

第 14 回日本化学療法学会総会シンポジウム：カスガマイシンの基礎と臨床

討 論

司会(高安) どうも有難うございました。これから討論に移りたいと思います。最初に腎機能を中心とした Discussion をしていただきまして、それからその他の問題に移りたいと思います。この腎機能、特に腎に対する毒性に関しまして先ず実験の成績から論じていただきたいと思います。上田先生とそれから梅沢先生の成績は共に非常に大量を与えた成績でございますが、動物も違いますと、同じ議論にはならないかも知れませんけれども、お2人で何かお話し合いのことがございましょうか。

梅沢 カスガマイシンの毒性は、マウス、その次にラットで、それから犬というふうに調べて参りましたが、腎以外のところには毒性というものの所見を認めたことはないわけであります。

上田先生のところの結果と私の紹介いたしました1日200 mg/kg を1週間、土曜、日曜休んで125日間注射した成績とがやや異なっているように一見みえますが、よく検討いたしますと、あるいはその間に差異は別ではないのではないか、と思うのであります。

上田 こういう場合の腎毒性は reversible であるかどうか、ある期間でチェックをして参りますと、やはり腎毒性は、確かにある。私の方で調べた動物では、ラット、ハムスターは毒性が動物としては大きいですが、もつと強い。

犬になりますと、ずつと軽い。人間には実験するわけには参りませんが、われわれが臨床的に用いている範囲の中では、先程申し上げましたように、腎毒性はあまり出てこない。

私がいままで抗生剤を扱って参りました諸抗生剤の中では腎毒性という意味からするならば、本剤に全然腎毒性がないということは出来ない。

本剤の腎障害を惹起する主因は腎の集合管で本剤がかなり沢山分泌されるためではないか。その証拠に尿の濃縮能が低下してくるという事実があります。

司会(高安) 有難うございました。上田先生の御成績で、そのモデル実験では水腎症を起こした方に障害が起きやすいというような成績が出ておりますが、泌尿器科で取扱います腎障害例で尿路感染症は、そういう形ものが割合に多いのでございます。しかし柿崎教授のお集めになった症例では、大多数は腎機能としての BUN に変化がないようでございますね。柿崎先生。

柿崎 はい、そうでございます。

司会(高安) 柿崎教授の症例では2例だけ BUN が70以上上がった症例がございますね。西浦君の成績では比較的軽度上昇したもの、すなわち40前後に BUN が上がった症例では蓄積が起るというようなことが示されました。それと関連いたしましてですね。そういう障害のある症例のカスガマイシンの投与例につきまして、いかがお考えですか。柿崎先生でも西浦君でも、どちらかでも御発言願います。

柿崎 その点は私西浦先生にお聴きしようと思つておつたのですけれども。

西浦 私のやりました腎障害例は BUN 20 から40までの間の症例でありまして、先程ごらんに入れましたが、あの例の中でも7例のうち5例は、僅か4日間の成績がありますけれども、多少なりとも BUN が上昇しております。その上昇が意味があるか、どうかというのは問題のところなんでございますけれども、柿崎先生の先程のラサイドを拝見しましても、大体少しずつ BUN が上がつてるように見られるのです。

で、以前に割合に腎機能のいいものばかりやつた頃には、そういうことを感じませんでしたので、先程上田先生がおつしやつたように私もやはり normal の場合では、こういう使い方をしては現われなくても、少し障害されているような腎臓では、あるいは BUN の上昇というのは意味があるんじゃないか、というふうに思っております。

司会(高安) そうすると、やはり少なくしてやるということが必要だとお考えになりますか。

西浦 実は腎障害例に何回も注射してみても検討したことは、その中非常に高い蓄積が起ってくるのではないかと、ということをお心配してやつたわけなんですけれども、それが今回の症例は皆んな比較的腎障害の軽い症例のものばかりだったのですけれども。

ですからそれよりもつと障害がひどくなつた場合には、相当量減らさなければならぬのではないかと思います。

それから先程お話ししたのですけれども、腎機能の悪い例では充分な有効血中濃度が出るというような、それに近い例が見られますので、腎機能の悪い例には、量を相当考えてやらなければいけないんじゃないか、と思っております。

司会(高安) 上田教授どうぞ。

上田 腎障害のある場合に正常腎の症例と同じように

抗生剤を使うというのはどうも感心しません。やはりカスガマイシンのように高濃度に尿中に排泄されるものは、例えば障害腎に半分量にして使つても、高濃度のものが目的の場所に出うと思います。

また私の経験から申しますと、腎毒性のある抗生剤というものは、短期間ではあまり障害が出ないが、これを慢然と長期に使つた場合に、障害が強く出てきて、なかなか回復しにくいという印象を受けますので、長期投与の場合には格別の注意が大事じやないかと思ひます。

司会(高安) これまで機能障害のある腎の場合の使い方が問題になつたのでございますが、一般の症例の場合にいろいろ成績を拝見いたしますと、1日量として2gと1gを臨床的に使用して、どちらの使用法が安全性を加味しておすすめできるとお考えでございますか。柿崎先生。

柿崎 さつき御報告いたしましたように、1g 1回方法と、1gを2回に分けて使う方法とがありました。この2つの方法を比較してみますと、どうも効果の点においては0.5g 2回の方も決して悪くないように思ひます。

それから副作用の方からいいますと、0.5g 2回の方がいろいろの点で副作用が少ない、ということから考えまして、やっぱり1g投与の場合には、2回に分けた方が安全ではないかと思ひます。

それからさつきの表に出ましたように、2g、3g使つた例もありますけれども、あれですと、どうも副作用が非常に強くて、長続きはしないようであります。

司会(高安) 石山先生、この点に関しましては、いかがでございましょうか。投与量に関しましては。

石山 尿路感染ですか。

司会(高安) そちらの方に関係してお話いただければ結構でございます。

石山 私はこのカスガマイシンの投与量、投与方法を規定するということは、大変難しいと思ひます。その理由の1つは、カスガマイシンそのものの特性でございまして、何といつても尿中にあんなに桁外れで濃厚に排泄され、3,000、4,000という濃度で排泄される、にも拘らず他の殊に血中もそうですけども、体内で非常に低いというようなことは、従来の抗生物質ではあまり類を見ないところで。

のみならず梅沢先生のお話にありましたように、定量法が非常に特殊でございまして、培地の様子で非常に違つてくるということで、それから接種菌量でもこれも非常に違う。まあグラム陰性菌では、しばしばあることとございすけれども、その違いの方が相当はつきりしているというような点で、それでは体内ではどの辺のとこ

ろを基準にしていいか、ということが先ず問題だと思ひます。

こういうような点がありますので、抗菌力でもこれは定量関係が基礎となつて、いろいろのデータが出てくるわけでございますから、体内における抗菌力の点をどこら辺におくか、ということが未だはつきりしないということとあります。

それからもう1つの理由は、この薬の対象になる緑膿菌そのものの特殊性でございまして、カスガマイシンは確かに臨床上、先程のお話がありましたように、緑膿菌を消して行くという効果は、はつきりしているようでございすけれども、ところがわれわれ臨床家が緑膿菌といつております病原菌は、非常にバリエーティがありまして、もともと低温菌ですしこの辺のところの感受性をもつた菌を対象にして投与法をきめるか、という点も未だ決心がつかないのであります。

こういうようなことで、でき得れば、すべてをカバーできるような量で、従つて大量で治療するということは望ましいけれども、さてやつて見ますと、大体この1日量として、1g、2gまではさほど障害はないけれども、2gを越しますと、副作用の出方が濃厚になつて参りますので、そういう点を考慮しまして、やはり経験的にこれからきめて行くより他ないと思ひます。

ただ尿路感染というのは、大変この場合には特殊でございまして、普通の他の部分の感染に比べると、その濃度でいうと、1/5 かあるいは1/10の量で結構間に合うのではないか、というふうに思ひます。

そこでこれらの点は、尿路感染の場合にはもつと少なく、そうして従つて副作用の考慮を非常に minimumにして、スケジュールを立てることができると思ひますが、さてそれが他の感染の場合に当てはまるか、どうかは大変問題でありまして、今後の検討が必要であらうと思つております。

司会(高安) 有難うございました。それでは古屋先生、同様に多くの症例をおもちのことと思ひすけれども、いかがでございましょうか。

古屋 尿路感染は石山先生がもういつくされたので、特にございせんけれども、東一では今日は御不在ですが市川先生は、1日1g、分2つまり500mg ずつ2回という線で大體よからうというようなことを云つておられます。先程柿崎さんいわれたのですけれども、私のほうの症例でも1日2gやつたけれども、どうしても取れなかつたのが3gでやつと取れた。これはよほど尿路が特殊な状態だつたと思ひますが、そういうものもございす。

司会(高安) 柿崎先生、いろいろな尿路感染症では急

性症と慢性症に対する薬剤の効果の違いがございませうけれども、カスガマイシンはいかがでございませうかね。

柿崎 私どもの今度のアンケートによつて調べますと、単純な急性感染症というのが殆どなくて大部分が複雑な尿路疾患を土台にした緑膿菌の2次的感染症であつたため、この点の充分な検討ができませんでした。然し慢性感染症が主病変となつているいわゆる非閉塞性尿路感染症では再燃によつて急性症状を呈したものがかなりあります。

そういうもので見ますと、かなりよく効くようなデータになつております。急性腎盂腎炎の状態を呈したものが8例、急性膀胱炎の状態を呈したものが7例ありましたが、腎盂腎炎では8例中6例に緑膿菌が消失し、症状も軽快しました。他の2例は副作用のため投薬を中止したので結果が判りませんでした。膀胱炎の6例はカスガマイシン投与で全例緑膿菌の消失と症状の軽快が見られております。

急性症状を呈したようなものに対しては、よく効くのでないか、というような印象をもつております。

司会(高安) 有難うございました。

司会者の不手ぎわのために Discussion の時間があと僅かしかございませうが、各演者の方々の間に、何かお話し合いがございませうでしょうか。

石山先生、先程お話のあつた培地と抗菌力の問題でございませう。梅沢先生とちよつとお話し合いしていただきたいと思うのでございませうけれど。

石山 要するにカスガマイシンの定量そのものが、今までの抗生物質に比べて、非常に難しいので、どういふことでしようかむしろ梅沢先生にお伺いしたい、と思ひますが。

梅沢 難しいということは、重層法で *Pseudomonas* が扱えないので、重層法にお馴れであつたから、ディスク法、プレート法に移るのがちよつと従来のと違ふという点が、臨床の先生方に難しいのでないか、と思ひます。

定量の場合に菌の感受性を調べる問題ですが、定量の場合ではディスク法あるいはカップ法によりまして正確に得られます。

石山 今のお話は培地の定量と抗菌力の関係ということにあるように思ひますが、どうでしょうか。

梅沢 定量の場合には、一つの条件をお使ひいた

ければ、正確な値が得られますが、ただ *Pseudomonas* の感受性をきめるという場合に、その培地の条件ということが問題になつてくる。新潟の三国先生のところの御成績あるいは石山先生のところの御成績で菌量が関係があると示されています。それから又私どもは従来塩類が例えば培地あるいは試料中に1%に至りますと、その定量値が20%附近低くなるということを観察しております。カスガマイシンの最小阻止濃度と感性菌であるか抵抗菌であるかの関係の問題はなお、今後問題になるのではないかと思ひます。

司会(高安) 有難うございました。

次にその他の副作用の問題に移りたいと思ひます。痛みの問題は最初の製剤では強かつたが、最近の製剤では痛みは少なくなつた。今日の報告では血液障害もないようであります。肝障害も、古屋先生のお調べになつたところではない。柿崎先生のお集めになつた尿路感染症の方では、肝障害はどうなつておりましたか。

柿崎 私のところでも、実はよく調べてみたのですけれども、カスガマイシン投与前後に肝機能を検査した症例は60例で、投与前正常が38例、そのうち投与後軽度低下が2例ありました。又投与前既に軽度低下のあつたものが9例で、そのうち投与不変又は正常に戻つたものが6例、僅かに低下したものが3例ありました。投与前から中等度低下のあつたものが12例ありますが、そのうち投与後も変化のないものが10例、著明に低下したものが2例あります。このように投与後変化のないもの、僅かに低下するもの、逆によくするものがありまして、一体どれがカスガマイシンの影響なんだろうかと、いふことが分からないのです。そういう上下する範囲というものが非常に狭く、測定手技上の変動や疾患そのものによる変動と区別が困難であります。こういう僅かな変動がカスガマイシンのせいだという根拠がないわけです。

結局これは現在のところは、対象外にしようというわけで、論及を見合せたわけです。

ただ2例だけ非常に悪くなつたのがありますが、これは1例は血清肝炎があつて、そのためであり、他の1例は尿毒症の患者でした。まあ私の見た範囲では、あまり大した変化はありませんでした。

司会(高安) 有難うございました。