日本化学療法学会第15回総会 シンポジウム 4

化学療法剤の効果判定規準

(司会：上田 泰 (慈恵医大))

感受性測定とその周辺問題

藤井良知
東大分院小児科

昭和 41 年 11 月第 13 回日本化学療法学会東日本支部総会で司会した感受性測定とその周辺問題シンポジゥムの内容を報告するが，これは従来当学会の主題とされた臨床効果と感受性の関聯に於いて，一応効果判定基準の試案が得られたので今一方の感受性測定法の再検討を行ない，かつ測定値に影響を与える諸因子を数えあげ，またその因子の一部について検討を加えたものである。

小酒井（順天基大）は感受性測定法の目的，種類，測定値に影響する諸因子につき従来の知識を再確認したが，全国病院検査室に於いて 90% まで Disc 法を行なつている現状を述べ，古屋（東一）はその日本の代表的国立病院で Disc 法によらざるを得ず，かつ信頼度の低い直接法が用いられる実状と臨床家の感受性測定利用の現状を示した。紺野（東大分院）は同一病巣のブ菌が phage，prophage，感受性につき性状の差を示し，また1集落より生ずる菌内の性質の差，新鮮分離株と保存株との間の性状の差が大きく感受性測定のため1株の菌を選んで当初から感受性値にバラツキを生ずる可能性が大きいことを示した。Disc 法の普及にともない臨床目的にしか用い得ない限界を越えて本法が用いられている実例があり，また研究目的に用いられる稀釈法が過信される傾向にあるので当学会所属研究機関等計 35 カ所の協力を得て測定値のバラツキについての実験を行なつた。まず臨床由来の4株を菌名を伏せて各機関に送り，得られた測定値を桑原(東邦大)が整理して報告した。希釈法では高度耐性・高度感受性菌は薬剤に拘わりなく成績の動揺が少ないが中等度感受性のものではバラツキがかなり著しい。しかし同一の培地を使用した施設の成績では動揺の巾がせまく測定条件を厳しくすれば再現性を高める可能性が看取された。

ディスク法でも同様の傾向であるが中間層の動揺は稀釈法にくらべて更に著しい。熟練者による再現性を目的とした実験では1濃度・3濃度ディスクの間に 一～卅 の表示による限り差がないが，1濃度法で MIC に換算する方法は動揺が大きいとしてディスク法の限界を述べている。ディスク法はその簡便さが長所で，感染法に対する化学療法剤の選定のための簡易テスト以上の目的に使用すべきではない。測定に際して条件を規定し，感受性既知の菌株を対照に常におくことによつて平板稀釈法の動揺を少なくし，また相互の数値を比較出来るようにする試みは再び別の5菌株を送付し前実験と同一の施設で行なわれた。

今回は感受性測定用培地，増菌用培地，抗生物質の濃度段階，菌の接種法，培養時間に一定の条件を定め，また培養結果のよみ方をも規定した。

成績は PC では 209 P 株はかなり美事に MIC が一致している。しかし 0.2 mcg/ml 以下が測定してないので，改めて各施設について正しい値を追究して standard としての MIC をきめておく必要がある。このような高度感受性菌，あるいは高度耐性菌では施設によるバラツキが少なくなつている。

一方，中等度感受性領域の菌についてはある程度のバラツキが見られるが分散の中心となる値が認められる。これら中間の感受性の場合の MIC の動揺は菌の生物学的性状からある程度止むを得ないものであろうが，昨年度の第1回実験の時の寒天平板稀釈法のバラツキよりはるかに狭い範囲となつている。

この度配布した高度 PC 耐性葡萄でも，増菌より MIC 測定までに培養代数を僅か数回重ねることで菌の PC 耐性因子に変化がみられ MIC 値の相違をおこすことが見られているので，このような測定菌例のもつ不安定な諸条件はもつと細菌学者の側から研究が連められることが望ましい。しかし感受性値を用いる研究には本法を用い対照菌によつて control し，測定条件を併記すれば，相互の比較も可能となり従来の状態に比較して遙かに信頼性を加えるものと考える。また臨床家は感受性値とその測定法に対して一層認識を深めることが望まれよう。

点数にての表示を中心に

勝 正孝
川崎市立病院長 慶大内科客員教授

A 適合抗生剤及び非適合抗生剤治療群

第 11 回化療及び第 13 回日伝東日本合同支部総会 (1964) で“薬剤の感受性とその臨床効果”のシンポジウ

ムが行なわれた。これは臨床効果判定基準の一連のシンポジウムの皮切りとでも云うべきもので，感受性の測定，感受性耐性のきめ方，原因菌の決定，治療効果の判定と云つた根本的な問題は未解決のまま各エキスパート（小川順一，古屋暁一，深谷一太，市橋治雄，石井良治，松田静治，西浦常雄，小酒井望，金沢裕，清水喜八郎，三橋進，松本文夫の諸先生）がすべて日常行なつている方法で判定して貰つた。原因菌に感受性ある抗生剤を適合抗生剤，感受性のないものを非適合抗生剤と称し，両群による治療成績を検討した結果，適合群の成績は非適合群にくらべ，遙かに優れたものであり，前掲の重要諸要因未解決のままでもある程度以上の経験者が行なえば，感受性測定の重要性を確認出来た。

この際適合群で無効，非適合群有効と云つた感受性と臨床効果の不一致の症例も少数認め，その際に不一致の原因につき多くの推論が出され，感受性測定，感受性菌と耐性菌のきめ方，原因菌決定の問題，効果判定(有効，無効）の問題等が根本的な問題であり，これらを本学会及び関連学会においてシンポジウムのテーマとしてとりあげられたいとの要望が述べられた。

B　点数表示を中心に

適合群が非適合群に比し好成績ではあつたが，吾々が新抗生剤臨床治験の際に自分なりの判定基準により著効，有効，無効と判定し，奏効率は大体 70～80% と発表している。当然の事ながらAとBの機関では判定基準がかなり違つており，各機関の成績を集計する際毎度矛盾と当惑に直面する。そこで主観の入らぬ，即ち客観性のつよい共通のモノサシが求められ，客観性を明瞭に数字で表現出来ると云う意味で点数表示による効果判定表の作製が強く望まれるに至つた。

第39回日伝総会（1965）で赤痢（滝上正），感冒症候群（加地正郎），日本脳炎（横田万之助），ジフテリア（山上茂），腎盂腎炎（上田泰），胆道感染症（真下啓明）その後第13回日本化療総会（1964）で肺炎（上田泰），第12回化療第14回日伝東日本総会で肺化膿症(深谷一太）等の諸先生の非常なる努力で各疾患の点数表示による効果判定表の発表がなされた。自験例の少ない疾患は省略し，その他の症患については相当数の症例につき採点表により，その臨床効果を判定してみた。各疾患についての愚見は省略するが，今回の検討の結果

1.　病態並びに治療効果を点数で表示することは，もちろん幾多の狭路はあるが，臨床効果判定に客観性を持たせる意味で極めて有意義である。

2.　点数表の確立により臨床成績集計の際，比較検討が容易かつ正確となる。

3.　点数表作製についての 1，2 の意見を述べると，

a　望むらくは各疾患とも重症度を共通の点数で表示して貰いたいこと

例えば，重症～15 点以上，中等症 14～8 点，軽症7点以下と云つたふうに。

b　治療効果判定の際に治療開始前度の点数の比較により決定するように統一して貰いたいこと

c　信頼限度ぎりぎりの線まで，出来るだけ簡易なる点数表として貰いたいこと

4.　本学会既設の「臨床効果判定基準委員会」において学会の権威のもとに前向きの姿勢で，作り易い疾患から「学会制定の効果判定基準試案」を作製されんことを切望する。

5.　また本学会員御一同が既存の判定基準や今後出されるであろう試案を積極的に使用し批判を加え，これをより良いものへと育成せられんことを併せて希望する。

症例検討につき御高配戴いた荏原病院中溝保三，斎藤誠，豊島病院平石浩，済生会中央病院堀内光，横浜警友病院山岡三郎諸博士に深謝致します。

化学療法剤の効果判定基準

塩　田　憲　三
大阪市立大学医学部第1内科

昨年度第 14 回本学会シンポジウム各演者の意見と司会者の見解を折まぜながら話をすすめる。

I　効果判定の目的のちがいによつて，判定基準に含まれる項目にちがいがある（三木，五島，徳田）。

薬剤側の立場で効果を判定する場合，即ち一定基準で薬剤を投与し，その結果から効果を逆行的にみる場合と，患者側に立つて，今使つている薬剤が効いているかどうかを判定する立場とで，判定基準に含まれる項目に相異が出てくる。たとえば前者では，薬剤量は一定にして，一定日数だけ与えるということがしばしば行なわれるが，後者の立場ではそのような機械的なことは出来ない。また前者の立場では，患者の全身状態，たとえば一昨年上田（泰）が指摘した肺炎の老人における脱水や心不全等はないものをえらばねばならぬが，後者の立場では，これが治療効果に及ぼす影響は無視し得ないなどがその例である。

II　化学療法剤の効果に及ぼす諸因子

多くの演者がこれに多くの時間を割いた。

1）　原因菌を適確につかんでいるかどうか（藤本，三木，徳田）。胆道感染においてゾンデによるB胆汁からの菌と直接胆嚢穿刺によつて得たB胆汁からの菌は必ずしも一致しない(藤本)。眼化膿症や膿皮症の初期には原因菌をつかみ得ぬことが多い(徳田，五島)。呼吸器感染

症では原因菌をつかみ得ぬことが多いので，臨床症状の改善をもつて効果判定をせざるを得ない場合がある（三木）。同一疾患でも原因菌が異なると治療効果も異なる（徳田）。

2） 宿主例の因子として，対象とした疾患の自然治癒傾向の強弱（三木，徳田），疾患の軽重（五島），疾患の病理学的特性（三木，松下），合併症の有無（五島），患者の年令，全身状態等が薬剤の効果に影響する。自然治癒傾向の強い疾患を対象とした場合は，自然治癒経過よりも早期に臨床症状や細菌学的効果が挙らないと有効とはいえない。疾患の軽重は，患者の年令，全身状態，合併症の有無と関連して薬剤の効果に影響する。子宮癌術後の尿路感染（松下）や気管支拡張における感染（三木）では，1次的効果をもつて判定し，再発，菌交代等は考慮しない。

薬剤の条件として，その抗菌力の強弱，投与の時期，投与量，投与方法，投与期間等が治療効果に影響する。これらの項目も，前述の薬剤側に立つての判定では，これらが適当な時期に，適当量，適当な期間，適当な方法で行なわれていることが前提条件になるであろうが，患者側に立つての判断にあたつては必ずしもこれらが適当であるとは限らず，判断の項目となろう。また併用薬剤も，患者側に立つての判断に当つては必要項目となろうが（花井），薬剤側に立つての判断の場合は項目から取除かれる。

Ⅲ 判定基準の実際

1. 藤本は第 39 回日本伝染病学会における真下（啓）の基準を用いて効果判定をした。

2. 徳田は前眼部病変指数を紹介し，眼内代膿症では前房蓄膿が 4 日以内に消失すること，眼球附属器化膿症では発赤，腫張の軽減が 24 時間以内にみられ，6 日以内に治癒したものを有効とするとのべた。

3. 松下は子宮癌手術後の尿路感染について点数表示は無理であるとして，臨床症状の諸項目の変化から判定することをのべた。

4. 五島は膿皮症について，その治療開始時の大きさ，治療開始の発病からの推移，合併症，併用薬剤等によつて点数を定め，それによる判定の実例を示した。

〔追加発言〕 真下啓明（北大第二内科）

本来化学療法剤の作用は病原体に対し直接作用し，その増殖を阻止し，あるいは殺滅するものである。臨床諸症状の改善は化学療法剤の病原体への作用の結果，炎症の終息を来たすことによりもたらされるものである。

したがつて化学療法剤の効果判定は当然目標とした起炎菌の消長が第1義的である。換言すれば化学療法剤の効果は除菌効果を以て判定しうればもつとも正しいと考える。このためには目標菌が使用薬剤に対して感性であること，使用薬剤が炎症巣に到達し，しかも必要充分な濃度になりうることが必要である。また薬剤の生体内において発揮する抗菌作用が静菌作用であるか殺菌作用であるかにより，薬剤の投与量，投与間隔が適正であることも前提である。

このような化学療法効果を起炎菌の消長により追求することが不可能な場合には臨床諸症状および諸検査結果の推移を物さしにすることになる。各感染症の種類により，それらの臨床症状，検査結果の基準が異なることは当然である。とくに問題となるのは感染症成立の出発点において，あるいはその経過の間において解剖学的ないし形態学的変化，あるいは機能的変化が既に存在し，あるいは成立することがありうる点である。

胆道感染症の化学療法効果判定については第 39 回日本伝染病学会において既に発表したが，まず病態分類として胆石の有無，胆嚢造影の成否，肝障害の有無により分類し，臨床効果判定基準としては発熱，白血球数，自発痛，圧痛，肝機能，赤沈の6項目につき点数法により判定，化学療法効果としては十二指腸 B-胆汁中細菌数の推移により判定を試みた。

その結果，化学療法効果は一応分離菌に対し有効と考えられる薬剤投与を行なつたが，無石群に除菌効果が大であり，胆嚢造影不成功群では菌数不変が多く，肝機能正常群でやや除菌効果が大であつた。一方，臨床効果は有石群より無石群がすぐれ，胆嚢造影の成否，肝障害の有無では差がなかつた。

化学療法効果と臨床効果の総合判定からは十二指腸 B-胆汁中細菌が消失し，臨床効果も著効を示したものは 28% にすぎなかつた。

この結果は前述したごとく胆道系感染症において主要な分離菌であるグラム陰性桿菌に対し強力な抗菌作用をもつ薬剤がないこと，慢性感染症である本症において既に形態学的あるいは機能的変化が成立している場合が多いことによると考える。

〔追加発言〕

外 科 領 域

柴田清人（名古屋市立大学医学部第一外科学教室）

外科領域における効果判定の対象疾患は，いずれも治療手段として手術が加えられるものがその殆んどをしめ，また手術までの時間の差異，個体差等，各種因子が加味され一概に化学療法剤の効果を判定することは非常に困難なことである。したがつて外科領域に比較的多くまた大体同じような手術侵襲が加えられる穿孔性腹膜炎について検討してみた。穿孔性腹膜炎はいずれも切開，排膿，穿孔臓器の被覆あるいは切除が原則であり，術後

の化学療法は必須であるが前述の如く各種因子が加味され，とくに小児腹膜炎の場合はその解剖学的病理学的特殊性，個体の抵抗性の微弱性，基礎疾患，先天性奇型の存在および診断の困難性による手術適応時期の遷延等によりその術後経過も非常に複雑で現段階では化学療法剤の効果判定の対象としては不適当である。したがつて今回は 15 才以上の成人の穿孔性腹膜炎で限局性のものは除外し，腹腔内に広く膿汁の醱溜したものを対象とした。

腹膜炎の効果判定の基礎的事項としては，化学療法剤の直接効果（細菌数の減少，陰性化，および膿，滲出液の減少，消失），化学療法効果生体反応(白血球数，血沈，糖蛋白，リゾチーム，血圧，脈搏，呼吸数，消化管運動等々）およびその時間的関係に分類される。この時間的関係を追求するため家兎実験的穿孔性腹膜炎(大腸菌性)について感受性抗生剤(Kanamycin, Cephaloridine) を腹腔内局所投与し，その細菌数を測定してみると対象の耐性抗生剤 (Tetracycline) 投与群に比較し 48～72 時間で著明に減少している。つぎに生体反応として炎症性反応物質である腹水中 Lysozym と血清の Seromucoid を測定したところ，両者とも抗生物質の効果発現と共に 60～84 時間で正常値に復帰している。緑膿菌腹腔内感染による実験的腹膜炎について網内系の機能を検討してみても非治療群では 12 時間前後で全例死亡しているのに対し，Gentamicin 投与群では 48～72 時間で正常値に復元している。

以上の実験的事実より，腹膜炎における化学療法剤の効果判定の時期は投与開始後 72～96 時間が適当であり充分であると結論した。

そこで実際われわれ教室の臨床例について検討してみた。すなわち，効果判定の臨床症状として浸出液，白血球数，血沈，発熱，消化管運動，脈搏，呼吸数，血圧の 8 項目を選びこれに重要度係数 3，2 をおき，時間は 96 時間後に判定した。判定は治療前の総合点を B，効果判定時（治療開始後 99 時間）T とし T/B 値をもつて決定した。すなわち，効果 $E=T/B<2$ 無効，$E\geqq 2$ 有効，$E\geqq 3$ 著効とした。また経過日数のみを基準にしたもの，排膿日数，下熱日数，および治癒日数をとりそれぞれ 3，3，14 日以内を 3 点，7，7，21 以内を 2 点，8，8，22 日以後を 1 点とし各症例に応じてその点数を相乗し 5 以下を無効，6 以上を有効，8 以上を著効とした効果判定基準をも併せ考察してみた。

以上要するに，一応有効例では，感受性抗生剤を使用し，しかも腹腔内局所投与と全身投与を併用したものに多かつた。

〔追加発言〕

感受性の測定条件と臨床のつながりについての考察

桑原章吾（東邦大学医学部微生物学教室）

基礎研究者の側から考えると，*in vitro* の感受性測定をどのような条件で行なうかについてはなお多くの疑問が残る。

現在，われわれが感受性値を研究の資料にする場合，その利用面は 2 つの方向に大別される。その 1 つは感受性の数値の明りような差を利用する場合で，耐性の遺伝的研究などがこれに入る。この場合，測定条件は十分な再現性さえあればよく，条件についての特殊な考慮は必要がない。他の 1 つは臨床効果を推定する資料とする場合で，この値は生体内の薬剤のあり方と密接に関連する。

測定方法がどのような形であつても，感受性値は培地の栄養成分，拮抗物質の有無，培地の pH，培養時間，薬剤の培地内変化，接種菌量によつて影響を受ける。感受性値を臨床効果と関連づけるならば，測定条件はなるべく菌と薬剤の接触が生体内環境に近いように工夫されるべきであろうが，われわれは生体内環境の実態がどのようなものか，ほとんど知識をもつていない。

上にあげた代表的な環境条件は，いずれも一定の範囲内で動かすことが可能であるから，感受性値はあるていどまで人為的に高くも低くもすることができる。生体内の作用環境が明りようでない以上，われわれは正確な判定による臨床効果との平行関係から，臨床効果の推定に有効な数値を得ることができるよう測定条件を配慮するほかはない。たとえば，ペニシリン耐性のブドウ球菌の場合でも，接種菌液を 10^2～10^3/ml ていどまで薄めると，多くの場合に感受性の値を示すようになる。しかし，このように少量の菌接種で得られた感受性値が動物実験や臨床治験例と合わないことから，このような形の測定方法が不適当であることがわかるのである。サルファ剤の場合の無タンパク培地における測定方法についても動物実験，臨床効果との平行性が鍵になつている。

各種条件で得られた感受性値と臨床効果の関連を推理する好適な材料は昨年の本学会総会に発表された Kasugamycin に関する研究である。緑膿菌の Kasugamycin 感受性は腸菌班法では 50～250 μg/ml であるが，0.5% ペプトンカンテンを用いると 6.25～100 μg/ml ていどまで感受性が高まり，さらにヒト血液を用いる slide cell culture では 3.12～12.5 μg/ml という高い値が得られる。

一方，Kasugamycin の体内での運行は，条件によつてもちがうであろうが，血中で 30～50 μg/ml，尿中では 3,000 μg/ml という値を得る。血中濃度や尿中濃度

は薬剤の型，投与法が固定すれば大体一定になるものであるから，臨床効果の成績は逆に上記の感受性値のいずれが実際に近いかを表示することになる。

もし尿路感染症に対する薬剤の効果が感受性対尿中濃度の関係に支配されるのなら，とくに変つた測定方法を採らなくても効果は十分に説明できる。一方，slide cell culture の成績が真実に近いのなら，全身感染はもちろん，尿路感染についてはさらに薬剤投与量を減らしても効果を期待できるはずであるが，全身感染についての効果の不十分さはこの型の測定法の不自然さを物語るものといえるのであろうか。

要するに，抗菌剤の基礎研究は薬剤の臨床効果をある程度示唆する力はあつても決定的なものではなく，あくまで基礎研究と臨床研究が平行して進められるべきものと信ずる。

〔追加発言〕 抗生物質の臨床効果判定について

石山俊次（日本大学第3外科）

私の司会させて頂いたのは，第 13 回日本化学療法学会総会のパネル・デスカッションのときである。そのとき，発言者の皆さんと，予め相談してつぎのような基本原則をきめて本問題にとりくむことにした。すなわち，

1. 化学療法全般にわたつて，同時にこれを扱うことは困難であり，実情にそわない点があるので，今回はまず，それぞれの領域で，効果判定の作り易い，特定の疾患，または疾患群を選んでこれを企て，その規準化をはかる。ついで類似疾患におよぶべきことを予定する。

2. 多くの人の効果判定成績を比較できるような標準化，たとえば，採点法の如きものの試案を出す。

3. その他のばあいでも，主観，いわゆる医師の「感」を可及的少くするよう心掛ける。

そしてつぎのような疾患と発言者が選ばれた。

（1）敗血症 慶大内科 長谷川弥人，（2）尿路感染症 現慶大泌尿器科 大越正秋，（3）細菌性肺炎 慈大内科 上田泰，（4）表在性化膿症 東大外科 草間悟，（5）小児気道感染 東大小児科 藤井良知

本日のシンポジウムでは，演者と内容の重複を避けるために，私は，この内容をそのままお伝えするかわりに，これまで何回か行なわれた効果判定に関する総合検討会の中から，一般外科関係の分を総括し，整理して，いちおうの試案化を試みたいとおもう。

1964 年第 11 回本会総会において，慶大外科石井良治助教授は，「薬剤の感受性と臨床効果」のシンポジウムにおいて，手術創感染と外科感染症についてこの問題を検討し，手術創化膿防止効果では，適合抗生剤を使用するとき，化膿防止効果が顕著であるが，化膿性疾患の治療では，適合および不適合抗生剤との間に，著しい差異をみとめない。が適合剤使用例に，創分泌および排菌の消失がより速かであつた。

翌 1965 年春の学会では，東大外科，草間悟助教授は，まず臨床効果の判定に，一定の，というのは，相互に比較することのできる基準化がなければならないことに注目し，基準化の比較的容易な表在性化膿症を選び，まずその基準化を企てた。

その内容は，白羽，石山らの既発表の効果判定法を参考とし，その利害得失を検討したのち，表在性化膿症を選び，判定となる sign & symptom をつぎのように整理した。すなわち，

1) 手術することなく，膿瘍や潰瘍をつくることなく治癒
2) 手術範囲が小さくて治癒
3) 膿など，分泌物などの急激な減少
4) 菌の陰性化
5) 自他覚的炎症症状の寛解
9) 治癒日数の短縮
7) 症状寛解までの日数短縮
8) 病状進展の防止
9) 症例の選択（治癒障害因子）

感染症本来の因子のほかに，宿主，即ち患者および病巣の条件を考慮し，また切開などの，化学療法以外の，いわば補助的療法の有無を考慮すべきことを強調し，さらにつぎのような点数評価法を提唱した。

a） 補助療法と治癒日数

補助療法

無	1週以内に治癒		+5
	2週	〃	+3
有	1週	〃	+2
	2週	〃	+1

b） 炎症症状と寛解日数

3日以内		+3
5日	〃	+1

c） 感染症の進展

d） 治癒障害因子

判定には，点数加算法を用い，

総合点		
	≧8	著効
	≧3	有効
	≦2	無効

この方法は，疾病の現示やその経過が，多くは連続的な変化であつて，数値で割りきれない，したがつて，これを加減剰除の数学的な処理に適しないものが多いのに，それを敢えてするところに困難がある。しかし問題がかなり具体的になり，比較することのできる数値，即ち ratio として表現しようと試みたところに特徴がある。しかしまた，治癒障害因子のαのような数値化され

ない部分も残つていて，実際問題としてはそれをどう扱うかが疑問であつた。

そこで同じく 1965 年秋の学会では，これらの業績を参考にしつつ，日本大学外科助教授坂部孝は，再び効果判定の点数評価法を提唱した。その特徴は，予め化学療法開始前の諸症状因子から，病状評価点，即ち持点を決定し，この点を原点として効果発現に伴う点数を減じて効果評価点とする。つまり減点法を採用したところにある。その若干の点を修正して述べると概ねつぎのようである。

急性表在性感染症で，まず発病から治療開始までの期間に考慮をおき，8日以上に3点，4～7日に2，1～3日に1点を与えておき，発病 24 時間以内に化学療法を開始したものを0点とする。

また治癒障害因子として，糖尿病，腎疾患，貧血，低蛋白，異物，狭窄などがあれば，これに予め2点を与えておき，経過中その改善されたものは1点とする。いずれも欠如すればその分は0となる。

その他の症状では，疼痛 3～1 点，発赤・硬結3点，体温および白血球には 2～0 点，菌検出2点，補助療法は切開3点，消炎剤2点，その他のもの1点を与える。これらの補助療法の点数は効果判定時に，そのまま加算され，治療開始後に行なつたばあいは，その時点以降に加算されるので，最終的にはそのまま加算されることになる。

効果判定の時期は，随時，いかなる時点でも bed side でも，多数例の綜合でも，単独症例でも行なうことができるが，原則的には48時間（E_{48}），96時間（E_{96}）の2回とし，経過の長い症例では144時間（E_{144}）を追加する。

効果判定方法はつぎのように行なう。即ち治療前の総評価点から，効果判定時の総評価点を減じ，その減点率を求め，これを標準減点率に比較する。すなわち

$$e_t=\frac{s_0-s_t}{s_0}\times 100 \qquad \text{個々の症例} \quad (1)$$

$$E_t=\frac{S_0-S_t}{S_0}\times 100 \qquad \text{集団症例} \quad (2)$$

ただし

e_t：個々症例の奏効率

E_t：集団症例の奏効率

t：効果判定時点（治療期間）

s_t：個々疾患の評価点合計

S_t：t 時間目における s_t の平均即ち $\frac{\Sigma s_t}{n}$

対照例について E_t を求めた結果では，48時間目 30，96 時間 45，144 時 50 であつた。これを標準減点率とすると

$E_{48}>50$　$E_{96}>50$　　著　効

$E_{48}>30$　$50\geqq E_{96}>45$　$E_{144}>50$　　有　効

$E_{48}<30$　$E_{96}<45$　$E_{144}\leqq 50$　　無　効

となる。

これを実例に当てはめてみると，第1例の癌症例では，発病から初診まで7日で2点，そのとき菌検出しているので2点，体温は平温で0点，自発痛，発赤，硬結は著明で，ともに3点，白血球数は 10,400 で2点，補助療法として切開を行なつているので3点，治癒障害因子と思われる宿主の条件はないので0点，これを合計すると，治療開始前の評価点は 18 点となる。化学療法を開始してから 48 時間後に，同様に計算した評価点は7点であつた。したがつて $e_{48}=\frac{18-7}{18}\times 100=61.1$　(>50)

で著効，ところが第2例では $e_{48}<30$，$e_{96}<45$ で無効，同種抗生物質で，同じように治療したのに，一方は著効，他方は無効であつた。96 時間治療で総合判定すると

$$E_{96}=\frac{\frac{18+12}{2}-\frac{6+9}{2}}{\frac{30}{2}}\times 100=\frac{7.5}{15}\times 100=50 \quad (>45)$$

で，中には無効例もあるが，総括的には有効な薬であつたということになる。

この方法は，総合評価点を基礎とする減点法であるから，E_t は判定時点における減点率，即ち改善率となる。計算がめんどうなようだけれども，つぎのような chart

効　果　判　定

患者氏名　　男 女　才　病名

初診　年　月　日　　使用抗生物質

判定因子＼判定時期	治療前	48時間	96時間	144時間	
初診までの期間					著効
起炎菌					有効
治癒障害因子					無効
体温					
疼痛					
発赤					
硬結					
白血球					
補助療法					
総計点	(s_0)	(s_t)	(s_t)	(s_t)	

減点率　$e_t=\frac{s_0-s_t}{s_0}\times 100\left(E_t=\frac{S_0-S_t}{S_0}\times 100\right)$

著効．$E_{48}>50$　$E_{96}>50$

有効：$E_{48}>30$　$E_{96}>45$　$(E_{144}>50)$

無効：1. $E_{48}<30$
　　2. $E_{96}<45$
　　(3. $E_{144}<50$)

を予め作つておけば頗る簡単に算出することができ，個個の症例でも，集団でも，また bed side でも，治療中のいかなる時点でも，判定できるのがひとつの特徴となつているようにおもう。

〔追加〕　真下啓明（北大第2内科）

化学療法効果判定の基礎として桑原教授がいみじくも指摘されたごとく臨床側として血中濃度の立場から，*in vitro* でいかなる濃度で耐性，感性を分けるべきかをしなければならないと反省させられる。

〔追加〕　石山俊次（日本大学第3外科）

感受性試験と効果判定の基準化に，最初に着手したのは，この学会では，学会のできた年の春だから 1952 年だつたとおもう。やつてみると，なかなか困難な作業で，結局，このふたつを分離して，別々に検討したのち，やがて本問題にとり組もうではないかということになつて，今日におよんでいる。

効果判定には，化学療法の本質からいつて，（1）病原体，即ち細菌の消失を指標とすべきであるという見解，（2）sign と symptom，（3）経過，病態から開放されて，再発がないことなど，その判定要素にも，細粗いろいろな見解がある。

要求される条件についても，さきほどらいお話があつたように，1）再現性がある。2）客観があつて，したがつて，対比性があり，時が違つても同じ座標のうえに plot できる。3）総括的な判断，即ち症例中の何％に有効であつたということのほかに，bed side で，個々の症例の経過中にも応用できる。4）臨床，あるいは生物学的計測法に準じて行なえる——など種々の要求がある。

方法として，（1）placebo 法は，これを常に公開して行なうには法的に，社会的に問題があり，（2）抽出法でも，対照のとりかたがむずかしい。（3）動物実験は，結局ヒトと同じでない——などの難点がある。

そこで多数の研究者から各様の見解が出されたが，現状では，選択的生物学的計測法として，採点法に期待するむきが多いようにおもう。

わたくしは，その意味で，先程私案を申上げたわけであるが，これにも種々の点で無理がある。完全なものがあればいいが，それが見出されない現状では，こんな程度ではないかと考えている。

対象となる疾患が多岐多様であるので，化学療法，あるいは化学療法剤に普遍的なものはまず不可能だろうという見解から，特定の疾患または疾患群について，それぞれ規準化を提案して，それでまずやつてみてはどうだろうか，やつてみて悪いところは訂正していき，よければ順次類似疾患におよぶという方式をとりたいと考える次第である。