

第 14 回日本化学療法学会シンポジウム 2

化学療法の臨床効果判定基準

(司会 塩田 憲三 (阪市大))

胆道感染症

藤本 安 男

関西医科大学第 1 内科

胆道感染症には多くの要因が関係しており、之等をすべて満足させ而も簡便な実用的な化学療法の効果判定基準を作ることは容易でない。感染症として重要な点について検討を加え、その上で判定基準について意見を述べる。即ち、

第 1 は原因菌について。

第 2 は感染の場である胆道系における抗生物質の動態について。

第 3 は化学療法効果判定基準について。

1) 原因菌について

十二指腸ゾンデ或は直接胆嚢穿刺による胆汁中の菌については、従来の吾国の報告によると、有菌率は 30~83.2% であり、菌種は大腸菌が最も多く、*Klebsiella*, *Staphylococcus* が之についている。

今回著者で集計した胆汁中の細菌は、78 例の患者より、延べ 133 回 (十二指腸ゾンデ延べ 90 回、直接胆嚢穿刺 27 回; 手術時穿刺 16 回) で、有菌率は 76% で、118 株を得た。

その菌種は、*E. coli* 25.9%, *Staphylococcus epidermidis* 17.2%, グラム (-) 桿菌 12.1%, *Klebsiella* 8.6% 等であった。之等の成績はすべて従来の報告と一致する傾向である。又菌の抗生物質に対する感受性を、主として 3 濃度ディスク法で検するに、(++) 以上を感受性とし、(-) 又は (+) を耐性とすると、*E. coli*, *Staphylococcus epidermidis* 及び *Klebsiella* では凡そ半数は、何らかの抗生物質に耐性を示した。しかし 3 剤以上の多剤耐性菌は極めて少く、全般的にみると胆道感染症の胆汁中の菌は耐性株が少いといえる。

次によく問題になる胆嚢壁中の菌について検策してみた。吾国の従来の報告では、*Welchii* 菌を重視するものと、*Staphylococcus* が最も多く *E. coli* が之につぐとの報告があつた。著者の集めた 16 例について、胆嚢壁及び胆嚢内胆汁について菌を培養した。16 例中 14 例が両者の検策が出来、2 例は一方のみしか材料が得られなかつた。その結果は、胆汁中にはやはり *E. coli* が最も多いが、壁内の菌は丁度逆の関係で、*Staphylococcus*

epidermidis が最も多く、*E. coli* が之に次いでいる。

次に十二指腸ゾンデによる B 胆汁中の菌と直接胆嚢穿刺による胆汁中の菌との一致率は、16 例中 6 例は完全に一致し、6 例は全く一致せず、4 例は一部一致であつた。

又、胆嚢壁内の菌と、胆嚢内胆汁中の菌の関係は 14 例中 8 例は完全に一致し、4 例は全く一致せず、2 例は一部一致であつた。

以上の成績は、すべて抗生物質を全く投与しなかつた例或は全く影響のない時期に材料を採取して得た結果である。尚、細菌の培養は好気性菌のみであつて嫌気性培養は行なつていない。

2) 胆道系における抗生物質の動態について

(i) 胆汁の抗生物質力価に及ぼす影響

胆汁に既知量の抗生物質を加えた後の力価を、生食水で溶解した場合と比較した。

家兎胆汁によつて、TC は約 60% に力価が低下するが、PCG, SM, CP, EM は殆んど力価に変化はない。

ヒトの胆汁によつては、TC は 24% に力価が低下し、EM は 77% に、PCG, SM, CP は不変、KM 及び CER は 160~170% となり、むしろ高くなる。

(ii) 胆汁内への抗生物質の排泄

家兎において、EM 等のマクロライド系抗生物質は、血中濃度に比べて極めて高濃度に、PCG, CP, TC は血中濃度より若干高い目に、CER は低く、SM は更に低値である。この関係は、ヒトに於ても、ほぼ同様である。

(iii) 抗生物質の肝臓内濃度

ラット及び家兎を用いた成績は、血中濃度を 1 とした場合、PCG は 2~4, EM は 2~13, SM は 1/13~4, TC は 1/2~13, CP は 1~8, CER は 1/7~1 である。即ち FM, TC が高く、CP が之につき、SM, CER は低い。

(iv) 抗生物質の胆嚢壁及び胆嚢内胆汁中濃度

家兎における成績は、血中濃度を 1 とした場合、胆嚢壁には CP が最も高く 1.2 以上であり、TC は之について大体 1 前後であり、SM, CER は若干 1 より低く 1/4~1 である。

ヒトに於ける結果は、家兎の場合と異なり、手術対象となる例であるので炎症が加わるが、CP の胆嚢壁中濃度は極めて高く、血中濃度の 10 倍以上である。TC も

血中濃度より高い。CER は血中濃度 1 に対し 1/4 より 6.5 倍にわたっている。SM は家兎と同じ低値である。

3) 化学療法効果判定規準について

胆道感染症の臨床効果判定については、第 39 回日本伝染病学会シンポジウムで真下啓明氏が、その規準案を発表している。その大要は、病態分類をなし、臨床症状に点数を付して治療前後の合計点数の推移によつて臨床効果判定をなし、ついで原因菌と考えられる胆汁（十二指腸ゾンデによる B 胆汁）中の菌の消失、減少、不変によつて化学療法効果を判定し、最後に臨床効果と化学療法効果より総合効果の判定をしている。此の方法は合理的と考えられるので、著者の取扱つた症例に応用してみると、2つのグループに分れる事に気付いた。

即ち、胆嚢造影可能例或は無石の例は、臨床効果、化学療法効果及び総合効果が比較的良好に平行するが、有石例或は造影不能例は、臨床効果は有効でも、菌の消失をみない事が多く、従つて化学療法効果、総合効果が不変（無効）と判定されるのである。代表的症例を夫々 2~3 例示した。尚、胆嚢造影不能例は、大部分有石と著者は考える。

又、十二指腸ゾンデによる B 胆汁中の菌による判定は、上述の原因菌の項で述べた如く、更に今後検討すべき問題であると考えられ、又原因菌と仮定しても、“菌減少”を取上げる事は疑問である。要するに、有石例或は胆嚢造影不能例では、その治療上、化学療法は第 2 義的と考えた方が適当であり、従つて臨床的感染症状の消退を以て効果判定をした方が、判定は甘い、妥当な規準になるのではないかと考える。

結 語

1) 胆道感染症における胆汁中の菌は、大腸菌が最も多く、次いで *Staphylococcus epidermidis* であり、次いで *Klebsiella* であつた。胆嚢壁内の菌は、*Staphylococcus epidermidis* が最も多く、次いで大腸菌であつた。此等の菌の抗生物質に対する感受性は、約 50% は何等かの抗生物質に耐性であつたが、多剤耐性菌は少い。十二指腸ゾンデ B 胆汁中の菌と、直接胆嚢穿刺による胆嚢内胆汁中の菌は約 38% が一致するが、同じく全く不一致も、約 38% である。又胆嚢壁中の菌と胆嚢内胆汁中の菌も、約 57% が一致するだけである。以上の結果には嫌気性菌は含まない。原因菌の決定には更に今後の検討を要する。

2) 胆道系の抗生物質の動態——胆汁中濃度、胆嚢壁内濃度、肝臓内濃度より、胆道系感染症には、CP ついで TC, CER が合理的な抗生物質といえる。

3) 胆道系感染症の化学療法効果判定規準は、その原因菌の決定の困難さ、及び有石或は胆嚢造影不能例にお

ける化学療法の位置を考慮し、原因菌と想像される菌の消長を判定規準に取上げないか、或は取上げて点数を低くする事を提案したい。

本研究には下記の研究機関の御協力を得た。各研究機関の方々に感謝いたします。

大阪日赤病院	内科	消化器グループ (中島健一博士)
〃	外科	(石谷文雄部長)
関西医大	外科学教室	
〃	臨床病理科	
〃	第一内科教室	

子宮癌術後の尿路感染症

松下光延

京都府立医大産婦人科

子宮癌手術は子宮の隣接臓器である膀胱や下部尿管に広範な手術侵襲を加えることなしには行ないえない。このような手術後の形態的、機能的に変化した尿路に高頻度に合併する尿路感染症は複雑な病像を呈し難治性であることが多い。今日われわれの領域においては、子宮癌根治手術後に合併する尿路感染症の予防ないしは治療の結果如何が子宮癌手術の予後を左右すると云つても決して過言でない。

この感染症はきわめて問題の多い疾患ではあるがわれわれの領域で化学療法をおこなう頻度が最も高いものである。今回はこの感染症を特にとりあげ先づ病態の特殊性についてのべこの様な尿路感染症に対する化学療法の効果を判定する規準について考えてみることにした。

子宮癌術後に尿路感染症が頻発する原因となるものを考えてみると、手術侵襲による膀胱の形態的、機能的変化、残尿の存在、留置カテーテルの装着もしくは時間導尿の必要なこと尿管の形態的、機能的変化、術後の外陰部の汚染、全身の感染防禦力の低下、などがあげられると思う。

子宮癌術後には尿路感染症とともに骨盤死腔炎の合併も少なくなく発熱その他の感染性の臨床症状が何で起つているのかその鑑別が容易でないことも少なくないので、われわれは尿路感染症の診断基準として菌数 $10^5/\text{ml}$ 以上の細菌尿、尿沈渣の異常、膀胱鏡による炎症像をとりあげ白血球増多、腰痛、悪寒を伴う 38°C 以上の発熱などの臨床症状を参考にした。

この様な診断基準に基づいて昭和 36 年より昭和 40 年までの 5 年間にわれわれの教室でおこなつた子宮癌手術に合併した 117 例の尿路感染症について以下検討した。

即ち細菌尿、尿沈渣の異常は全例に認められ尿蛋白陽

性のものは膀胱炎では 67 例中 53 例に、急性腎盂腎炎では 50 例中 38 例に認められた。腎盂尿管異常像は膀胱炎 21 例中 2 例に、急性腎盂腎炎では 21 例中 12 例に認められ、又尿路感染症発症時に残尿が 50 cc 以上認められたものは膀胱炎では 67 例中 52 例、急性腎盂腎炎では 50 例中 38 例あり、NPN, BUN の上昇は急性腎盂腎炎の症例 41 例中 2 例あつた。

急性腎盂腎炎では全例 38°C 以上の発熱を認め腰痛を訴えたものは 50 例中 13 例あつた。

白血球増多(10,000 以上)は急性腎盂腎炎の症例 50 例中 46 例に認められた。

これらの尿路感染症から分離された細菌で菌種の判明したものは *E. coli* 127 株, *Klebsiella* 37 株, *Proteus* 36 株, *Pseudomonas* 15 株, *Staphylococcus* 26 株の計 241 株で *E. coli* を主とするグラム陰性桿菌が全体の約 90% をしめていた。これらの分離細菌の薬剤感受性を Disk 法で測定し、Disk (±) 以上を一応感受性菌とすると 127 株の *E. coli* では KM に 87 株, CL に 65 株が感受性を示し、N. A., CER には 57 株中夫々 20 株, 22 株が感受性を示した。

又、37 株の *Klebsiella* では CP に 16 株, KM に 29 株, CL に 25 株が、N. A., CER には夫々 19 株中 10 株が感受性を示した。

Proteus 36 株についてみると CP に 16 株, CL に 18 株, KM に 26 株が感受性を示し N. A., CER には 17 株中夫々 5 株, 10 株が感受性を示した。

Pseudomonas 15 株では KM に 12 株, CL に 10 株が感受性を示した他は耐性のものが多かった。

Staphylococcus では 26 株中 Macrolide, KM に夫々 10 株が、合成 Pc に 10 株, CER に 9 株が感受性を示した。

この様に子宮癌術後の尿路感染症から分離した細菌は高度の耐性菌であることが多く、又混合感染や経過中に菌交代のみられることがしばしばある。

さて、この様な尿路感染症に対する化学療法の効果判定は感染症が複雑であるだけにきわめて困難であり、又同一症例で同様の感染症をくりかえすことも少なくないので永続的な効果の判定は実際上不能である。

ここでは 1 次的な効果の判定規準についてのべることにする。

すでに内科領域での腎盂腎炎に対する上田教授の判定規準や泌尿器科領域での膀胱炎に対する大越教授、西浦教授の判定規準が発表されているが子宮癌術後の尿路感染症の特長を加味して以下の様な判定規準を考えてみた。

即ち、病態判定規準と臨床効果判定規準を設けそれぞれの症例に点数を与え化学療法による点数の減少で効果

を判定する方法をとつた。

病態判定規準としては、残尿の有無、留置カテーテルの使用又は時間導尿の有無、膀胱鏡による炎症所見、尿管口異常像の有無、腎盂尿管異常像の有無、尿瘻合併の有無をとりあげ夫々に 0~1 点を与えた。又起炎菌は耐性の程度やそれによつて起つた感染症の特長から考え、*E. coli*, *Staphylococcus* に 1 点, *Klebsiella*, *Proteus* に 2 点, *Pseudomonas* に 3 点を与えた。

臨床効果判定規準では細菌尿の程度により 1~3 点を、尿沈渣の異常の程度により 1~3 点を、臨床症状(発熱、白血球増多、腰痛)に 1~3 点を与えた。

化学療法剤本来の使命である「菌の消失」と云うことに重点をおくならば化学療法によつて少くとも菌が消失したものを有効の最低限とすべきであり、われわれの判定基準では化学療法剤の投与を中止して少くとも 3 日後の判定で化学療法実施前に与えられた点数が 1/2 以下になつたものを有効、1/2 以下にならないものは無効とした。

われわれの 117 例の症例をこの基準で判定すれば CP は 30 例中 14 例に、Tc は 36 例中 8 例に、KM は 53 例中 26 例に、CL は 21 例中 9 例に合成 Pc は 5 例中 2 例に、N. A. は 11 例中 6 例に、CER, CET は 13 例中 8 例に、夫々有効であり、CP, KM, Cephalosporin-C, N. A. などに有効例が比較的多い様であつた。

以上、子宮癌術後の尿路感染症についてその病態の特殊性をのべ化学療法の効果判定規準についての試案のべたが問題とすべき多くの点を含んでおり、満足すべき判定規準とはならなかつた。今後とも各方面の意見をとり入れてより満足すべき判定基準の作製に努力したい。

〔討論〕 高瀬善次郎(日本医大産婦人科)

手術の術式により、化学療法後の菌の消長は変つてくるものである。例えば、広汎性の程度が広ければ、治療後も尿中菌は存在したり、程度が小さければ消失したりする。

そこで、只今の試案はこの問題も加味されない限り、単に腎盂腎炎の効果判定基準にすぎず、子宮頸癌術後の腎盂腎炎としては、如何かと思う。

急性腹膜炎

花井卓雅

名古屋市立大学第一外科学教室

(主任 柴田清人教授)

化学療法の効果を判定する事はその薬剤の撰択、或は投与方法を検討する意味で重要な事である。実際にその効果判定の基準を何処におくかという問題に関しては非常に困難であり、特に腹膜炎の化学療法については全例

に手術、排膿、浸出液誘導が原則になつており、又加うるに何ん等かの形で化学療法が行なわれ、実際面に於て化学療法の役割がどの程度であるかを識別するのは容易なことではない。

我々は実験的に穿孔性腹膜炎、細菌注入によつて腹膜炎を作成し、これについて検討を加えた。

1. 家兎虫垂穿孔性腹膜炎について化学療法を加えたもの及び加えなかつたものを比較してみると、直腸温では非治療群では急激なる体温下降を示し 24~48 時間以内に死亡しているのに対し、抗生剤投与群では 48 時間以内に正常体温に復帰している。又細菌数の変動を検討してみても、24~48 時間で非治療群は急激な菌数の増加と共に死亡しているのに対し、抗生剤投与群では 72~96 時間で菌数の明かな減少或は消失を示している。

2. 細菌(大腸菌、葡萄菌、変形菌)注入による腹膜炎の場合も穿孔性腹膜炎と大体同様であるがその菌の消長をみるにブ菌、変形菌の減少に比較し、大腸菌の菌数減少緩慢なものあり、化学療法の結果、最後に残るのは大腸菌と考えられる。

3. 腹腔内滲出液中、血中のリゾチーム活性値を腹膜炎の炎症の程度により如何なる変動を示すか、腹水中蛋白、細菌数等との関連性を検討したが、炎症の消褪と共にリゾチーム活性値も低下の傾向を示しているが、今後なお検討の余地あるものと考えられる。

臨床例について主に穿孔性腹膜炎を対称としその排膿日数、下熱日数、治癒日数を点数評価の対称とし抗生剤の効果判定の基準を作成した。

点数 8 点以上を著効、6 点以上を有効、5 点以下を無効とした場合、症例 34 例中、その有効数 28、有効率 65% となつている。

有効症例に云える事は起炎菌感受性抗生剤を使用し、腹腔内局所投与並びに全身投与を併用したものに於いてその率が高率であつた。

しかし抗生剤のみでは判定出来ない色々の Factor があり、今後、腹膜炎の抗生剤効果判定の基準について検討が必要である。

急性化膿性眼疾患

徳田久弥・福沢広義・釜野久枝

熊本大学眼科

種々の化膿性眼疾患のうち、化学療法剤が単独で奏効すると考えられる匍行性角膜潰瘍、全眼球炎、術后感染、眼瞼膿瘍、眼窩蜂窠織炎、急性涙のう炎の 6 疾患について、化学療法剤の効果を判定するに足る規程をえようと試みた。実験材料は過去 5 年間当教室の外來を訪れた 50 例で、そのうち 20 例は感受性試験成績が判明

しているため、感受性試験成績と実際の効果との間の関連性もあわせて検討した。

効果判定の規程としては、一応眼内の化膿症では前房蓄膿、前房内微塵、角膜潰瘍の縮小化、視力の改善を、眼球付属器の化膿症では他覚的所見を総合したものを目標とした。

50 症例の内訳は次の通りである。

症例	分離菌	ブドウ球菌	グラム(+)菌	真菌	緑膿菌	レンサ球菌
角膜潰瘍	24	11	5	2	3	1
全眼球炎	7	3	0	1	0	1
術後感染	3	0	0	0	0	0
眼瞼膿瘍	3	2	2	0	0	0
眼窩蜂窠織炎	8	5	4	1	0	0
急性涙のう炎	5	2	2	0	0	0
計	50	23	13	4	3	2

実験成績

1) 眼球内の化膿症

a) 起炎菌の種類による治癒傾向の相違

ブドウ球菌によるものは 1 次適合剤が用いられている場合には全例有効であつた。しかしグラム陰性桿菌によるものは、手術の併用を余儀なくされたりして治癒はしても視力の予後は概してよくなかつた。それに比べるに緑膿菌によるものは、1 次適合剤が用いられていさえすれば、視力の回復も良好であつた。

b) 感受性試験の成績と実際の効果との関係

	例数	有効	手術併用で有効	効果不十分	全く無効
1 次適合剤投与	5	3	2	0	0
" (不十分)	3	0	0	3	0
2 次適合剤投与	3	0	0	2	1

この表のように 1 次適合剤が十分に投与された場合の効果は明らかにすぐれておるのに反して、2 次適合剤の効果は明らかに不十分であつて、1 次適合剤に切りかえてはじめて治癒傾向に向つた。注目すべきは点眼の効果であつて 1 次適合剤でも無効であり動物実験の成績とは異なつていた。

盲目治療群の成績では、5 例の真菌感染の予後が極めてわるいのに反して(1 例のみ治癒あとは失明)、他の 19 例の成績はよく 84% が有効であつた。その治療の主体をなすものはカナマイシンで 44% をしめている。

c) 効果の判定に役立つ症状は何か

前房蓄膿と前房内微塵の 2 症状を目標にして追求した結果、有効例では前房蓄膿が 4 日以内に消失しているのが 6/11 例、7 日が 2 例、8 日が 2 例、12 日が 1 例であるのに反して、前房内微塵の方は 4 日から 18 日という

巾の広い分布を示しており、60 日目に漸く消失という例さえみられた。効果の不十分な例での前房蓄膿の消失は、8 日以内には認められていない。また術后感染症の例で、前房内微塵が全く消失したのに再発をみた例もあり、それらを総合して考えると、眼内の化膿症の場合効果を判定する規準として確率の高いものは、前房蓄膿という症状が4日以内に消失することだけということになる。それに比べ前房内微塵の消失は効果判定の規準としては採用し難い。なお眼内化膿症の場合症状の著しい改善が5日以内に認められた例では、2週間以内に治癒しており、この両者の間には一定の関係のあることが判つた。

2) 眼球付属器の化膿症

この場合にも感受性試験の成績と実際の効果との間には比例関係が明らかにみとめられた。即ち1次適合剤が使用された場合には、症状の著しい改善は24時間後には認められ6日以内に治癒した。これは眼内化膿症と比較した場合、1/2の日数である。しかしながら眼内化膿症の場合における前房蓄膿のような効果判定の規準となりうるような目標は何ひとつ見いだしえなかつた。したがって使用薬剤が無効なときの他剤への切りかえや、手術的操作をいつ実施すべきかということに関しては、上記の日数を目安にするよりほか方法はないように思われる。