Plasmin 処理の製剤を使用した例は全例腫瘍例であったので、低下したとも考えられるが、Plasmin 処理が他製剤に比し、やや低下傾向を示す様に思われた。製剤の種類と年齢との関係で有効率に一定の傾向はなかった。

3) 臨床的検討 (その2)

高齢者において GV の効果が悪い事が判ったが、どのような例に無効であるのか検討する一歩として、末梢血液検査、E・RFC、EAC・RFC、T_γ cell PHA Con A 幼若化率、血清総蛋白、蛋白分画、IgG、IgA、IgM、並びに CH₅₀ を、60歳以上の GV 使用例44例について、GV 使用前に検索した。統計処理は、NEC PC 8001を使用、高崎等の Program にて、正規分布のものは T 検定、非正規分布のものは Welch 検定を行った。

結果。赤血球数は GV 有効群 $389 \pm 59 \times 10^4/\text{cmm}$ 、無効群 $354 \pm 60/\text{cmm}$ で、無効群がやや低い傾向をみた。白血球数は有効群 $10.6 \pm 5.5 \times 10^3/\text{cmm}$ に比し、無効群 $7.3 \pm 1.3 \times 10^3/\text{cmm}$ で、無効群では感染に伴う白血球増多があまり著明ではないようであった。好中球実数は有効群 $8.4 \pm 5.2 \times 10^3/\text{cmm}$ 、無効群 $6.5 \pm 1.5 \times 10^3/\text{cmm}$

図2 静注用免疫グロブリンの効果と末梢リンパ球

であった。有効群の偏差が大きいのでは差はみられないが、増加の著明なものは有効であるようであった。リンパ球では図2のごとく、総リンパ球数は有効群 $1,620 \pm 607/\text{cmm}$ に対し、無効群 $1,004 \pm 381/\text{cmm}$ と $p < 0.1$ であるが低下していた。T cell (E・RFC) は有効群 $1,161 \pm 437$ 、無効群 $778 \pm 299/\text{cmm}$ と低下傾向を示し、B cell は 453 ± 219 、 $225 \pm 87/\text{cmm}$ と $p > 0.1$ であるが低下していた。T_γ %は変わらないが実数が低下傾向を示し、PHA 幼若化率の SI (Stimulation Index) も平均値では差がないが $\text{SI} < 50$ のものは無効例に多く、特に SI が 1~2 のものが無効例にのみ認められた。その他、総蛋白、蛋白分画、免疫グロブリン、 CH_{50} に差はみられなかった。

4) マウス実験感染症における検討 (その1)

臨床データは種々の要素を含んでおり、純粹に GV の効果を判定するには不適當であるので、マウス実験感染症にて GV の効果を検討した。

方法. ICR 系雄性マウス、4, 8, 16, 32, 52週齢を各群10匹づつ使用、臨床分離株の *Streptococcus pneumoniae* Type II を $5 \times 10^6/\text{kg}$ 腹腔内に接種。GV は市販の Pepsin 処理製剤 (Gamma venin®) を $50\text{mg}/\text{kg}$ 腹腔内投与した。Control 群には、同量の生食水を投与、6日間の生存曲線より GV の効果を判定した。又、4週齢、32週齢マウスにおいて投与量を $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $200\text{mg}/\text{kg}$ 、

図3 実験的マウス感染症における Gv の効果と加齢

図4 加齢と Gv の効果

500mg/kg と変更し、又 200mg/kg 1 回投与と 2 回投与とを比較検討した。

結果は図3に示すごとく、加齢に伴いその効果は減少、32週齢、52週齢では、ほとんど無効であった。投与量を変えると図4のごとく、50mg/kg 投与で無効でも200mg/kg では有効となり、500mg/kg ではさらに良好な結果を得た。又、200mg/kg 投与でも充分な効果が得られない条件下でも反復投与を行うと有効となった。しかし、これらの効果は、若齢マウスにおいて行った結果に比べると、低下していた。

5) マウスリンパ球機能の加齢に伴う変化

次に、マウスにおけるリンパ球機能について検討したが、ICR 系では個体差が大きく、一定の傾向を認めなかったため、BALB/C 系マウスを使用、脾リンパ球にて検討した。結果は次のごとく高齢マウスの PHA 幼若化率の有意な低下がみられた ($p < 0.01$)。 (表1)

ICR 系とは系が異なるので、この結果よりただちに GV の効果がリンパ球機能と関連があるとするのは危険であるが、マウスの加齢によるリンパ球の減少、機能の

表 1

	4 W	40 W
Cont	6854 ± 4911	5448 ± 2668
PHA	12803 ± 2494	6348 ± 2993
PWM	26340 ± 12797	17879 ± 6000
LPS	24502 ± 16298	32570 ± 11920
CPM		

低下は諸家の指摘する所見であり, GV の効果との関連性が示唆された。

6) マウス実験感染症における検討 (その2)

次に Cyclophosphamide の影響を検討した。方法は, ICR 系雄性マウスに Cyclophosphamide 100mg/kg/w で 1 ~ 4 回投与した後, 前述の感染実験を行った。感染実験開始時にマウスが 8 週齢になるようにし, 菌数は 6×10^4 /kg, GV は 250mg/kg 投与した。

結果は Control 群は処理の有無にかかわらず 100% 死亡, GV 群は無処理群 10%, Cyclophosphamide 3 回投与群 30%, 4 回投与群 40% と, Cyclophosphamide 投与で GV の効果が減弱した。これら Cyclophosphamide 投与群では, 末梢白血球, リンパ球数の減少がみられた。

考 察

免疫グロブリンは細菌と結合した後, 補体, 喰食細胞の助けを借りて殺菌すると考えられている。Fc を有さないペプシン処理 GV も抗原と結合した後, Alternate pathway を介して補体を活性化し, 又, 補体 receptor にて喰食細胞と粘着反応を起すとする成績もあり⁴⁾, やはり補体, 喰食細胞の状態の影響を受けると考えられる。我々は臨床集計, 動物実験にて, 加齢に伴い GV の効果は減弱する事を認めた。一般に, 加齢に伴い免疫力は低下すると云われており⁴⁾, 我々も同様の結果を得ている。さらに高齢者で GV 無効例に白血球, 好中球の増加しない例が多く, 又, リンパ球が少なく, PHA 幼若化率が低いなど, 宿主の免疫力低下が特に強く示唆された。これは又 Cyclophosphamide 投与にて免疫能力を低下させたマウスでも GV の効果が低下する傾向を認めており, GV の効果は, 宿主の免疫力に依存することが判り, 老人の感染症における GV 療法の問題点と云えよう。

ではこのような老人において GV をいかに使用すれ

ばよいであろうか。今回の成績から, まず投与量, 投与回数を増加することは, ある程度の効果を上げ得るであろう。しかし, それにも限界があるので, 今後の問題として, 他の免疫強化療法との併用を検討する必要があると思われる。Symones⁵⁾ 等は 非特異的免疫強化剤である Levamisol が健康高齢者の低下した免疫能を高め, 各種の感染症に対して良好の成績を示したとしている。我々が同様な免疫強化剤である Nocardia CWS にて検討した結果でも, N-CWS 使用例では, 感染症の治療効果が良好で, GV の併用効果も良い傾向を示した。今後, このような免疫強化療法で, 宿主の免疫力を高め, さらに GV を併用する総合的免疫療法が, 老人感染症の治療効果を高める上で検討されるべきであろう。

勿論, 老人の感染症の難治性要因を, 全て免疫力低下に帰因させてはならない。病原菌の同定, 感受性ある薬物の選択, 適切な抗生剤投与は勿論の事, 局所の状態や, 栄養状態の改善等を含めた総合的治療を適切に行った上で, その一部として免疫療法を検討することが大切であろう。

最後に司会の清水先生, 岸本先生に深謝致します。又, 貴重なデーターを提供いただいた河村先生, 武蔵野療園病院, 協力いただいた教室員各位, 検査技師各位に深く感謝致します。

文 献

- 1) Schultze HE et al.: Dtsch Med Wschr, 87 : 1643, 1962
- 2) 鶴見信男, 勝沼英字ペプシン処理人免疫グロブリン製剤の使用経験, 特に隔日及び連日投与について, 現代の診療 19 : 964, 1977.
- 3) 鶴見信男他: 実験的マウス肺炎球菌感染症に対するペプシン処理人免疫グロブリン製剤 (ガンマベニン) の効果, 基礎と臨床 12 : 529, 1978.
- 4) Sandberg AL et al.: Two complement interaction sites in ginea pig immunoglobulins J Immunol 106 : 282, 1971.
- 5) Symones J et al.: Levamisol in the modulation of the immun response: the current experimental and clinical states, J Reticuloendothel Soc 21 : 175, 1976.
- 6) 岸本 進ほか: 老化と免疫能: 臨床免疫 12 : 734, 1979

ま と め

清 水 喜 八 郎

老人の感染症を考える場合には、老人における感染防禦機構の低下を考えることはその病態の把握のうえに重要であることはいうまでもない。免疫能の加齢との関係について多くの議論があるが、その Mechanism の解明が回復への手段につながるものが考えられ、一層の検討が望まれる。

現状においては、老人の感染症は再発、再燃をくり返し、難治性になる要因は免疫による機序以外に、器質的合併症などいくつかの機序が考えられ、その病態がきわめて複雑になってくるし、化学療法に抵抗し、その原因菌にも特殊性を持ってくる。

細菌感染症の化学療法の進歩はすばらしいものである

が、老年者の場合は必ずしも満足すべき成果が得られないことが多い。薬剤の体内動態の差、有効性、安全性など若年者群とは異なる傾向がみられる。その点を把握したうえでの治療が必要になってくる。今後、有用な抗生剤の出現は、たしかに有効性は上昇しているものの、思わぬ副作用の出現を惹起する可能性もある。

今後感染症が変貌を続ける可能性が高いために、それらに対する対応を心がけなければならないし、感染防禦補充療法についての対応も合わせ考える必要があるであろう。

また今後は細菌感染のみでなく、ウイルス感染についての検討も今後の課題である。