

〔第20回日本化学療法学会総会 特別講演1〕

抗生物質の将来の展望

梅 沢 浜 夫

微生物化学研究所・国立予防衛生研究所

私が抗生物質の研究に着手したのは1944年であるから、それから28年経過している。1941年のFLOREYらのペニシリンの効果の発見にはじまる抗生物質の研究は有用な抗菌物質を見つけることを目的として進められ、1951年に私はこの研究を制癌抗生物質にまでひろげた。1960年頃から、分子生物学の進歩と共に作用機転の領域が発展し、また1965年頃から耐性機転の生化学的研究が進歩した。

抗生物質の研究でも、同じ方法で同じ方向の研究をくりかえしているのでは進歩がない。また抗生物質の研究は医学を含む自然科学の進歩を促すように進められなければならない。私は1965年から耐性の生化学的機転とそれに基づいて耐性菌に有効な物質に至るといふ新しい領域の研究に着手し、また微生物がつくる特異酵素阻害物質に抗生物質の領域を拡大した。なおブレオマイシンの研究から制癌抗生物質の1つ1つについて人のそれぞれの癌に対する選択的活性機転をしらべるという新しい研究方向を明らかにした。これら領域には今後10年間に多くの成果が期待される。そこで本文ではこれら領域について述べ、終りに今後研究がつけられる領域をまとめてみることにする。

1. アミノ糖抗生物質の耐性機転と有効物質

1961年、宮村ら(新潟大)¹⁾はR因子耐性菌はクロラムフェニコールを不活化することを報告し、1965年、岡本、鈴木ら(予研)²⁾は耐性菌はクロラムフェニコールをアセチル化して不活化する酵素をつくっていることを明らかにした。そこで筆者ら³⁾はカナマイシン耐性機転の研究に着手し、R因子耐性菌、耐性ぶどう球菌⁴⁾、抵抗性の緑膿菌⁵⁾はカナマイシンを不活化する酵素をつくり、その酵素はATPからリン酸化して3'-リン酸カナマイシンをつくることを明らかにした。さらに筆者ら⁶⁾は緑膿菌がつくるこの酵素を精製してその基質、阻害物質の構造、特異性を調べ、この酵素反応をFig. 1のように解析した。この酵素にカナマイシンは、6'-NH₂(カナマイシンCのときは6'-OH)、3'-OH、2'-OH(カナマイシンB,Cのときは2'-NH₂)、1'-NH₂、3'-NH₂で結合する。そこで、これら結合に関与するNH₂、或いはOHを修飾して耐性菌に有効な物質を得ることができる。また別の方法として、リン酸化されるOHを除いて有効物質を

Fig. 1 Enzyme reaction: Phosphorylating kanamycin from ATP

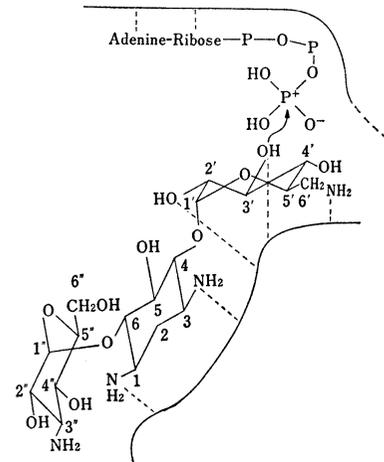
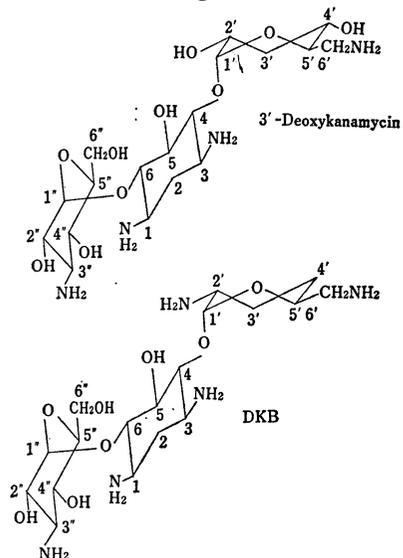
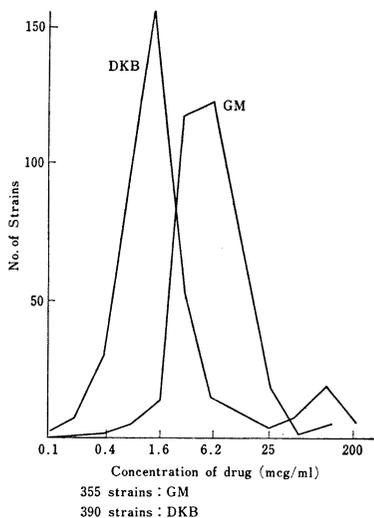


Fig. 2



得ることができる。こうして耐性菌に有効な誘導体の研究を梅沢純夫、土屋勉(慶大工)らと共にはじめ、3'-デオキシカナマイシン (Fig. 2)⁷⁾、3',4'-ジデオキシカナマイシン B (Fig. 2) (DKB と略称)⁸⁾ はR因子耐性菌、耐性ぶどう球菌、緑膿菌に *in vitro*, *in vivo* で阻止作

Fig. 3 Distribution of MIC of DKB and GM in *Pseudomonas aeruginosa*



用を示すことを確認した。これは磷酸化酵素が耐性に関与することの決定的証明である。三橋ら(群大)が示した結果がゲンタマイシンCと比較して Fig. 3 に示されているが、DKB は緑膿菌の大部分に有効な阻止作用を示す。

緑膿菌で DKB 耐性の 1 菌株は DKB の 6'-NH₂ をアセチル化する酵素をつくるが⁹⁾、この酵素はゲンタマイシン C_{1a}(Fig. 4, 6'は -CH₂NH₂)、カナマイシン、Ribostamycin(Fig. 5) (おそらくネオマイシンも)の 6'-NH₂ をアセチル化するが、ゲンタマイシン C₁, C₂(Fig. 4) はアセチル化しないと思われる。DAVIS ら¹⁰⁾は緑膿菌の 1 株はゲンタマイシン C_{1a}, C₁, C₂ の 3-NH₂(Fig. 4) をアセチル化する酵素をつくることを報告しているが(三橋らの緑膿菌99もこの酵素をつくと推定される¹¹⁾)、この酵素は DKB の 3-NH₂ をアセチル化しない。これらアセチル化酵素に対して DKB がゲンタマイシンC群との間に相違がある。

筆者らは DKB の R 因子耐性菌(*E. coli* JR 66/w 677) は ATP から 2''-OH(Fig. 2) をアデニル化する酵素をつくることを明らかにした¹²⁾。この酵素は ATP の代わりに GTP, ITP を使って 2''-OH をグアニル化、イノシル化も行う¹³⁾。この酵素はゲンタマイシン、カナマイシンの 2''-OH もアデニル化する¹⁴⁾。DKB の分子モデルは 2''-OH を除いてこの耐性菌に有効な誘導体を得る他に、1-NH₂ を修飾してつくる立体障害でこの酵素反応をうけない物質をつくることのできることを示している。

Fig. 4

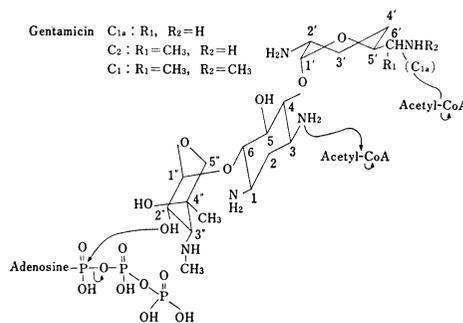
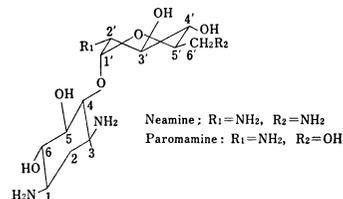
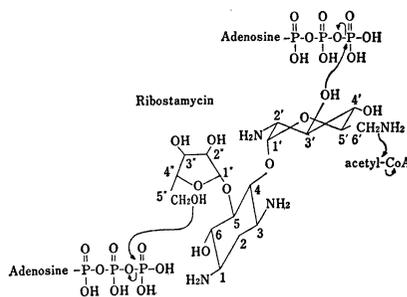


Fig. 5



Ribostamycin, Neamine, Paromamine(Fig.5) はカナマイシン 3'-磷酸化酵素で磷酸化されるが、筆者らはこの酵素の他に、Ribostamycin の 5''-OH を ATP から磷酸化する酵素が存在することを確認した。この酵素は耐性菌、緑膿菌に分布していると思われる。それはネオマイシンが経口的、局所的に広く使われてきたことによるかもしれない。Lividomycin (Fig. 6) はカナマイシン 3'-磷酸化酵素で磷酸化されないが、患者分離株でカナマイシンと広い交叉耐性がみられる。三橋は緑膿菌と R 因子耐性菌が Lividomycin A, B を磷酸化することを確認したが¹⁵⁾、これら酵素による Lividomycin A の不活化物を精製し、合成してリボース部分の 5''-OH が磷酸化していることを筆者らは明らかにした¹⁶⁾。この OH を除いた 5''-Deoxylividomycin¹⁷⁾ 或いは OH の代わりにアミノ基とした 5''-Amino-5''-Deoxylividomycin¹⁸⁾ の抗菌作用は弱く、この 5''-OH は活性に関与する。し

Fig. 6 Lividomycin A

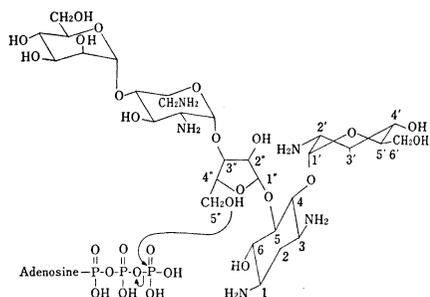


Fig. 7 Streptomycin

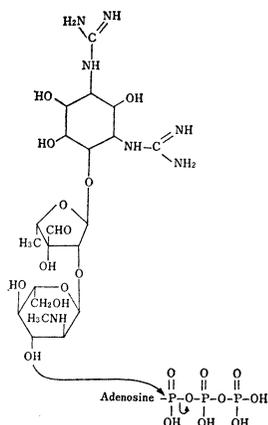
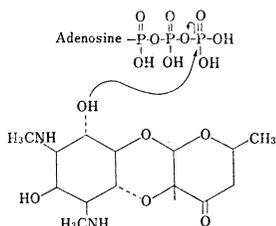


Fig. 8 Spectinomycin



かし、5'-リン酸化酵素と Lividomycin の結合基の修飾で、この耐性菌に有効な Lividomycin 誘導体をつくることができる。

既に筆者ら^{19,20)}が報告したように R 因子耐性菌はストレプトマイシン、ジヒドロストレプトマイシンの L-N-メチルグルコース部分の 3-OH を ATP からアデニル化する酵素をつくっている (Fig. 7)。この酵素は DAVIES ら²¹⁾によれば Spectinomycin (Fig. 8) もアデニル化する。この酵素反応を調べてストレプトマイシン耐性菌

に有効な物質を得ることができるし、Spectinomycin の抗菌作用を強めることができる。R 因子耐性菌、ぶどう球菌、緑膿菌にはストレプトマイシンのこの OH をリン酸化する酵素をつくるものもある。

耐性機転に基づいて有効な物質に至る研究は今後ますます発展する領域である。

2. 微生物がつくる特異酵素阻害物質の研究

1965 年、私は微生物がつくる特異酵素阻害物質の研究をはじめたが、この研究は耐性菌の不活化酵素の阻害物を探して、従来の化学療法剤に耐性菌に有効にするにも応用できる。

抗生物質はその作用機転からみれば、細胞生命の維持および発育のために働らく酵素の阻害物質である。その他の人および動物の機能に関与する酵素の特異阻害物質はその酵素の働らきを解析するための重要な道具である。また阻害される酵素の働らきが異常に高い病気では、その治療に使うことができる。この研究にあつて、まず放線菌の培養液中に蛋白分解酵素阻害物質を探した。放線菌は蛋白分解酵素をよくつくる微生物群であり、培養液中に阻害物質があればその発育に役立つと考えたからである。

Trypsin, Plasmin, Kallikrein, Papain を阻害する物質として Leupeptin と命名した 1 群の物質が得られた^{22,23)}。Leupeptin (Fig. 9) は Acetyl または Propionyl-L-leucyl-L-leucyl-argininal とそのロイシンをバリン或いはイソロイシンで入れかえたペプチドである^{24,25)}。カラゲニン浮腫を阻止し、キニンの生成を阻止し、熱傷の直後に塗布すると疼痛を止め、水泡の形成を阻止する。杉村 (癌センター) によれば、7,12-Dimethylbenzanthracene とクロトン油によるラット皮膚の発癌を阻止する。放射線照射後の炎症を防ぐため局所塗

Fig. 9 Leupeptins

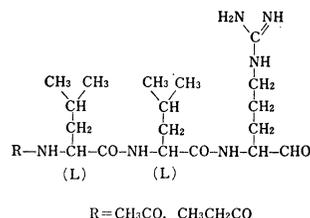


Fig. 10 Antipain

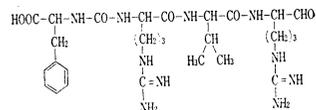


Table 2. Effect of pepstatin for related free and bound sialic acid in gastric secretion on pylorus ligated rats (Shay rats)

Dose mg/kg (oral)	No. of rat	Gastric secretion			Grade of ulcer ²⁾					Sialic acid ($\mu\text{g/ml}$)	
		Volume (ml)	pH	Pepsin ¹⁾ ($\mu\text{g/ml}$)	—	+	#	##	###	Free	Bound
Control	5	12.3	2.0	475.1	0/5	0/5	0/5	2/5	3/5	19	89
0.5	5	13.8	2.1	0	3/5	1/5	1/5	0/5	0/5	24	16
2.0	6	12.5	2.2	0	4/6	2/6	0/6	0/6	0/6	19	14
32	6	13.0	2.2	0	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	14	13.5

Rat : male Wistar

Pepstatin treatment : 15 minutes after pyloric ligation

Body weight : 200g \pm 15g

Pyloric ligation : 22 hours

Fasted : 48 hours

Administration route : oral

1) Pepsin activity corresponding to porcine pepsin $\mu\text{g/ml}$

2) — ; No ulceration : + ; A single ulceration : # ; Some points of ulceration :

; Generalized ulceration : ## ; Perforated ulceration

Table 3. Content of pepstatin in gastric juice after pepstatin administration and percent of peptic activity of the juice to that before administration

Individual No.	Administ-ration	Time * (min.)	pH	Pepstatin ($\mu\text{g/ml}$)		Inhibition ** percent
	Pepstatin (mg)			Alkali denaturation	Butanol extraction	
4	50	60	1.8	20.5	14.3	93.6
5	50	60	1.9	8.6	6.9	90.2
7	50	60	1.5	26.6	15.6	92.7
8	50	60	2.5	24.4	17.6	100
9	50	60	1.9	27.8	32.8	98.4
10	50	60	4.7	5.8	3.9	100
11	100	60	1.5	12.9	11.9	100

* The sampling time of gastric juice was shown by the time after administration.

** Calculated from the peptic activities of the juices collected before and after the administration of pepstatin.

なければならぬ。

Pepstatin の毒性は極めて低く、ラット、猿に飼料にまぜて 1,000 mg/kg を毎日 180 日間投与して毒性がなく、正常の発育を示した²⁹⁾。この結果は胃液のペプシンは生理的に必要でないことを示している。

Pepstatin は Table 2 のように Cathepsin D を阻止するが、カラゲニン浮腫に消炎効果を示す²⁹⁾。最近、Pepstatin は renin-angiotensinogen の反応を阻害することで、さらに注目を集めている³⁰⁾。Renin の最初の阻害物質である。

Pepstatin と同じ活性を示し、脂肪酸を異にする 1 群の Pepstanone (Fig. 11) が Pepstatin 生産菌から得られる。

臨床研究で Pepstatin の胃潰瘍の治療効果が確認されているが、Pepstatin の研究は特異酵素阻害物質が治療薬の観点から、また酵素の生理的意義の解析に役立つ

という観点から重要であることを示している。

ウイルスの Sialidase 阻害物質を探究して筆者らは構造上陰イオン表面活性物質とみられる Panosialin (Fig. 12) を得た^{34,35)}。水溶液中では重合しポリアニオン高分子物質と似た作用を示す。酵素に反応させてそのあと基質を加えると、Sialidase の他に Trypsin, Chymotrypsin, Pepsin を阻止する。蛋白質質に加えられた後酵素を加えると多糖類硫酸エステルと同様に阻害を示さない。

微生物は多種多様の構造の有機化合物をつくるという経験的事実に基づいて、私は酵素阻害物質の研究を人、動物の特異な機能に関与する酵素に拡大した。先ず、永津 (愛知学院大) の協力を得て、ノルエピネフリン合成の阻害物質を、かび、きのこ、放線菌および細菌の培養液中に探究した。ノルエピネフリンは、チロシンから Tyrosine hydroxylase で L-DOPA となり、L-DOPA は Decarboxylase で Dopamine となり、Dopamine が

Fig. 12 Panosialin

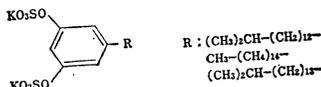


Fig. 13 Oudenone

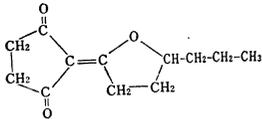
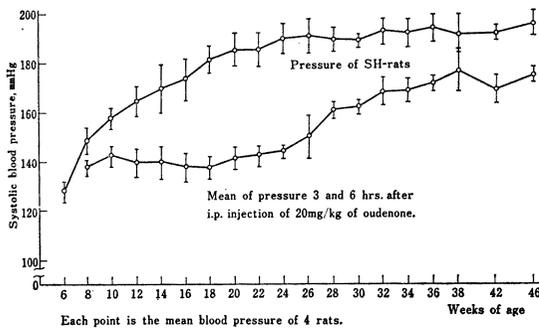


Fig. 14 Mean systolic blood pressures in male SH-rats at various weeks of age and depressor responses to oudenone K salt.



Dopamine β -hydroxylase でノルエピネフリンとなるという経路で生合成される。

Tyrosine hydroxylase の特異阻害物質として、きのこの培養から Oudenone (Fig. 13) と命名した物質が得られた^{36,37}). Oudenone の阻害はチロシンに Uncompetitive で、Co-factor である 2-amino-4-hydroxy-6,7-dimethyltetra hydropteridine に構造の類似性はないが Competitive である。合成した *d* および *l* の両方が同じ活性を示す。SH-ラット (Spontaneously hypertensive rat) で血圧降下作用が正常ラットより強く現われ、SH-ラットで老齢 (生後 25 週間以上) ではその作用は弱い (Fig. 14)。Oudenone の投与で、心、副腎のノルエピネフリン、アドレナリンが低下する³⁸)。Oudenone およびそのアナログの高血圧症に対する作用は研究中である。

Dopamine β -hydroxylase 阻害をしらべて、かびから得た物質は藪田らが 1934 年にかび代謝産物として発見

Fig. 15

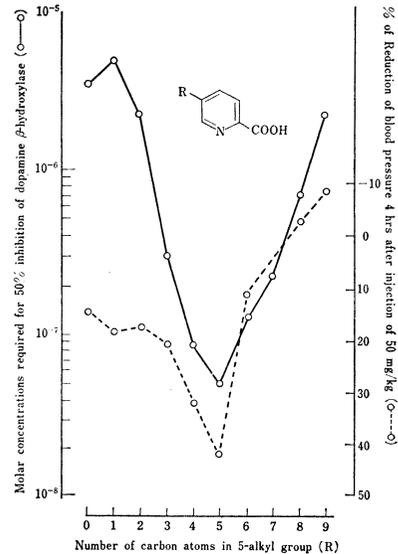
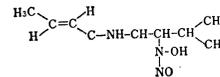


Fig. 16 Dopastin



していた Fusaric acid (5-Butylpicolinic acid) であつた^{39,40})。側鎖のホモログのうち、5-Butyl, 5-Pentyl が最も Dopamine β -hydroxylase 阻害作用が強く、家兎の血圧降下作用が強かつた (Fig. 15)。SH-ラットに正常ラットより強い血圧降下作用を示し、若齢、老齢の SH-ラットに同じ強さの血圧降下作用を示した。Fusaric acid はその臨床研究で血圧降下作用が確認され⁴¹)、またアルコール中毒への効果が観察されている。この結果は Dopamine β -hydroxylase がアルコール中毒に関与することを暗示している。Fusaric acid は動物体内で代謝され、代謝し難いアナログのなかに血圧降下作用の強い物質が得られている。

Pseudomonas の 1 株から Dopamine β -hydroxylase を阻止する Dopastin (Fig. 16) と命名した物質が得られた⁴²)。Fusaric acid と同様に SH-ラットにその週齢をとわず血圧降下作用を示す (Fig. 17)。

Fusaric acid, Dopastin 共に Dopamine β -hydroxylase の阻止は Dopamine と Uncompetitive で、その Co-factor であるアスコルビン酸と Competitive でその阻害はこの酵素反応のピンポン機構 (Fig. 18) でよ

Fig. 17 Mean systolic pressures in SH-rats at various weeks of age and depressor responses to dopastin

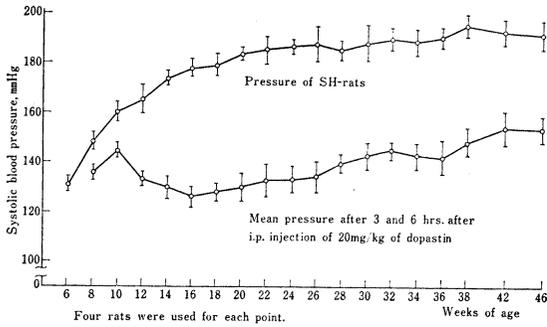


Fig. 18 Inhibition of dopamine-hydroxylase by 5-butyl or 5-pentylpicolinic acid

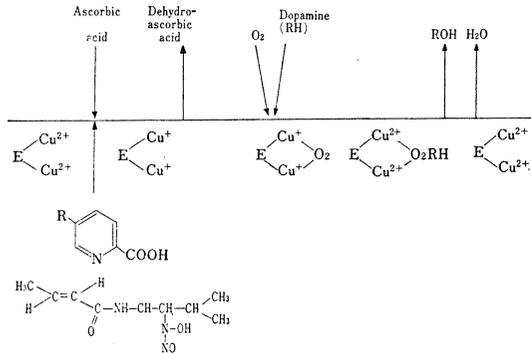
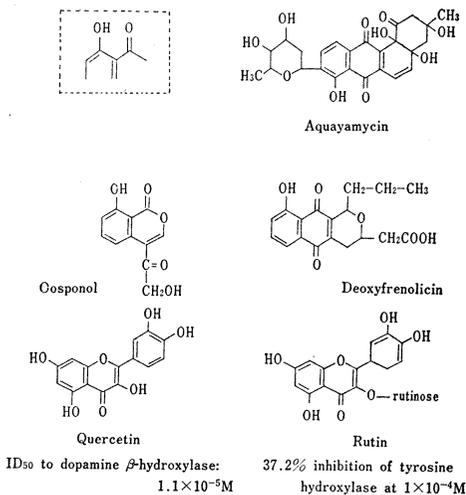


Fig. 19 An active group to inhibit dopamine β-hydroxylase or tyrosine hydroxylase



く説明される。これら物質はアスコルビン酸と構造類似性はないが Competitive の拮抗は Cu²⁺ との反応で説

明することができる。

Dopamine β-hydroxylase の阻害を試験して、きのこの 1 株から得た物質は山本らが単離していた Oosponol と同定された⁴⁸⁾ (Fig. 19)。Oosponol も SH-ラットに血圧降下作用を示すが、この物質はその構造から明らかなように強いアレルギーである。

Fig. 19 に示される部分構造を有する物質は Tyrosine hydroxylase, Dopamine β-hydroxylase を阻止する。筆者らが放線菌から得た Aquayamycin⁴⁴⁻⁴⁶⁾ (Fig. 19), Chrothiomycin⁴⁷⁾ は色素であるが、両酵素を阻害し 10⁻⁸ M の Fe²⁺ で拮抗される。この部分構造を有する Deoxyfrenolicin⁴⁸⁾ は Tyrosine hydroxylase を阻止し、Quercetin は Dopamine β-hydroxylase を阻止し、Rutin は Tyrosine hydroxylase を阻止する。

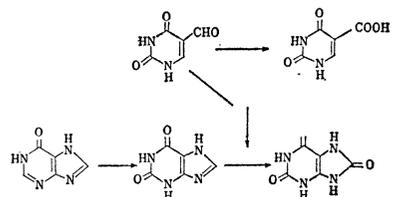
特異酵素阻害物質の研究をさらに他の酵素に拡大しているが、放線菌がつくる Monoamine oxidase の阻害物質は Phenethylamine であつたし、Xanthine oxidase の阻害物質として 5-Formyluracil が得られた。5-Formyluracil は Xanthine から尿酸への酸化を阻止し、この物質は 5-Carboxyuracil に酸化される (Fig. 20)。近く報告するように、Histidine decarboxylase, Catechol O-Methyl transferase 等の阻止物質も微生物培養液から得られた。

特異酵素阻害物質の研究は人のそれぞれの癌の特徴を考慮して癌治療薬の開発にも拡大される。

3. 制癌物質と化学療法

私が 1951 年にはじめた制癌抗生物質という新領域では、移植癌に有効な物質をみつければその中には人の癌に効くものがあるだろうという漠然とした考えで研究が進められ、100 種以上の制癌抗生物質がみつけれられた。しかし容易にそれらは癌の化学療法に結びつかなくつた。最近 10 年間に進歩した作用機転の研究の結果からみればそれは当然なことである。制癌抗生物質は核酸合成、蛋白合成を阻止し或いは細胞膜の機能を阻止する。このような生命の維持に必要な反応系を阻止する物質はどの細胞にも毒であり、人の全ての癌に有効であるはずはない。しかしこのような作用機転の物質でも、それを

Fig. 20 5-Formyluracil and its inhibition of xanthine oxidase



よくとりこむ細胞, それを特に強く活性化する細胞, それを不活化する作用が特に弱い細胞, その物質の Primary action に対する機構で特に感受性が高い細胞, このような特性の1つをそなえる細胞はこの物質に他の細胞より感受性が高く, このような感受性の高い細胞からなる癌はその物質で治療できる。このことは Bleomycin の研究で明らかにされた。

市川(国立東一)らが発見したように Bleomycin は人の扁平上皮癌に有効であるが, マウスのメチルコランソレンによる皮膚の扁平上皮癌を阻止し, 同物質による肉腫は阻止しない。Table 4 のように ^3H -Bleomycin を注射すると1時間後にそれはこのマウスの肉腫, この扁平上皮癌によくとりこまれている。さらに著しい相違はこのマウスの癌の中では ^3H -Bleomycin は50%以上活性型として存在するが, 肉腫では大部分活性を失なっている。各臓器のホモゲネートはプレオマイシンを不活化するがこの不活化酵素はホモゲネートの 100,000 Xg の上清からプロタミン処理, 35~60% 硫酸アンモニア飽和沈澱, Sephadex クロマトグラフィー, DEAE セルローズクロマトグラフィーで抽出される⁴⁹⁾。DEAE セルローズまで精製すると酵素は不安定である。この酵素はプレオマイシンのカルボキシルアミドから1分子のアンモニアを離脱する⁴⁸⁾。この酵素を上記マウスの癌および肉腫から抽出してみると13個の癌, 11個の肉腫の平均の活性(プレオマイシン B_2 の $1\mu\text{g}$ を1分間で不活化するのを1単位とする)は癌では $14.55\mu\text{g}$ で肉腫では $32.71\mu\text{g}$ で肉腫で高かった。35~60% 硫酸アンモニア沈澱までの操作で得た蛋白 1mg の活性は Fig. 21 のように明らかに癌で低く肉腫で高かった。このことは, 扁平上皮癌ではプレオマイシン不活化酵素の活性が

低いので特に感受性が低いことを示している⁵⁰⁾。

Bleomycin の Primary action は DNA と反応して DNA 鎖を切断することである⁵¹⁻⁶⁰⁾。また低濃度で DNA ligase を阻止する⁶¹⁾。これらの作用は放射線の作用と関係が深く, 放射線との間に相乗効果を推定させる。他方, プレオマイシンは造血臓器を障害せず, Immunosuppressive ではない⁶²⁾。プレオマイシンの作用機転は放射性感受性の腫瘍のなかにはプレオマイシン感受性の腫瘍があることを暗示する。ホジキン病はプレオマイシンの作用機転と関連して感受性が高いことが考えられる。ホジキン病の腫瘍細胞で DNA ligase の活性が低いならば極めておもしろいことである。

作用機転の研究は今後ますます発展するが, それは1つの制癌物質を人のある癌に試みるときの1つの重要な基礎となる。細胞膜に作用する物質は人のそれぞれの癌にどんな作用を示すか興味深い。Macromomycin⁶³⁾, Diketocoriolin B⁶⁴⁾ は細胞膜に作用する。Diketocoriolin B (Fig. 22) は膜透過性にはたらく Na-K-ATPase を阻止するが, それは抗体産生細胞を増加させ, この点で Immunostimulant である⁶⁵⁾。そこで, 私はこの物質を詳しく追究中である。

結 び

最近約7年間に新しい領域として私が着手し研究を続

Table 4. Distribution of ^3H -bleomycin in squamous cell carcinoma and sarcoma induced by 20-methylcholanthrene at one hour after the subcutaneous injection

Exp.	Carcinoma		Sarcoma	
	Total BL ($\mu\text{g}/\text{g}$)	BL by the antibacterial activity ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Total BL ($\mu\text{g}/\text{g}$)	BL by the antibacterial activity
1	15.9	11.0	4.5	<0.5
2	22.7	17.2	13.7	1.9
3	17.9	13.7	14.4	2.8

To mice bearing carcinoma: 65.1mg/kg, 64.6mg/kg and 65.5mg/kg were injected in Exp. 1, 2, 3.

To mice bearing sarcoma: 70.3mg/kg, 70.6mg/kg and 62.7mg/kg were injected in Exp. 1, 2, 3,

Radioactivity of ^3H -bleomycin employed: $8.23 \times 10^6\text{dpm}/\text{mg}$ in Exp. 1, $8.23 \times 10^6\text{dpm}/\text{mg}$ in Exp. 2, $8.33 \times 10^6\text{dpm}/\text{mg}$ in Exp. 3.

Fig. 21 Specific activity of the proteins obtained from squamous cell carcinoma and sarcoma induced by 20-methylcholanthrene in mice skin to inactivate bleomycin (μg of bleomycin B_2 in 1 min. by 1.0 mg protein)

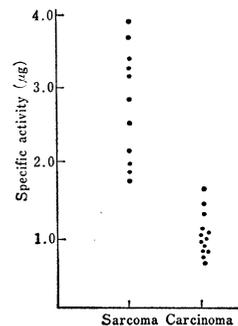
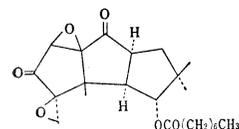


Fig. 22 Diketocoriolin B



けている耐性機転と耐性菌に有効な物質、微生物がつくる酵素阻害物質、制癌物質から人のそれぞれの癌に有効な物質を選択するという研究について述べた。これら領域に既に成功が収められているが、今後ますます発展する領域である。これら研究の発展は分子生物学および有機化学の進歩によるということが出来る。作用機転の研究はますます発展するし、また抗生物質の生合成の研究にも多くの発展が期待される。さらに、従来の方法の連続も加えて、ウイルス、かび、原虫に有効な物質の開発にも成果が得られるかもしれない。

これら抗生物質とそれから発展する新領域の研究は化学療法の発展を促がし、その領域を拡大する。基礎領域が発展するほど、化学療法という応用領域の科学の進歩は重要性をます。化学療法という科学の進歩した極限の状態を考えるならば、それぞれの病気の科学的知見、特に生物化学的知見に基づいて病気およびその症状に有効な治療薬の構造を決定し、人の生理、生化学、形態学的知見に基づいて適切な投与法を決定し、もはや臨床試験、動物試験を必要としない状態であろう。その過程に於いてはいくつかの Factor を決め、小規模の人、動物試験でその結果が正しいことを確認するという状態を通るであろう。こうして今後、化学療法の基礎を固める方向の研究が発展しよう。Pharmakokinetics はその1つの領域である。

日本化学療法学会 20 周年の特別講演の本文を記して、20 年前とくらべ、また 10 年前とくらべて、現在の抗生物質研究の内容が新しく変つており、既に述べたように今後 10 年に急速な発展を遂げる領域について具体的に考えることができることは、筆者の大きい喜びである。

文 献

- 1) MIYAMURA, S.: Dysentery bacilli and its relation to the resistance. *Nihon Saikingaku Zasshi* **16**, 115 (1961) in Japanese.
- 2) OKAMOTO, S. & SUZUKI, Y.: Chloramphenicol-, and kanamycin-inactivating enzymes from multiple drug-resistant *E. coli* carrying episome R. *Nature* **208**, 1301 (1965).
- 3) UMEZAWA, H.; M. OKANISHI, S. KONDO, K. HAMANA, R. UTAHARA, K. MAEDA & S. MITSUHASHI: Phosphorylative inactivation of aminoglycosidic antibiotics by *Escherichia coli* carrying R factor. *Science* **157**, 1559 (1967).
- 4) DOI, O.; M. MIYAMOTO, N. TANAKA & H. UMEZAWA: Inactivation and phosphorylation of kanamycin by drug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Applied Microbiology* **16**, 1282(1968).
- 5) DOI, O.; M. OGURA, N. TANAKA & H. UMEZAWA: Inactivation of kanamycin, neomycin and streptomycin by enzymes obtained in cells of *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied Microbiology* **16**, 1276 (1968)
- 6) UMEZAWA, H.: Mechanism of inactivation of aminoglycosidic antibiotics by enzymes of resistant organisms of clinical origin. *Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy (Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy)*, II, 566 (1970). University of Tokyo Press.
- 7) UMEZAWA, S.; T. TSUCHIYA, R. MUTO, Y. NISHIMOTO & H. UMEZAWA: Synthesis of 3'-deoxykanamycin effective against kanamycin resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. *J. Antibiotics* **24**, 274 (1971).
- 8) UMEZAWA, H.; S. UMEZAWA, T. TSUCHIYA, & Y. OKAZAKI: 3',4'-Dideoxy-kanamycin B active against kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antibiotics* **24**, 485 (1971).
- 9) YAGISAWA, M.; H. NAGANAWA, S. KONDO, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: 6'-N-acetylation of 3',4'-dideoxykanamycin B by an enzyme in a resistant strain of *Ps. aeruginosa*. *J. Antibiotics* (1972) in press.
- 10) BRZEZINSKA, M.; R. BENVENISTE, J. DAVIES, P. J. L. DANIELS & J. WEINSTEIN: Gentamicin resistance in strains of *Ps. aeruginosa* mediated by enzymatic acetylation of the deoxystreptamine moiety. *Biochemistry* **11**, 761 (1972).
- 11) MITSUHASHI, S.; F. KOBAYASHI & M. YAMAGUCHI: Enzymatic inactivation of gentamicin components by cell free extract from *Ps. aeruginosa*. *J. Antibiotics* **24**, 400 (1971).
- 12) NAGANAWA, H.; M. YAGISAWA, S. KONDO, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: Structure determination of an enzymatic inactivation product of 3',4'-dideoxykanamycin B. *J. Antibiotics* **24**, 913 (1971).
- 13) YAGISAWA, M.; H. NAGANAWA, S. KONDO, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: Inactivation of 3',4'-dideoxykanamycin B by an enzyme solution of resistant *E. coli* and isolation of guanlyl and 2''-inosinyl 3',4'-dideoxykanamycin B. *J. Antibiotics* (1972) in press.
- 14) BENVENISTE, R. & J. DAVIES: R-factor mediated gentamicin resistance: a new enzyme which modifies aminoglycosidic antibiotics. *FEBS Letters* **14**, 293 (1971).
- 15) KOBAYASHI, F.; M. YAMAGUCHI & S. MITSUHASHI: Activity of lividomycin against *Ps. aeruginosa*: its inactivation by phosphorylation induced by resistant strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1**, 17 (1972).
- 16) YAMAMOTO, H.; S. KONDO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Synthesis of lividomycin A 5''-phosphate, an enzymatically inactivated lividomycin A. *J. Antibiotics* (1972) in press.

- 17) UMEZAWA, S.; I. WATANABE, T. TSUCHIYA, H. UMEZAWA & M. HAMADA: Synthesis of 5"-deoxylividomycin B. *J. Antibiotics* (1972) in press.
- 18) YAMAMOTO, H.; S. KONDO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Syntheses of 5"-deoxylividomycin A and its amino derivative. *J. Antibiotics* (1972) in press.
- 19) UMEZAWA, H.; S. TAKASAWA, M. OKANISHI & R. UTAHARA: Adenylyl-streptomycin, a product of streptomycin inactivated by *E. coli* carrying R factor. *J. Antibiotics* **21**, 81 (1968).
- 20) TAKASAWA, S.; R. UTAHARA, M. OKANISHI, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Studies on adenylyl-streptomycin, a product of streptomycin inactivation by *E. coli* carrying the R factor. *J. Antibiotics* **21**, 477 (1968).
- 21) BENVENISTE, R.; T. YAMADA & J. DAVIES: Enzymatic adenylylation of streptomycin and spectinomycin by R factor-resistant *E. coli*. *Infection and Immunity* **1**, 109 (1970).
- 22) AOYAGI, T.; T. TAKEUCHI, A. MATSUZAKI, K. KAWAMURA, S. KONDO, M. HAMADA, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Leupeptins, new protease inhibitors from actinomycetes. *J. Antibiotics* **22**, 283 (1969).
- 23) AOYAGI, T.; S. MIYATA, M. NANBO, F. KOJIMA, M. MATSUZAKI, M. ISHIZUKA, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: Biological activities of leupeptins. *J. Antibiotics* **22**, 558 (1969).
- 24) KAWAMURA, K.; S. KONDO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Structures and syntheses of leupeptins Pr-LL and Ac-LL. *Chem. Pharm. Bull.* **17**, 1902 (1969).
- 25) MAEDA, K.; K. KAWAMURA, S. KONDO, T. AOYAGI, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: The structure and activity of leupeptins and related analogs. *J. Antibiotics* **24**, 402 (1971).
- 26) SUDA, H.; T. AOYAGI, M. HAMADA, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: Antipain, a new protease inhibitor isolated from actinomycetes. *J. Antibiotics* **25**, 263 (1972).
- 27) UMEZAWA, S.; K. TATSUTA, K. FUJIMOTO, T. TSUCHIYA, H. UMEZAWA & H. NAGANAWA: Structure of antipain, a new Sakaguchi positive product of *Streptomyces*. *J. Antibiotics* **25**, 267 (1972).
- 28) UMEZAWA, H.; T. AOYAGI, H. MORISHIMA, S. KUNIMOTO, M. MATSUZAKI, M. HAMADA & T. TAKEUCHI: Chymostatin, a new chymotrypsin inhibitor produced by actinomycetes. *J. Antibiotics* **23**, 425 (1970).
- 29) UMEZAWA, H.; T. AOYAGI, H. MORISHIMA, M. MATSUZAKI, M. HAMADA & T. TAKEUCHI: Pepstatin, a new pepsin inhibitor produced by actinomycetes. *J. Antibiotics* **23**, 259 (1970).
- 30) MORISHIMA, H.; T. TAKITA, T. AOYAGI, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: The structure of pepstatin. *J. Antibiotics* **23**, 263 (1970).
- 31) KUNIMOTO, S.; T. AOYAGI, H. MORISHIMA, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: Mechanism of inhibition of pepsin by pepstatin. *J. Antibiotics* **25**, 251 (1972).
- 32) AOYAGI, T.; S. KUNIMOTO, H. MORISHIMA, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: Effect of pepstatin on acid proteases. *J. Antibiotics* **24**, 687 (1971).
- 33) LAZAR, F. G. J. & H. ORTH: Inhibition of the Renin-Angiotensinogen reaction by pepstatin. *Science* **175**, 656 (1972).
- 34) AOYAGI, T.; M. YAGISAWA, M. KUMAGAI, M. HAMADA, Y. OKAMI, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: An enzyme inhibitor, panosialin, produced by *Streptomyces*. I. Biological activity, isolation and characterization of panosialin. *J. Antibiotics* **24**, 860 (1971).
- 35) KUMAGAI, M.; Y. SUHARA & T. AOYAGI: An enzyme inhibitor, panosialin, produced by *Streptomyces*. II. Chemistry of panosialin, 5-alkylbenzene-1,3-disulfates. *J. Antibiotics* **24**, 870 (1971).
- 36) UMEZAWA, H.; T. TAKEUCHI, H. IINUMA, K. SUZUKI, M. ITO & M. MATSUZAKI: A new microbial product, oudenone, inhibiting tyrosine hydroxylase. *J. Antibiotics* **23**, 514 (1970).
- 37) OHNO, M.; M. OKAMOTO, N. KAWABE, H. UMEZAWA, T. TAKEUCHI, H. IINUMA & S. TAKAHASHI: Oudenone, a novel tyrosine hydroxylase inhibitor from microbial origin. *J. A. C. S.* **93**, 1285 (1971).
- 38) NAGATSU, T.; I. NAGATSU, K. MIZUTANI, H. UMEZAWA, M. MATSUZAKI & T. TAKEUCHI: Effect of oudenone on adrenal tyrosine hydroxylase activity *in vivo* and on tissue catecholamine concentrations. *Biochem. Pharmacol.* **20**, 2505 (1971).
- 39) HIDAKA, H.; S. NAGATSU, H. SUDA, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: Fusaric acid, a hypotensive agent produced by fungi. *J. Antibiotics* **22**, 228 (1969).
- 40) SUDA, H.; T. TAKEUCHI, T. NAGATSU, M. MATSUZAKI, I. MATSUMOTO & H. UMEZAWA: Inhibition of dopamine β -hydroxylase by 5-alkylpicolinic acid and their hypotensive effects. *Chem. Pharm. Bull.* **17**, 2377 (1969).
- 41) TERASAWA, F. & M. KAMEYAMA: The clinical trial of a new hypotensive agent, fusaric acid, the preliminary report. *Japanese Circulation Journal* **35**, 339 (1970).
- 42) IINUMA, H.; M. HAMADA, T. TAKEUCHI, H. UMEZAWA & M. OHNO: Isolation of a new bacterial product, dopastin, inhibiting dopamine β -hydroxylase. *J. Antibiotics* (1972) in press.

- 43) UMEZAWA, H.; H. IINUMA, M. ITO, M. MATSUZAKI, T. TAKEUCHI & O. TANABE: Dopamine β -hydroxylase inhibitor produced by *Gloeophyllum striatum* and its identity with oosponol. *J. Antibiotics* **25**, 239 (1972).
- 44) SEZAKI, M.; S. KONDO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: The structure of aquayamycin. *Tetrahedron* **26**, 5171 (1970).
- 45) AYUKAWA, S.; T. TAKEUCHI, M. SEZAKI, T. HARA & H. UMEZAWA: Inhibition of tyrosine hydroxylase by aquayamycin. *J. Antibiotics* **21**, 350 (1968).
- 46) SEZAKI, M.; T. HARA, S. AYUKAWA, T. TAKEUCHI, Y. OKAMI, M. HAMADA, T. NAGATSU & H. UMEZAWA: Studies on a new antibiotic pigment, aquayamycin. *J. Antibiotics* **21**, 91 (1968).
- 47) AYUKAWA, S.; M. HAMADA, K. KOJIRI, T. TAKEUCHI, T. HARA, T. NAGATSU & H. UMEZAWA: Studies on a new pigment antibiotic, chrothiomycin. *J. Antibiotics* **22**, 303 (1969).
- 48) TAYLOR, R. J.; C. S. STUBBS & L. ELLENBOGEN: Tyrosine hydroxylase inhibition *in vitro* and *in vivo* by deoxyfrenolicin. *Biochemical Pharmacol.* **19**, 1737 (1970).
- 49) UMEZAWA, H.: Natural and artificial bleomycins. *Pure and Applied Chemistry* **28**, 665 (1971).
- 50) UMEZAWA, H.; T. TAKEUCHI, S. HORI, T. SAWA, M. ISHIZUKA, T. ICHIKAWA & T. KOMAI: Studies on mechanism of antitumor effect of bleomycin on squamous cell carcinoma. *J. Antibiotics* (1972) in press.
- 51) SUZUKI, H.; K. NAGAI, H. YAMAKI, N. TANAKA & H. UMEZAWA: On the mechanism of action of bleomycin: Scission of DNA strands *in vitro* and *in vivo*. *J. Antibiotics* **22**, 446 (1969).
- 52) SUZUKI, H.; K. NAGAI, E. AKUTSU, H. YAMAKI, N. TANAKA & H. UMEZAWA: On the mechanism of action of bleomycin. Strand scission of DNA caused by bleomycin and its binding to DNA *in vitro*. *J. Antibiotics* **23**, 473 (1970).
- 53) KUNIMOTO, T.; M. HORI & H. UMEZAWA: Modes of action of phleomycin, bleomycin and formycin of HeLa S3 cells in synchronized culture. *J. Antibiotics* **20 A**, 277 (1967).
- 54) NAGAI, K.; H. YAMAKI, H. SUZUKI, N. TANAKA & H. UMEZAWA: The combined effects of bleomycin and sulfhydryl compounds on the thermal denaturation of DNA. *Biochim. Biophys. Acta* **179**, 165 (1969).
- 55) NAGAI, K.; H. SUZUKI, N. TANAKA & H. UMEZAWA: Decrease of melting temperature and single strand scission of DNA by bleomycin in the presence of 2-mercaptoethanol. *J. Antibiotics* **22**, 569 (1969).
- 56) NAGAI, K.; H. SUZUKI, N. TANAKA & H. UMEZAWA: Decrease of melting temperature and single strand scission of DNA by bleomycin in the presence of hydrogen peroxide. *J. Antibiotics* **22**, 624 (1969).
- 57) SHIRAKAWA, I.; M. AZEGAMI, S. ISHII & H. UMEZAWA: Reaction of bleomycin with DNA: Strand scission of DNA in the absence of sulfhydryl or peroxide compounds. *J. Antibiotics* **24**, 761 (1971).
- 58) YAMAKI, H.; H. SUZUKI, K. NAGAI, N. TANAKA & H. UMEZAWA: Effect of bleomycin A_2 on deoxyribonuclease, DNA polymerase and ligase reactions. *J. Antibiotics* **24**, 178 (1971).
- 59) TERASHIMA, T.; M. YASUKAWA & H. UMEZAWA: Breaks and rejoining of DNA in cultured mammalian cells treated with bleomycin. *Gann* **61**, 513 (1970).
- 60) TERASHIMA, T. & H. UMEZAWA: Lethal effect of bleomycin on cultured mammalian cells. *J. Antibiotics* **23**, 300 (1970).
- 61) MIYAKI, M.; T. ONO & H. UMEZAWA: Inhibition of ligase reaction by bleomycin. *J. Antibiotics* **24**, 587 (1971).
- 62) YAMAKI, H.; N. TANAKA & H. UMEZAWA: Effects of several tumor-inhibitory antibiotics on immunological responses. *J. Antibiotics* **22**, 315 (1969).
- 63) KUNIMOTO, T.; M. HORI & H. UMEZAWA: Reversible binding of macromomycin, a macromolecular peptide antibiotic, to cell membrane. *J. Antibiotics* **24**, 203 (1971).
- 64) TAKEUCHI, T.; S. TAKAHASHI, H. IINUMA & H. UMEZAWA: Diketocoriolin B, an active derivative of coriolin B produced by *Coriolum consors*. *J. Antibiotics* **24**, 631 (1971).
- 65) SHIZUKA, M.; H. IINUMA, T. TAKEUCHI & H. UMEZAWA: Effect of diketocoriolin B on antibody formation. *J. Antibiotics* (1972) in press.

ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY: PRESENT AND FUTURE

by

GEORGE GEE JACKSON, M. D.

Professor of Medicine, Abraham Lincoln School of Medicine,
University of Illinois College of Medicine,
Chief, Section of Infectious Diseases and Attending Physician,
University Hospital

An address presented at the 20th annual meeting of
the Japan Society of Chemotherapy,
Osaka, Japan, June 8-10, 1972.

OUTLINE

The Impact of Antibiotics on Medicine and Social

Change

A Revolution Begun
Infectious Diseases
Clinical Investigation
New Educational Needs
Regulatory and Industrial Changes

Present Practices and Some Countereffects of

Chemotherapy

Antimicrobial Drugs in Common Use
Toxicity
Antibiotic Prophylaxis
Use of Antibiotic Combinations
Ecologic Alterations

Future Trends in Chemotherapy

New Antibiotics
Mechanisms of Antimicrobial Action
Antagonists of Antibiotic Action
Quantitative Chemotherapy
Bacterial Resistance

Summary

The Impact of Antibiotics on Medical and Social Change

A Revolution Begun

In considering the present and future role of chemotherapy, one must look briefly at the historical development of the field in our present era. Almost 30 years ago, the beginning of bulk production and increasingly widespread medicinal use of penicillin began a revolution that has changed all of Medicine and many features of our culture. It caused miraculous cure of severe life-threatening infectious diseases and improvement of other minor ones. This rapid and complete cure of disease,

which is the ultimate goal of the physician in his care of the sick and the aim and success of chemotherapy, both solved and created medical problems. For some of them, society was poorly prepared. Both the capability for providing definitive treatment of infections with safety and the increased survival of persons with congenital metabolic and degenerative diseases because of antibiotics have contributed to a strenuous demand for doctors, nurses, hospitals, and the availability of health care. Similarly, the creation and sustenance of an increased population too old or too handicapped to work productively, which is a measure of social development, has been greatly affected by chemotherapy.

After the introduction of penicillin, the demand for more, newer, and different antibiotics was almost unquenchable. The discovery of new antibiotics became an active pursuit of industry, and new agents were readily found. The financial rewards of success were more than enough incentive, and the production of antimicrobial drugs became "big business", international in its scope. Academic research programs were established which stimulated a broad range of scientific investigations as well as medical advances. Some new antibiotics which were not useful as medicines made it possible to investigate cell biology at a molecular level. Other non-medical uses for antibiotics were found, such as their inclusion in feed for poultry and live-stock and use in the preservation of food. Thus, medical scientific, social, and economic reverberations from the introduction of antibiotics were clearly discernible.

Infectious Diseases

The medical benefits from use of antibiotics in infectious diseases cannot be over-emphasized. Patients have been relieved of much suffering from

infections, and the mean life expectancy of persons in most nations has been lengthened. Physicians have broadened the scope of their diagnostic and therapeutic procedures to new limits with expectant control or cure of complicating infections. On the other hand, a kind of unrealistic euphoria resulted from the early successes of antibiotic therapy and afflicted persons in the health professions and lay persons as well. It was believed that infectious diseases were conquered as a major health problem. Although we did not know the chemical structure of most of the antibiotics, and we did not know their mechanisms of action, the clinical results obtained with penicillin, and later streptomycin, tetracycline, chloramphenicol, and erythromycin, in bacterial infections were so impressive that even mystic curative properties were assigned to antibiotics. The phrase "antibiotic umbrella" stated this optimism for chemoprophylaxis, and a commonly expressed feeling was that antibiotics "did something good" for sick people by treating unrecognized and undiagnosed infections. The diagnosis of infections by their specific etiology was passively de-emphasized. It became common for antibiotic prescriptions to be given without examination of the patient, and expectant treatment without complete diagnosis became an accepted medical standard. The role of the physician in the treatment of infections became more technical and less personal; the layman's view of physician behavior in this respect was indicated as he shopped for the doctor who would "give him a shot of penicillin". Such over-use and dependence on drugs produced inertia of thought; basic investigations of host defense mechanisms declined and the academic struggle to gain a thorough understanding of the interaction of man with his microbial environment became temporarily stalled. Young physicians in the euphoric belief that infectious diseases were conquered, tended to turn their scientific attention to other diseases creating a temporary decline in the number and prestige of persons trained in infectious diseases. Time, a broadened armamentarium of antibiotics and the accumulation of experience have changed much, but some of the false notions about infectious diseases and some of the indiscriminant attitudes about antibiotic use are a continuing legacy from the earlier period.

Clinical Investigation

During the early period, the clinical investigation of antibiotics was sometimes less than critical.

Enthusiastic testimonial endorsements of new antibiotics were often accepted and advertised. The literature became full of reports of uncontrolled observations, most of them favorable without reference to reports of similar successes without any treatment or sometimes unfavorable results in patients given the same treatment. An important role emerged for the clinical investigator trained in infectious diseases and knowledgeable about the expected course of different infections. These people hastened the elimination of useless and ineffective drugs, exposed unwarranted claims, and accelerated the process of sifting out the most active and least toxic agents, doses, and routes of administration. Quantitative measurement stimulated pharmacologic understanding. Academic investigation and controlled observations tended to replace personal testimony and supplemented clinical trials. New arrangements were made for collaborative investigations by physicians in many centers, and even international collaboration, to provide the broad and decisive experience necessary for conclusive evaluation of the effects of chemotherapy on certain diseases. Thus, the need for evaluation of many new chemotherapeutic agents and an increasingly critical attitude about the nature of clinical evidence brought a more scientific approach to chemotherapy and helped give rise to the career academic clinical investigator.

New Educational Needs

The startling impact of the miracle drugs—as they were called publicly—caused a curiosity and interest among laymen which created a whole new profession, that of medical reporters for the mass media. Often, patients became aware of new drugs before their physicians, or they were just as well-informed about them. Scientific reports lagged behind the popular press. New means of informing physicians and scientists about the rapid succession of new drugs became necessary, and the methods established and still evolving have shaped much of our current system for post-graduate and continuing education. The role of the pharmaceutical detail man as a source of physician information was completely reassessed. Scientific journals which are the basic form of post-graduate, self-education proliferated. New journals concerned with antibiotics and chemotherapy were created, and the number of them has steadily increased. Numerous other forms of printed matter, and some audio- and video-tape series are now being widely circulated

to help fill the educational gap about new drugs. Annual conferences, such as this one now having its 20th anniversary, have been held, because they partly fill the need for effective transfer of new information and current opinion about chemotherapeutic drugs. Membership in the sponsoring societies has swelled beyond the greatest expectation of the founders. The need for physicians to have immediately available information about drugs has led to an ever more extensive informational insert with each vial of medicine. The development of drug information centers as a part of the hospital pharmacy is the newest mechanism for insuring the availability of drug information to physicians. In these centers, data can be collected, stored, kept up-to-date, and made readily available to physicians for reference or learning about the efficacy, safety, compatibilities, and inter-drug reactions of therapeutic agents. Perhaps it is in areas such as these that computers may serve us effectively in the future, but whatever the means, post-graduate education in chemotherapy has been established as a major and continuing requirement.

Regulatory and Industrial Changes

Chemotherapy and the "big business" it created also caused reaction in the regulatory and commercial branches of governments. No longer can a drug be licensed for sale if it is safe; it also requires demonstration of full and adequate investigation showing that the drugs are effective for the conditions for which they are recommended. Legal guidelines are now established defining the scope of pre-clinical trials and *in vitro* laboratory and animal tests, called Phase I studies. To establish the experimental and clinical pharmacology in Phase II, carefully designed protocols are required. In clinical trials, Phase III, ever more extensive and controlled experience is being requested. Thus, the conduct of clinical investigation of new drugs has become a much more legally prescribed process. Similarly, new regulatory safe-guards for patients were created which requires them to have pre-treatment information about the drugs and provides the reassurance that the protocol for investigation has been carefully reviewed. In industry, these policies have caused an increase in the cost of development of a new drug, fewer entirely new drugs, and a dilemma about whether safety or drug efficacy deserves primary emphasis in the selection of candidate drugs. A nagging problem, which has

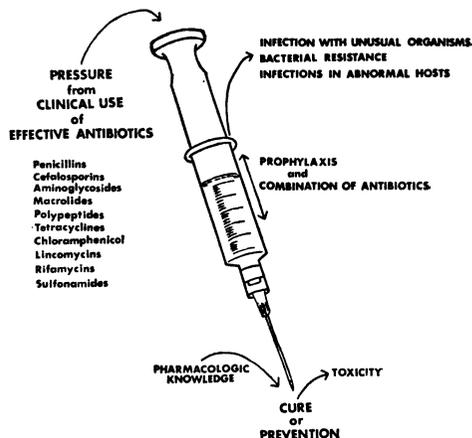
a simple legal resolution but has been difficult to resolve scientifically, is that of generic equivalence. Is the same antibiotic produced by different firms the same, or does the preparation and formulation cause variations in properties which can have therapeutic importance? The purpose of these different regulatory policies is to insure maximum safety in the chemotherapy of patients and the economic availability of chemotherapeutic agents to as many persons as possible. This result of the increased involvement of various agencies, in their concern with both the pharmaceutical companies and physician behavior, has been the emergence of another powerful factor with both major and subtle influences on new drug development, drug investigations, and clinical chemotherapy.

Present Practices and Some Countereffects of Chemotherapy

Antimicrobial Drugs in Common Use

A schematic portrayal of some of the present medical practices and countereffects from the clinical use of antibiotics are shown in Figure 1. The effect of antibiotics is represented as an antimicrobial pressure derived from the common use of at least 10 different families of antibiotics that are active against the prevalent species of pathogenic bacteria; penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, macrolides, polypeptides, tetracyclines, chloramphenicol, lincomycins, rifamycins, and sulfonamides are the major ones. The physician's aim in the use of this pressure is the cure of disease, or if the aim is properly directed, its prevention.

Figure 1. A schematic portrayal of some forces and effects derived in the clinical use of antimicrobial chemotherapy.



The precision of the aim is improved by pharmacologic knowledge about each of the antibiotics, and set-backs are sometimes encountered owing to adverse reactions to the drug. Shown on the graph as additional pressures on the system are two common practices, the use of antibiotics for prophylaxis and their use in combinations which are attractive to the physician because they offer hope of better therapy, but which experience has shown can produce undesired countereffects.

Toxicity

The recognition and prevention of acute and chronic toxicity are of almost equal importance with the antimicrobial effects of the drugs used in chemotherapy. Besides acute anaphylaxis, which can be fatal, and rare cases of agranulocytosis, a major concern with the antibiotics in prevalent use is about renal toxicity and ototoxicity. An increasing number of patients with chronic renal failure is being observed in some of whom functional kidney damage by antibiotics is believed to have been a major or contributing cause. The potential role of several different antibiotics in this respect is well-recognized. A fear not entirely answered by data is whether cumulative toxicity might occur from repeated courses of the same and different antibiotics which in the future will increase the number of persons handicapped by renal failure. Experience to date suggests not, but concern in the selection of agent and dose used in chemotherapy is important.

Ototoxicity was at first a dread fear in the use of aminoglycoside antibiotics. Careful collection and analysis of the clinical data in which ototoxicity did or did not occur has permitted a definition of the factors associated with cochlear and vestibular intoxication. Failure to modify the daily maintenance dose when kidney function was impaired is by far the most important. Large daily doses are a secondary factor, presumably because of high serum levels produced. Total dose, duration of treatment, and previous courses of treatment were unimportant in the absence of renal insufficiency.

Antibiotic Prophylaxis

The benefits from prophylactic use of antibiotics have been real, but far less than was hoped for. Both good and bad effects have been recorded. In general, the best results have been obtained when the purpose is prevention of a specific infection in ambulatory patients. The most accepted indication

for this use is penicillin prophylaxis for the prevention of β -hemolytic streptococcal infections in persons with prior rheumatic fever. Also, the protection of patients with rheumatic heart disease during periods of high risk, such as dental extractions, is logical, traditional, and probably effective. Chemoprophylaxis sometimes merges with early treatment for the prevention of disease in persons who have acquired pathogenic micro-organisms by recent exposure. Classic examples are bites of human or animal origin, acquisition of enteropathic *E. coli* in the newborn nursery, and the exposure to gonorrhea or sulfa-sensitive meningococci. At a more advanced and less effective level is the attempted prophylaxis in patients with established chronic infection, such as bronchitis or pyelonephritis, in order to diminish their purulence and prevent acute exacerbation.

Prophylactic treatment of contaminated, traumatic, and selective surgical wounds has reduced infectious complications. In cardiovascular and orthopedic surgery in which a prosthesis is placed, prophylaxis with a penicillinase-resistant penicillin has decreased the incidence of staphylococcal infections, but other types of endocarditis and suppurative complications occur, and there is no convincing evidence that the net result of prophylaxis in these patients has been beneficial. In routine, clean surgical procedures, prophylactic antibiotics are not recommended, and studies of the overall infection rate over extended periods of time usually find that prophylactic antibiotics are detrimental. Similarly, their use to prevent pneumonia and urinary tract infections in bed-ridden patients has not been effective. In fact, comatose patients have often fared worse if given antibiotics prophylactically.

Use of Antibiotic Combinations

There are three generally accepted and well-justified reasons for the use of combinations of antibiotics: 1) to increase the antimicrobial spectrum which may be desirable in patients with life-threatening infections, such as Gram negative bacteremia for which the etiology is unknown, 2) to increase the bactericidal effect, such as can be demonstrated with alpha streptococci obtained from patients with endocarditis, and in some other conditions in which synergy can be shown, and 3) to prevent the rapid emergence of resistant strains, especially those that occur as single-step mutants or acquire induced resistance; and when long-term treatment is necessary, as in tuberculosis. Although

the emergence of resistant strains from individual patients under treatment is suppressed by an appropriate combination of antibiotics, the appearance of resistant strains in the community usually is only slowed and not prevented.

Unwanted effects of combinations of antibiotics sometimes occur. Antagonism of the "antimicrobial action," which can be shown in laboratory studies, also occurs in the treatment of disease, although the procedures used to demonstrate it are often inadequate and it may not be grossly apparent in clinical practice. A second adversity from the use of antibiotic combinations is drug incompatibilities. A recent recognition of such an occurrence is the *in vitro* mixture of an aminoglycoside antibiotic with a penicillin or cephalosporin. Inactivation can occur *in vivo* in the presence of severe renal failure or in localized compartments, such as joints or pleural spaces, where the rate of drug exchange is not rapid. Other such subtle incompatibilities probably occur and should be anticipated in patients receiving multiple drugs.

Ecologic Alterations

In accordance with physical laws of pressure and most biological experience, the pressure generated from the use of effective antibiotics has created a counter-pressure expressed as alterations in microbial ecology. Some of its most common manifestations are infections with unusual organisms, the emergence of resistant strains in the personnel and environment around treated patients, and the establishment of intractable infection in abnormal hosts. The generally observed frequency and changing types of hospital-acquired infections, particularly the high and rising incidence of infections caused by Gram negative bacteria, has become a major problem. The observation that resistant bacteria increase in prevalence and transmission in direct proportion to the intensity of antibiotic use in hospital wards, has been repeatedly observed by sampling carrier rates and studying intra-hospital epidemics. Hopefully, physicians have become aware of the need to protect the hospital environment and preserve the effectiveness of chemotherapy with the present drugs by some restrictions on the indiscriminant and over-use of antibiotics. The answer to the continuing high rate of hospital-acquired infections is not likely to be in the development of new antibiotics but from the practices of antibiotic use.

Future Trends in Chemotherapy

New Antibiotics

The discovery of important and clinically useful new antibiotics during the last 10 years has markedly declined. Earlier rediscovery of the same or similar agents has shown the thoroughness with which world-wide screening for antibiotics has been done. It seems likely that the recent trend will continue and that there will be relatively few entirely new antibiotics in the next few years. Instead, chemical modification of presently known drugs is likely to occupy our attention. The chemists have more than caught up in defining the structure of antimicrobial antibiotics; they have created semi-synthetic ones or identified specific chemical differences that determine the spectrum of antibiotic activity. This is clearly the trend of the future. Within recent years, changes creating a family of penicillins has re-established them in a dominant role in antimicrobial therapy. Benzyl penicillin, penicillin G, and two substituted analogues, ampicillin and carbenicillin, fulfill the therapeutic needs in a variety of the most common infections. Perhaps additional new, important members of this family will be forthcoming. The inclusion of the acid-stable phenoxy penicillins and the penicillinase-resistant, semi-synthetic penicillins provides an impressive antimicrobial armamentarium within this single class of antibiotics.

The cephalosporins are undergoing a similar systematic investigation of the importance of different chemical substitution at two different sites. Eight modifications are in prevalent current use or investigation. The cephalosporins have a large measure of overlap with penicillins in their spectrum of activity, but they will supplement them by the advantage in their stability to staphylococcal penicillinase and sometimes improve upon and broaden the effect on Gram negative bacilli.

A third class of antibiotics, the aminoglycosides, have filled an important need because of their bactericidal effect on strains belonging to the Enterobacteriaceae and pseudomonads which have become troublesome in hospital-acquired infections. They have in common a 2-deoxy streptamine nucleus and two or more other amino sugars of various configuration. Many closely related analogues of these compounds are known, and the future must be concerned with a better understanding of the interrelation of structure, function, and toxicity

among these compounds.

These three classes of antibiotics, penicillins, cephalosporins, and aminoglycosides, will continue to grow in their dominance as the base of general antimicrobial chemotherapy. Erythromycin and tetracyclines will surely continue to have important uses, but this is likely to be less true for polymyxins and chloramphenicol. The emerging substantiation of the importance of anaerobic microbes and the developing capacity to identify and speciate them indicates that the lincomycins will be useful in these infections. Other new drugs effective against pathogenic anaerobic species are likely to be found. Antibiotics available for the treatment of yeast and fungal infections are not easy to use, pleasant for the patient, nor uniformly effective. Improvements can be made and should be expected. However, the number of cases with virulent infections and without other serious diseases in the host has not been great enough to stimulate the development of better drugs. Progress has been slow, and clinical investigation of the newest antifungal drugs is insufficient for conclusive evaluation.

The great need for antiviral chemotherapy to treat both acute and the increasing number of recognized chronic viral diseases dictates that the finding of antiviral drugs has a high scientific and medical priority for the future. Improvements in virologic diagnosis and more effective use of available drugs are necessary, but if the base of antiviral chemotherapy is to be broadened, some new agents and further success must be obtained. Although the clinical and biological complexities of antiviral chemotherapy are greater and our knowledge poorer than in the inhibition of bacterial growth, the inhibition of bacterial growth, the inhibition of viruses by chemicals offers opportunities for specific interruption without major toxicity to the host cell, just as in other fields of chemotherapy. Thiosemicarbazone, idoxuridine, cytosine arabinoside, amantadine, heterocyclic dyes, interferon, and interferon inducers have opened the door and given us glimpses of what is possible. Also, they have re-emphasized the difficulties—technical, biological, and logistical—in the application of antiviral chemotherapy.

Mechanisms of Antimicrobial Action

If in the future less time will be engaged in the screening and evaluation of new drugs, more time and discoveries can be expected in the fascinating and important area of the specific mechanisms of

Table 1.

Mechanism of action in chemotherapy

- 1) Protein denaturation—Antiseptics
- 2) Competitive inhibition of folic acid
—Sulfonamides
- 3) Inhibition of cell wall synthesis
 - A. Transpeptidase and Carboxypeptidase
—Penicillin, Cephalosporin
 - B. Muramic acid, Hexosamine bonds
—Vancomycin, Bacitracin, Ristocetin
- 4) Plasma membrane disruption—Polymyxins
- 5) Ribosomal dysfunction
 - A. *m*-RNA Binding—Chloramphenicol
 - B. *t*-RNA Binding—Tetracyclines
 - C. Translation—Aminoglycosides
 - D. Protein Synthesis—Macrolides
- 6) DNA Replication—Griseofulvin, Nalidixic Acid

action of chemotherapeutic agents (Table 1). With increasing biochemical sophistication, the concepts and knowledge of chemotherapy have progressively moved from that of protein denaturation upon contact with antiseptics to the recognition of competitive inhibition of essential nutrients, characterized by the interference of sulfonamides with folic acid metabolism, to the specific inhibition of synthetic functions. With the β -lactam antibiotics, there is interference with transpeptidase and carboxypeptidase required to make the alanine-glycine bonds necessary for structural integrity of the bacterial cell wall, but they cause no apparent damage to the cell membrane. Vancomycin, ristocetin, and bacitracin also disrupt the cell wall by attacking it at the structural skeleton of the muramic acid-glucosamine complexes. Polymyxins damage the plasma membrane apparently disrupting protein sequences affected by phosphate bonding. At the intracellular level, some alterations in ribosomal function produced by chloramphenicol, tetracyclines, and aminoglycosides have been found to be altered by binding of messenger or transport RNA or promiscuous translation in protein synthesis. Other drugs interfere with microbial DNA replication or the enzymes required for its proper function. As these details become better known and their specificity in the antimicrobial effect established, chemotherapy must become more specific. For the knowledgeable physician, chemotherapy will become more effective with less toxicity.

Antagonists of Antibiotic Action

In parallel, with better understanding of the mechanisms of action, information is being developed about inhibitors of antibiotic action other than those that destroy or degrade the drug. These may be

specific compounds which provide essential materials that permit by-pass of the site of drug action or they may relate to the milieu as a function of pH, osmolality, or ionic strength of certain elements. The latter need have no effect on the antibiotic, its site, or specific mechanism of action. An example is the inhibitory action of calcium and magnesium on aminoglycoside antibiotics. The effect is specific for *Ps. aeruginosa* among the common Gram negative bacilli. By studying spheroplasts and intact bacteria, we have been able to localize the principal site of the antagonistic action of calcium against gentamicin to the cell wall of *Ps. aeruginosa*. This is not the site of action of gentamicin but a barrier to the access of the drug to the ribosomal factories of the bacterium which it does affect. Ionic calcium cannot serve the same protective function for other bacteria; thus, it is a microbe-specific inhibitor of drug action by a certain class of drugs rather than a drug inhibitor. Numerous permeations and permutations of such interrelationships must exist in the interaction of microbial cells and chemotherapeutic agents. The future should reveal many more of them to us.

Quantitative Chemotherapy

With benzyl penicillin, it was pragmatically correct to have little concern with quantitation, except that the dosage was large enough and experience has shown that doctors have little reluctance to prescribe large doses of penicillin. When semi-synthetic penicillins and cephalosporins became available, toxic effects on the kidney, bone marrow, and liver began to appear, and limitation of the dose to the minimum that would be effective was in the patient's best interest. Recently, the development and use of the aminoglycoside antibiotics has shown the other side of the need for concern about the size of the dose; many patients, perhaps one-third of those with life-threatening infection, such as bacteremia with *Ps. aeruginosa*, received too little drug to be effective. Because these drugs can have serious toxic effects, the need for individualization of the dosage, assay of the serum concentration, and special adjustments to accommodate to the renal function of the patient have been recognized. Rapid assay procedures have been developed which provide physicians the capability of more quantitative control of chemotherapy and more understanding of the need to use it.

Thus, the clinical pharmacology of antibiotics has been progressively developed as a part of the

broader scientific assessment of drugs and their interactions. Quantitative measurements of the absorption, serum protein binding, diffusion into body fluids and secretions, serum and tissue inactivation, hepatic, enteric, and renal excretion, and in the case of the latter, the relative efficiency of glomerular filtration and tubular reabsorption or secretion of antibiotics have become important information. For example, differences in the renal clearance relative to creatinine and the persistence in the serum of different cephalosporins indicate the specific characteristics of each drug analogue within the class. Physicians of the future will need to become familiar with pharmacological terms which indicate clearance ratios in different organs for different drugs and permit them to make the necessary adjustment of maintenance dosage for patients with various degrees of renal insufficiency. Quantitative individual control of chemotherapy will provide the optimal therapeutic benefit and the prevention of adverse reactions to the drug.

Bacterial Resistance

The spread of antibiotic resistant strains in the future will in large part determine the agents used and the success or failure of chemotherapy. As the use of different penicillin and cephalosporin analogues becomes more prevalent, the bacterial β -lactamases and the relative resistance of the modified antibiotics to them will become more important. Cephalosporins as a class are relatively resistant to the penicillinases of staphylococci, but the β -lactamase from enterobacter bacilli is a more active cephalosporinase than it is a penicillinase. Other Gram negative bacilli, *E. coli*, *Klebsiella*, and *Pseudomonas*, all produce different β -lactamases. Most of them are bound to the cell wall, and some require the presence of a penicillin analogue for enzyme induction. Each modification of the antibiotic can change its degree of stability to degradation by these bacterial enzymes. It seems quite likely that a cephalosporinase-resistant, semi-synthetic cephalosporin with good antibacterial activity can be expected in the future.

Similarly, enzymatic inactivation of aminoglycosides has been demonstrated as a principal mechanism of bacterial resistance. Specific microbial acetylases or adenylases conjugate the amino groups in the amino sugars or in the 2-deoxy streptamine nucleus of gentamicin. Another enzyme has the capability to phosphorylate the 3-hydroxyl group in kanamycin, neomycin, and paromomycin. As these reactions

have been worked out, they have explained the specificity of resistance or cross-resistance among the aminoglycoside antibiotics. Transfer of the ability to produce a drug-inactivating enzyme as an R factor among bacteria of the same and different species can spread bacterial resistance. As scientists extend their study of the prevalence and epidemiologic extensions of bacterial R factors, future antibiotic formulation and practices must be evolved to overcome the potential impotence of chemotherapy with the presently available drugs and minimize this mode of spread of bacterial resistance.

Summary

It is clear from the past that chemotherapy has affected our lives on many sides—the discovery of new drugs, their critical evaluation in the laboratory and clinic, the education of physicians and the public about them, and adapting to new legal, economic, and social constraints they helped create. The miraculous effect of antibiotics on Infectious Diseases produced a transient lull in the attention given them, but this initial unrealistic appraisal has been succeeded by a strong stimulus to cell biology and rich harvest of medical and scientific knowledge. From many antibiotics given preliminary trial, a few have become dominant in clinical chemotherapy. Common practices in their use are established, and certain consequences beyond the primary aim of treatment of the patient have been recognized.

With the experience of the past, one can determine some of what is ahead. Surely, we must continue to seek new antimicrobial drugs, always looking for those that will be more effective and less toxic. It seems likely that most of them will come from chemists and organic synthesis, but occasional new, natural products may be expected to open new horizons. Some needs that could be met are:

- 1) a non-toxic aminoglycoside
- 2) a beta lactamase-stable cephalosporin, orally absorbable, and not nephrotoxic
- 3) more effective chemotherapy for infections with pseudomonas and proteus bacilli

4) antibiotic formulations with analogues of different molecular structure to minimize the effect of a single R factor transfer and destruction of antibiotic action by enzymatic degradation

5) improved agents for the treatment of yeast and fungal infections

6) new drugs for antiviral chemotherapy which can specifically inhibit viral replication and delete residual viral genomes that exert a detrimental effect on the host cells.

The clinical investigator will continue to be a key person in the evaluation of new drugs and as a critical observer of chemotherapy. In the future, more than in the past, the efficacy and safety of each drug will need to be demonstrated by comparison with other treatment. Informative studies of drug pharmacokinetics and the mechanisms of their action will come quickly along with clinical results. Patients will know more about chemotherapy, and we will all need new and modern methods to help us learn from the world-wide experience.

In the sphere of practice, one should expect:

- 1) more individualized dosage and better quantitative monitoring of chemotherapy,
- 2) standardization of laboratory methods to support clinical chemotherapy,
- 3) more careful evaluation of the host status regarding hypersensitivity, renal function, altered defense mechanisms, and cumulative drug toxicity, and
- 4) more concern with the ecologic changes induced in patients and the hospital environment from clinical use of antibiotics.

In chemotherapy, the course ahead will keep changing as it has in the past. The directional turns will be more specific and the science more sophisticated. Each change will bring new challenges, new opportunities, and new information which should provide excitement in discovery, new understanding of biology, and further knowledge which can be applied for the cure of disease by chemotherapy.

〔第 20 回日本化学療法学会総会 特別講演 3〕

抗生物質とアレルギー

堀内 淑彦

東京大学物療内科

1) 頻度：薬剤アレルギーのうち、抗生物質のアレルギーの頻度が高く、殊に重症型が多い。そのうちペニシリンは重症薬剤アレルギーの約 40% をしめる。

2) 薬剤アレルギーの型：種々の薬剤アレルギーの症状を COOMBS and GELL のアレルギーの 4 型に分けてみるのは、個々の症例では必ずしも容易ではないが、ペニシリンについてはだいたい可能である。これは抗体の測定法が確立しているからである。

a) I 型：レアギンによつておこる反応で、アナフィラキシー、じん麻疹などで、他の薬剤よりペニシリンで圧倒的に多い。

b) II 型：細胞溶解性、細胞毒性のもので薬による溶血性貧血、血小板減少性紫斑病、顆粒球減少症にみられる。ペニシリン大量投与時には溶血性貧血の頻度が高い。ペニシリン(PC)が赤血球膜と penicilloyl 結合をして、血清中に PC に対する IgG、ときに IgM 抗体が存在すると、これが反応して赤血球を脆弱にするため溶血がおこる。

c) III 型：IgG, IgM 抗体と Immune-complex によるアルサス型アレルギーは、薬ではあまり明確ではない。丘疹型 PC アレルギーでは抗 benzylpenicilloyl 抗体(IgM)の力価が高いものが多く、この型のアレルギーに関係している可能性がある(LEVINE)。

抗核抗体の出現する drug induced SLE は抗生物質では稀で、演者は経験がない。

d) IV 型：遅延型アレルギーは、接触性皮膚炎で代表され、ペニシリン軟膏などでみられ、皮膚蛋白との penicilloyl 結合による。

3) 発生機序：PC の抗原としての major determinant は、 β -lactam が開いて蛋白のリジン ϵ -amino 基とアミド結合、すなわち penicilloyl 結合物による。

Cephalosporin 系薬剤も同様である。PC の抗菌作用の機序が、菌の細胞壁酵素との penicilloyl 結合により、壁の合成障害をおこすためとされており、PC が蛋白と結合して抗原となるのと全く同じ型式であることに興味もたれる。

この結合はすべての合成 PC で同じに行なわれ、pH 11 で最も速い反応速度を示し、中性では遅く、酸性 pH では異なつた結合型式をとる。

PC-G と蛋白の結合抗原である benzylpenicilloyl (BPO-protein) による皮膚反応や P-K 反応は、PC アレルギーに特異性が高い。しかし PC アレルギーの抗体は、これ以外の minor determinant group に対するものがある。そのうち蛋白結合型式の不明の PC 単独の皮膚反応、P-K 反応に陽性となるものは、ショック例に高率であるので重要である。この P-K 反応は 1 価の抗原である BPO-EACA で抑制されないで、BPO とは全く異なつた決定群に対応するものである。

そのため PC アレルギーの予知には、BPO と PC 単独の皮膚反応を行なうことが望ましい。

4) ペニシリンに対するレアギン産生機序

レアギンを産生するには、PC と高分子蛋白との結合による免疫過程が必要であるが、レアギンと反応して発赤膨疹型の即時アレルギーをおこすには、小分子 carrier、例えば、hexamethyldiamine に 2 分子の BPO が結合したものでも充分アレルギー反応をおこす。すなわち、肥満細胞に結合したレアギン 2 分子が抗原 1 分子により橋渡しされると、肥満細胞からヒスタミンや SRS-A が遊離してアレルギー反応がおこる。

B. B. LEVINE によると、マウスの PC に対するレアギン産生は、少量の BPO-蛋白の数回の注射によつて持続的高力価が保たれ、大量注射では一過性にしか表われない。この場合マウスの系により、特定の carrier と結合した BPO に対してだけレアギンを産生する carrier 特異性が認められ、ヒトの PC アレルギー発症の個体差を示唆する結果である。

5) Benzylpenicilloyl 抗体の結合基と交叉反応

BPO で免疫したウサギの IgG 抗体の結合基には site heterogeneity が存在する。免疫初期では BPO のアシル側鎖にだけ反応する抗体や、penicilloyl 核にだけ反応する抗体の比率が大きく、BPO 全分子と反応するのは少ないが、免疫後期では、BPO-リジンに反応する抗体が大部分となる。PC アレルギー患者の皮膚反応の統計的解析でも同様の site heterogeneity が認められ、個人によつて程度が異なる。BPO-リジンと反応する抗体の結合恒数は、アシル側鎖に反応する抗体などよりはるかに大きい。

免疫の時期が進むにつれ、抗原との結合力の強い免疫

適格細胞に抗原が優先的に結合することにより、結合力の強い抗体が産生されるのであろう。相対的に少量の抗原による免疫が行なわれるレアギン産生系では、かなり強い結合力の抗体が産生されるものと思われる。

BPO 抗体と他の合成 PC との交叉性を結合エネルギーで比較した。アシル側鎖の charge, 立体構造などの

差により、交叉性の相違が決定されるものと思われる。

Cephalosporin 系薬剤は thiazolidine に対する結合基の部分に対し dihydrothiazine の立体障害は比較的少なく、かつ PC-G のアシル側鎖のベンゼンと cephalothin のチオフェンが免疫学的に同一反応をとることが明らかとなり、比較的強い交叉性をもつ。

〔第 20 回日本化学療法学会総会 特別講演 4〕

化学療法の生態学的研究

五 島 応 安

九州大学皮膚科

感染症に化学療法を実施するにあたっては、感染症の実態、すなわち、原因菌の病変部局所への定着と増殖の過程、およびそれに対応した病変の展開が明確に理解されねばならない。近年、注目される弱毒菌感染症、あるいは混合感染は、この理解を困難なものとした。

日常用いられる菌交代現象や、宿主寄生体相関の語句は、それぞれに真理の一端を言いあてているとしても、この言葉の使用は、一般に概念的で、具体的な証拠にかけうるうらみがある。それらだけでは、感染症進展のダイナミックスをしめすには遠い。

ここでは、感染症の実態を把握する1手段として、生態学的考察をとりあげる。

今日、一般的風潮として生態学的観点が、種々の面で重視されて来ている。しかしながら、ここで述べる生態学的考察は、本質的には、古典的生態学の理念と共通はするが、若干、趣きを異にする。すなわち、人体という単位内における微生物の棲息状態が問題とされる。その特異な点を例示すれば、例えば、古典的生態学で取りあつかわれる森林は、火に焼かれれば、その復元には、時に数世代の年月を要するが、いつぼう、人体に棲息する微生物では、再編成は数時間によつて完成される、等である。またいつぼうでは、身体各部位の解剖生理の解明は、古典的生態学に比して、1つの優位をあたえる。

外界と接触する身体部位（皮膚、呼吸器、消化器、女子生殖器など）においては、多数の微生物が棲息する。これらの微生物は、その生活環境に最も適したものが選択的な優位をしめる。そこに形成された微生物群落は、常在微生物叢（常在菌叢）として認識されている。そこにみられる数種の微生物は、それぞれに菌叢の構成百分比において序列を有する。病変すなわち微生物にとつての環境条件の変化は、この序列に変動を来し、また、それまで見い出されなかつた新しい微生物の到来を許す。もちろん、ここで到来しうる微生物の種類は、本来、その微生物が本居をおく部位と定着する部位との近遠の関係によつて、Frequent visitor および Rare visitor の区別を可能にし、それぞれに病原性および伝播性を異にする。その本居は、古典的生態学の支配に属する。

したがって、病巣に検出される微生物は、次の観点からみなければならぬ。1) 病巣から分離された微生物

は、病変の1次的原因である。2) 病変から分離された微生物は、病変部局所条件の変化にもとづいて、2次的に変動を示したものである。イ) 単に局所条件の変化を反映するだけ、ロ) 1次的な病変を修飾し変化させる。

このためには、常に健常対照との比較において、感染病巣での微生物叢の実態が、定性的ならびに定量的にしめされることが望ましい。しかし、注意すべきことは、健常対照とされるものが、臨床上、認知しえない程度の局所変化を有している場合である。微生物叢は、そのような微妙な変化をも反映しうるので、比較対照の成績をくわすことがある。

健常対照と病変部における微生物叢の明らかな相違、すなわち病変部にのみ特異的な微生物のかかりの数の出現、あるいは健常部位にも検出されるが、病変部における圧倒的多数の出現などは、その微生物の病巣への関与をうたがわせる。また、病巣の拡がり、各部位における病変の相違、それぞれに対応した微生物叢の実態は、さらに微生物の定着と増殖、疾患の展開の姿をしめしてくる。しかし、これらは決定的ではない。

もし、病変部にだけ顕著な微生物にたいして選択的な効果をしめす化学療法剤を使用しうれば、微生物の消長と、病巣の変化から、その微生物の病巣で果たした役割りは明らかとなる。

さらに、実験的に病変部局所環境条件を設定すれば、それに応じた微生物叢の変動を来すが、その際、化学療法を行なう群と、行なわない群について検討することも、微生物の病巣での役割りを明らかにする。

このように、化学療法剤は感染症の生態学的研究において、病巣での微生物の関与を解明するうえでの実験的手段ともなりうる。当然のことながら、確定した病原菌にたいして化学療法を行なうべきで、他に原因がありながら、単に病巣から微生物を分離したとして、それに抗生物質を使用することは安易にすぎよう。

ここでは、皮膚の2, 3の感染症で、健常対照との対比のうえで、微生物叢の変動と病変の発症、進展の相関から、微生物の意義について論ずる。対象は、1) 皮膚カンジダ症、2) 趾間緑膿菌症、3) 皮膚に検出される腸内細菌についてである。

さて、いつぼう前述したとおり、人体の生態系は、そ

の turnover が急速である点、かつ再編成がきわめて短時間に行なわれることから、薬剤効果の検討や微生物の耐性獲得状況の研究にも便利を与える。この点に関しては、テトラサイクリン系薬剤の内服およびネオマイシンの局所使用による若干の研究を紹介する。

以上であるが、発表される成績は、演者のペンシルバニア大学で行なつた研究結果、および、当時の同僚 R. R. MARPLES 博士の好意にもとづく彼の研究結果である。

〔第 20 回日本化学療法学会総会 教育講演〕

新生児・未熟児の感染症と化学療法

藤井良知

帝京大学小児科

新生児・未熟児という領域はわが国の特殊事情で長らく産科と小児科の境界におかれ、発達が遅れたが、近年少なくとも未熟児は小児科医の管理に属するようになり、この点先進国に近づいて来た。新生児学の発達により死亡率は著しく減じたが、これは特に感染症の面で明らかである。しかし今なお全小児死亡の約 66% は乳児期のものであり、また乳児死亡の約 66% は生後 4 週未満の新生児期の死亡であることは、如何にこの極く短い時期の小児に問題点が集中しているかを示している。

新生児死因の大部分は先天奇型、出生時損傷、未熟児を中心とする周産期の死亡など、妊娠・出産に関係しており、今後の改善が必ずしも容易でないものであるが、肺炎の 8.9% を最高として今なおかなり大きい部分を占めている感染症は解決の比較的容易なもので、私達臨床家の努力を待つものである。

しかし、この年齢の小児を扱う専門家が決して多くないことから想像されるように、新生児・未熟児の感染症等、殊にこの時期の抗生物質の pharmacokinetics に関心を持つて取組む研究者は世界的に見ても寥々たるものである。

抗生物質療法の発達にも拘らず感染症に基づく死亡率の低下が決して満足すべきものでないことは、肺炎を例にとつても乳・幼児肺炎の死亡率がある水準に達してからは遅々として低下が進まなくなつた事実、あるいは幼児肺炎に対して、乳児肺炎・新生児肺炎と年齢が低下するほど改善が遅れている現実が示している(図 1)。これ

は新生児・未熟児の生理機能、環境、感染症の病因、化学療法剤の何れにも特別のものが存在することを示しているのであるが、化学療法の壁が私達に立ち向つていることを痛切に感じさせてくれるのである。

感染症の特異性を病原微生物の面から分析することは最も簡単であり、入り易いので昔から多くの報告が行なわれている。新生児期は如何なる病原微生物にもいちおう感受性を示すが、とくに一般には非病原性である微生物によつても感染をうけ発症する可能性がある。しかも病型として重症になり易く肺炎、敗血症、下痢、髄膜炎、腹膜炎が主要なものとして挙げられ、これは死因にもつながる。ウイルス・原虫・細菌の感染の時期別の頻度については、ウイルス・原虫は出生前の感染が多いのに対し細菌が少ないのは細菌感染がおこると流産・死産となつて新生児期まで持ちこせないためであろう。細菌性は周産期以後、新生児期にかけて前 2 者に代つて多くなる。

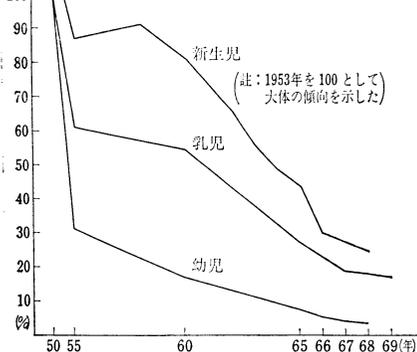
小児・成人を通じて一般感染症では 1950 年代に phage 80・81 型のいわゆる hospital strain と呼ばれる、PC 耐性を含む多剤耐性菌の広汎な分布とそれによる流行が世界的に観察された。

1960 年代ことにその後半は多剤耐性を獲得した腸管性グラム陰性桿菌が病因の主役となり、逆に葡萄菌の意義が薄れて来た。敗血症の病因を例にとると 1920~30 年代にはグラム陽性球菌の比率が高く全体の 1/2~2/3 を占めたが 1953~64 年には葡萄菌だけで 1/4 を占めている。しかしすでにグラム陰性桿菌もかなり高率に存した。1960 年代に入ると葡萄菌性は減り、*E. coli* を主としたグラム陰性桿菌が 80% 以上を占めている。即ち新生児感染症にもその固有の特徴の上に一般的傾向である葡萄菌・グラム陰性桿菌の消長の大きな流れが加わっているのである。

しかし化学療法時代以前からグラム陰性桿菌が新生児に重きをなしていたのは何故であろうか。

私達の小児気道感染症の咽頭からの病原菌検出の 10 年間の成績を見てもグラム陰性桿菌は下部気道炎・肺炎の症例から検出されており、しかも生後 1 年未満の乳児に限られている。また村山によると新生児期に発病した緑膿菌性敗血症・髄膜炎は全例死亡したが、年長児の緑

図1 新生児・乳児・幼児肺炎死亡率の推移
(1950年を100とする)



膿菌感染症では死亡に至るものはすべて白血病など基礎疾患をもち免疫抑制療法をうけていたものに限るという違いがある。新生児・幼若乳児には何等かの宿主側要因が存在することを示す。

新生児の環境因子から見ると羊水汚染の原因菌は陸内常在菌でグラム陰性桿菌が主となるから amniotic infection syndrome に入る感染症、その 90% は肺炎であるが、これがグラム陰性桿菌優勢となるのは当然で、新生児期にグラム陰性桿菌が大きな役割をもつ説明の一部にはなるであろう。

現在、出産の 96% 以上は施設内で行なわれており、これは感染機会の減少に役立つ。しかしひとたび感染力ある病原が施設内に進入した場合、流行がみられることは新生児の感受性が低いのではなく感染機会が少ないことを示す。

菌苗、グラム陰性桿菌による院内感染はよく知られている。またウイルス性のものも RS ウイルス、パラインフルエンザウイルスによる新生児室内流行を私達は経験している。新生児の場合、一般には病原性の少ない微生物によつても発病することは緑膿菌感染症の流行で見るとおりで宿主側因子の存在を考えさせる。

次に宿主側の因子として生後無菌の腸管内に通常母親由来のグラム陰性桿菌が感染して定着、繁殖するが、このさい純培養状に増殖した菌が腸粘膜固有層の形成を妨げて血管内に進入することをグラム陰性桿菌多発の原因と考える人もあるが、なお検討を要しよう。腸管性グラム陰性桿菌に接触する機会の濃厚さだけから、その頻度の高いことを説明するわけにゆかないことは、乳児期以降でも、大腸菌または糞便による環境汚染は決して少なくないことから想像されよう。

教室の小山が 1959 年以前に行なつた研究で抗生物質使用による菌交代現象出現率は *Candida*・菌苗・変形菌・緑膿菌とも、乳児・新生児と年齢の低いほど著明で

あり、かつ菌交代症となると圧倒的に新生児・乳児に発生率が高い。

これは新生児に共通の問題があることを示すとともに、一部の個体に限つて菌交代症が発生することは個体差が、発症と大きな関係をもつことを示し、この両者が新生児期の化学療法の限界を形成してゆくと思われる。

一方新生児には、症状が乏しく、発見が遅れて重症化するという症状の masking の問題と、他方全身撒布が生じ易く、自然治癒機転が不完全であるために難治性になるという問題がある。

これはある点年長者の opportunistic infection の場合、症状がはつきりしないのと共通している。

1971 年秋、東京で難治性感染症の宿主側要因と題するシンポジウムを司会したが、その中で生理的要因の老化に対するものとして未熟性をとりあげ、医原性条件、病理的条件と対比しながら議論を進めた。病原性の弱い嫌気性菌・真菌・ウイルス、およびいわゆるグラム陰性桿菌など opportunistic infection の増加は宿主側の基底疾患、ことに免疫抑制療法・ステロイド療法の普及と悪性腫瘍など重症疾患の生存期間の延長が関係深いことが多くの方面から裏付けられたのであるが、新生児には抗生物質・免疫抑制療法時代以前から弱毒病原による感染症が多かつたのである。このシンポジウムで私は a-, dys-gamma globulinemia と dysphagocytosis の概念から新生児期の特徴に結びつくものを期待した。

これに関する私の考えは紙数の都合で割愛して、ただ新生児期の位置づけを示す表を掲げるのに止めておく(表 1, 表 2)。詳しくは感染症学雑誌に掲載される私による綜説を参照されたい。

なお 8 年前本学会で私が司会した“抗生剤と γ -globulin” パネルディスカッションはその作用機転は現在でもなお不明の点が多いが、優れた *in vivo* の効果のみがみられたのであつて、抗体の opsonin 効果で説明できる

表 1 免疫不全症候群と新生児期の対比

	細胞免疫	T-cell	近絶アレルギー	移植免疫	プラスマ細胞	免疫グロブリン	自己免疫食肉能	腸管アチミー	真菌	ウイルス	<i>Pn. carinii</i>	化膿菌
細胞免疫不全	Swiss型	欠	欠	欠	欠	欠	○	○	+	+	+	+
	Gitlin型	欠	欠	欠	欠	欠	○	○			+	+
	DiGeorge型	欠	欠	欠	欠	○	○	○	+	+	+	
	Nezelof型	欠	欠	欠	欠	○	○	○	+	+	+	
	Wiscott-Aldrich	欠	欠	欠	欠	○	M	○	+	+	+	+
Ataxia teleangiectasia	欠	欠	欠	欠	○	A, E	○	+	+		+	
抗体産生不全	Hypogammaglobulinemia	○	○	○	○	欠	欠	○				+
	乳児過性低γglobulinemia	○	○	○	○	欠	G, M	○				+
	Dysgammaglobulinemia	○	○	○	○	欠	M	○				+
	IgA 欠乏症	○	○	○	○	欠	A	○				+

欠: 欠除または著減 欠: 減少 ○ 正常

(東京大児科 1972)

表 2 免疫不全症候群と新生児の対比

		細胞 免疫	T-cell	近尾アレ ルギー	移植 免疫	プラス マ細胞	免疫アロ マロン	免疫 数機能	免疫 力機能						
食 菌 能 不 全	Chronic granuloma- tous disease	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Lazy leucocyte synd.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Splenectomy	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Agranulocytosis	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Ca 異常	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Cs 欠乏	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Chemotoxin 障害	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
免疫抑制療法	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
副腎皮質ステロイド	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
抗生物質	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
乳	患	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
新 生 児		(■)	○	(■)	(■)	■	■	○	■	○	■	○	■	○	■

(帝京大小児科 1972)

か否か、その臨床応用が現在でも広く行なわれているだけに、再検討が必要であると考えらる。

最後に薬剤から見た新生児・未熟児の特異性について述べる。長い期間基礎的に研究されることもなく単に乳児に対する用量・用法がそのまま新生児にも適用され、この無策が化学療法剤による医原性疾患のもとともなつた。化学療法剤が吸収され一部代謝産物となり、さらに血清蛋白と結合するものもあつて組織に分布し、腎・肝その他を通じて排泄される、その経路のどこに於いても新生児期の特徴が生れてくるのである。

殊に未熟児で強調される腎・肝機能の未熟性はこれを通じて排泄される抗生物質に大きな影響を与えるわけであるが、加えて水・電解質の代謝は乳児以上に特殊なものがある。

この時期の用法・用量は小児科以外の専門各科においても使用頻度が高いだけに、肝・腎機能不全の小児に対する用量の知識以上に一般に普及、常識化されなければならないものである。また最も発育速度の速い時期であるから、その時期に生ずる副作用が、発育後にこの影響は甚だ大きいのである。

試験管内と同じ抗菌作用を期待して、活性を示す化学療法剤と菌の、病巣に於ける出会いの条件を良くするのが化学療法の本質であるという私の年来の主張に従つて、小児期の化学療法剤の薬用量は細胞外水分量で定めるのが適当と考える。成人量 1g を 17 mg/kg とすると小児各年齢の用量は YOUNG 式による計算値と一致し、また成人値を体表面積比で換算すると AUGSBERGER 式による計算値とはほぼ一致する。いずれも成人細胞外水分内濃度の計算値に比してあまりにも低すぎる。成人と同じにするには乳幼児では 30 mg/kg が必要となり、これは従来臨床経験で定められた小児有効量とよく一致する。しかし新生児・未熟児にこの乳児量をそのまま適用するわけにはゆかない。腎・肝からの排泄が悪く血中に蓄

積して、無用の高濃度となり副作用を生じて来るからである。その副作用のうち新生児期に特徴的なものだけを例示すると新生児に少ないものはペニシリンの重症アナフィラキシー様反応、アミノグリコシッド系の第 8 脳神経障害であり、逆に新生児期だけにあるものは TC による乳歯変色、脳圧亢進、CP による Gray syndrome, sulfa 剤の核黄疸、メトヘモグロビン血症などである。ノボビオンによる高ビリルビン血症も問題とならう。

このように新生児・未熟児に対する抗生物質使用は特殊なものなので、昭和 38 年母子化学療法研究会が組織された。これは抗生剤の乳児・新生児・未熟児・胎児・妊婦に対する使用の可否を定め、可とすれば用法・用量についての勧告を行なうのが目的である。このために会員による共同研究を行なつて毎年定期的に会合を行ない、本学会に発表を行なつて来た。

新生児期の pharmacokinetics の研究が進まなかつた理由の 1 つは血中濃度の測定法の方法論が確立されていなかつたこともあるが、私が 1959 年 California 大学から発表したいわゆる FUJII-GROSSMAN 微量定量法の完成が 1 つの転機となつたといえる。この 0.008 ml の血清で行なう定量法と 0.1 ml による disc 法の merit, demerit を比較検討し、また AB-PC・MPI-PC など合剤の分離定量を可能とした TLC 法をいずれも 1969 年の国際化学療法会議に発表した。それらにより新生児期の pharmacokinetics の研究が進められるようになったと考える。母子化学療法研究会では今まで新生児・未熟児に使用される可能性の高い抗生物質については大部分の検討を終つた(日医ニュース 215 号, 1970)。

CP は新生児・未熟児に使用しないように勧めているが止むを得ず使用する時の量を示した。KM は私共の成績がそのまま採用されている。米国では新生児感染症の first choice となつているが、彼等の 15 mg/kg/日より日本のほうが 20 mg/kg/日とやや多くなつている。AB-

PC, MCI-PC, MPI-PC など細菌壁合成阻害剤はこの時期の小児にとって比較的安全的な物質である。CER・CETも優れており私達の勧告量では腎障害の心配はない。緑膿菌・変形菌に対し、また第1選択物質が無効の際の交代薬剤として勧められる GM は副作用発生に注意が必要である。緑膿菌感染に対する CB-PC についての勧告は本総会で発表されよう。このほか新生児に対する抗生剤の静注法・点滴静注法に関する勧告も行なっている。

このような共同作業は他の国にも例がなく、また単独ではなかなか出来ることではない。小児科医・産科医・小児外科医の共同研究の1つのモデルとして役立ついると考える。

起炎菌の特徴ある分布、全身撒布の傾向ならびに感染症の重症化傾向、また経過の早いことから言つてこの時期に選択使用する抗生剤はいくつかの条件を満足させなければならないが、それをすべて満すものは少ない。そのうえ治療だけでなく予防効果も期待するとすればそれは考えうる最も強力なものでなければならない。

未熟児・新生児の一般感染症には CP 以外のもの、KM+PC, MCI-PC or MPI-PC+AB-PC, CER・CET・CEZ などが適している。いずれにしる抗生剤を新生児に用いることを、いつたん決意したからには、このような物質を撰択使用すべきであり、決して気休めの投与をしてはならないのである。

最後に第6回国際化学療法会議での Symposium で SUTHERLAND が提起した血清 albumin 結合の競合による遊離ビリルビンが新生児・未熟児では核黄疸に導く問題について教室の岡田が行なつた研究成績の一部を紹介する(岡田, 日小誌掲載予定)。この現象は sulfa 剤でよく知られているが AB-PC, DMP-PC でもおこすとされた。未熟児の生理的黄疸例に AB-PC を投与すると

直ちに一過性の軽度のビリルビン増加がみられる。20例の新生児黄疸例について採血し、アルブミン、ビリルビン量また WATERS による Hydroxybenzeneazobenzonic acid を使用したアルブミン結合予備能 (RABC) の測定を行なうと RABC 75 以上の例はビリルビン15~20 mg/dl, アルブミン 4.0~2.0 g/dl の間に分布しており、ビリルビン値の高い例では RABC が低い傾向にある。次に薬剤添加によるビリルビン解離状況を ODELL に従がい 460 m μ での吸光度低下率で観察し RABC と比較すると, Sodium Solicylate を加えると著明な RABC の低下とビリルビンの解離が見られるが AB-PC では軽度であり、さらに MPI-PC, DMP-PC Flucloxacillin の順で極めて僅かしか変化が見られない。

薬剤添加量を増加するとサリチル酸塩では2倍10倍の増加でビリルビン遊離量も増加するが、PC 類では添加量をますと、ビリルビン解離は起り難くなる。薬剤の一定量分子がアルブミンと結合することでアルブミンの立体構造が変化してそれ以上の結合が不可能となることが原因と考えられる。いわゆる蛋白結合率と平行しないことは結合の場所の問題であり今後の解明を要する点が多いが、AB-PC が合成 PC 中最もビリルビン解離が大きいとはいえ、臨床的に心配があるほど影響があるとは考えられず新生児に使用してよいと思われる。ただ全く無影響ではないから勧告以上の大量使用を行なわぬこと、重症黄疸例への継続使用はひかえるべきであろう。

以上、新生児・未熟児感染症の特徴と化学療法の特異性を述べたが、なお不明の点が多い。しかし、この時期の感染症を天が与えた experiments of nature の1つとして改めて見直し解決に進むことが一般難治感染症解決の基点になると、私達は考え研究を続けている次第である。

[第 20 回日本化学療法学会総会 パネルディスカッション]

化学療法の進歩

司会 塩田 憲三

大阪市立大学第一内科

司会のことば

このパネルディスカッションは学会創立 20 周年記念として、化学療法の将来を展望し夢を描こうという意図にそつて企画されたもので、梅沢浜夫教授の記念特別講演の内容とも密接に関連して、両者を併せて化学療法領域での重要なトピックスの多くについての夢と希望がのべられることになり、聴衆に多大の示唆を与えるようなものになることを期待している。

第 1 席の京都薬大微生物教室の中沢昭三教授は、従来生化学的研究から、PC 系、Cephalosporin 系は細菌細胞壁に作用し、Colistin, Polymyxin は膜阻害を、CP, TC, Macrolide は蛋白合成阻害、RFP は RNA 合成阻害などとその作用機序について説かれている面を、電顕的に、形態的に証明し、さらに耐性菌の態度についても触れる。また位相差顕微鏡に設置した 35 mm 撮影機で、殺菌作用の動的なしくみ、ならびに生体側の防衛機構との協力作用を撮影したものを供覧していただける筈である。

第 2 席の東京大学薬学部の花野学教授は、薬剤の吸収、排泄、体内での代謝ならびにその薬効に及ぼす影響などの薬力学の面からの教授の研究を基礎に、化学療法剤における加工の面が、その体内濃度とのもその持続性や蛋白結合などに及ぼす影響、また、薬剤の特性からみた投与計画、さらには、薬学的見地からみて化学療法剤がよりよく効くためにはどのようにすべきかなどの点について述べられる。

第 3 席の群馬大学微生物学教室三橋進教授は、抗生物質の耐性の諸問題に関し、まずこれまでの広範囲な疫学的調査結果にもとづいて、耐性菌の出現状況、感染症に出現する菌の種類の変化をのべる。ついで、これら耐性菌の示す遺伝学的性状、とくにエピゾーム、プラスミドの問題と、その耐性における重要性、その由来などについて考察を加え、最後に、耐性菌に対する対策として、今後の薬剤スクリーニングの方向、耐性機構の解明から既知薬剤の化学的修飾の実例を報告し、併せて細菌遺伝学的立場からの対策に触れられる。この辺りは梅沢教授の講演と相通ずる面があるものと考えられる。

第 4 席の抗生物質の臨床的評価に関する諸問題については、過去の本学会或いは地方会で種々検討され、また

当教室でも発表した研究結果などをないまぜて、*in vitro* と *in vivo* での抗生物質の薬効の discrepancy から、metabolite の影響をも含めて、また血中濃度との関係についても考察し臨床的に有用な抗生物質の理想像およびその臨床評価のあり方についてのべたいと考えている。

第 5 席の化学療法剤の副作用とその対策について、関西医大内科の大久保晃教授と岡本緩子講師は、抗生物質の副作用としては胃腸障害その他の薬剤の 1 次的副作用の外アレルギー反応としての副作用があるが、同氏らが従来より研究を重ねて来られた血液学的なアレルギー性副作用を中心に、その全般と対策について述べられる。

1) 抗生物質と細菌学

中沢 昭三

京都薬科大学微生物

未 着

2) 抗生物質の Pharmacokinetics

花 野 学

東京大学薬学部製剤学

未 着

3) 抗生物質耐性の諸問題

三 橋 進

群馬大学微生物

抗生物質の医学への導入、畜産界での利用は医療の大きい進歩をもたらした。しかしその反面、予想したとはいえ、思いがけないほどのスピードで多剤耐性菌が出現し、広く病巣に、家畜の腸管に広がっている事実は、抗生剤の将来からみても、医療の上でも無視できない大きい問題となりつつある。

先ず抗生剤の使用にはじまつて病巣から分離される菌の変化を次の点から論じ、最後にこれに対する今後の対策を述べてみたい。

筆者は過去 10 年以上にわたつてすぐれた臨床家の分離した細菌の分与をうけ、その細菌学的、細菌遺伝学的研究を進めてきた。それによつて得られた結果は次のようにまとめることができる。

(1) 病巣細菌の種類の変化(選手交替)

医学的環境の整備, 防疫態勢の確立, 予防接種法の施行などでヒトの病巣から得られる細菌の種類に変化が生じてきた。法定伝染病の減少などと共にかつて多くの注目を集めた細菌のあるものはその主役の座からおり、代つて現在みられるような細菌が登場してきた。その原因は上記の種々の理由に加えて、多量の抗生剤の使用が惹きおこしものと考えられる。このような菌にとつての悪い環境に耐えて生残する原因を菌側に求めると、菌のもつ定着性, 病原性, 感染性, 外部環境(光, 熱, 消毒剤, 乾燥等)に対する抵抗性に加えて、薬剤耐性獲得のたくみさがあげられる。要するに今みられる病巣内における菌の選手交代は、生物のもつ1つの宿命的姿で、ダーウインのいう「適者生存」という進化の法則に適つた細菌の示す“evolutional change”である。

(2) 細菌の薬剤耐性

細菌の薬剤耐性をみると、

(a) 研究室内で人工的につくつた耐性の姿と、病巣由来の耐性とは、遺伝学的にも耐性の生化学的機構においても著しい差がみられる。今後この方面の研究をする人にとつて注意すべき問題である。

(b) 耐性になり易い菌と、なりにくい菌がある。したがつて後者の菌は“適者生存”の法則から脱落してゆく。

(c) 耐性の生化学的機構は、各薬剤において、共通

的で、地域的にも普遍的である。例えば、PC, CE系の薬剤に対し、 β -lactamaseが耐性の主因であり、CPに対しCPのacetyltransferaseがその耐性の主因で、世界各地で得られる耐性菌にはほぼ共通の姿である。このことは次の対策の点で大きい手がかりを吾々に与えるものである。

(d) 誘導耐性が多く発見される。例えばPCase, CATase, マクロライド耐性などには広く誘導耐性が見られ、菌は薬剤に触れるとその耐性が著しく上昇する。細菌の生理学上、薬剤に対する防衛の点から注目すべき課題である。

(e) 耐性菌には広汎に、細胞質遺伝体(エピゾーム, プラスミド)が発見される。すなわち菌は寄生的に存在する遺伝体によつて多剤耐性を与えられ、この遺伝体の伝播はまた多剤耐性の“epidemic spread”の原因をなしている。エピゾーム, プラスミドが病巣由来の耐性菌に多いことは、吾々にこれらの遺伝体に対する防禦の研究の必要性を示すものである。

(3) 耐性菌の出現

耐性菌の出現には次の4つが考えられる。

(a) 自然耐性菌の存在と、薬剤による選択

(b) 感性菌から耐性への変異

(c) 耐性遺伝子のプラスミドへのとりこみ

(d) 耐性遺伝子のエピゾームへのとりこみ

その遺伝学的詳細については別の機会に述べたい。

表1 アミノ配糖体抗生物質の不活化機構

Drug	Microorganism	Mechanism of inactivation	Reference
Streptomycin	<i>E. coli</i> R ⁺	Adenylation Phosphorylation	UMEZAWA <i>et al.</i> (1968 a) YAMADA <i>et al.</i> (1968) OZANNE <i>et al.</i> (1969)
	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	Phosphorylation Adenylation	DOI <i>et al.</i> (1968) KOBAYASHI <i>et al.</i> (1971 a, b, c) KAWABE <i>et al.</i> (1971 b)
Kanamycin	<i>E. coli</i> R ⁺	Acetylation (A and B) Phosphorylation (A, B and C)	UMEZAWA <i>et al.</i> (1967 a) UMEZAWA <i>et al.</i> (1967 b)
	<i>P. aeruginosa</i>	Phosphorylation	UMEZAWA <i>et al.</i> (1968 b) DOI <i>et al.</i> (1968 a)
	<i>S. aureus</i>	Phosphorylation	KOBAYASHI <i>et al.</i> (1971 a) DOI <i>et al.</i> (1968 b)
Lividomycin	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> R ⁺	Phosphorylation Phosphorylation	KOBAYASHI <i>et al.</i> (1971 a, 1971 d) YAMAGUCHI <i>et al.</i> (1971)
	Gentamicin C components	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> R ⁺	Acetylation (C ₁ , C _{1a} and C ₂) Acetylation (C _{1a} and C ₂)
<i>K. pneumoniae</i>		Adenylation (C ₁ , C _{1a} and C ₂)	KOBAYASHI <i>et al.</i> (1971 e)
<i>E. coli</i> R ⁺		Adenylation (C ₁ , C _{1a} and C ₂)	KOBAYASHI <i>et al.</i> (1971)
Sisomicin		<i>P. aeruginosa</i>	Acetylation
Nebramycin factor	<i>E. coli</i> R ⁺	Acetylation	BENVENISTE and DAVIS (1971)

(4) 耐性菌の伝播

(a) 耐性菌の薬剤による選択とその菌自体による新たな感染

(b) 耐性のファージによる導入。この現象はブドウ球菌に広くみられること。これがブドウ球菌多剤耐性の原因であることを筆者は提唱している。

(c) エピゾームによる伝播。R因子分布の状況をみればよくうなづけることである。

薬剤耐性菌に対する対策

薬剤耐性菌の研究は、まず臨床家による耐性菌の分離からその研究がスタートされる。従がつて、今後の重要な課題である耐性菌対策のためには、すぐれた臨床家による菌の分離と、基礎研究者への分与を今後とも切望するものである。このようにして集められた菌の疫学、遺伝学、耐性機構の生化学的研究を土台にして今後の対策が産み出される。

(a) 薬剤のスクリーニングに際し新物質の評価の第1歩は病巣由来の耐性菌によらなければならない。*In vitro* で得られた耐性菌は使用しても意味がない。

(b) 表1にアミノ配糖体不活化の機構で、その研究者を参考に示した。梅沢浜夫研究室と、筆者の研究室がその主役を演じている。このように梅沢先生をリーダーとする吾が国のアミノ配糖体の研究は、その不活化機構の解明からDKBを産み出すに至つた。

(c) 誘導耐性菌の多いことから非誘導剤の研究、誘導の阻害の研究は1つの課題となり得る。CPの種々の製剤の中にCP耐性を誘導しないものがあり、従がつてCP耐性に効くものもみられる。

(d) 薬剤不活化酵素に抵抗する薬剤の研究

(1) DKBの研究にみられたように不活化される部位を化学的に修飾し、これまでの薬剤をいつそうすぐれたものに改変する研究

(2) 不活化酵素に抵抗する薬剤の開発。これはペニシリンの研究にすぐれた例が発見される。また不活化酵素の阻害剤も1つの研究方向といえる。

CP近似物質でCP不活化酵素の強い阻害作用を示すものが発見されている。

(e) KM-aとKM-b。ここではその化学構造上2'-OHと2'-NH₂の差だけである。しかしKMリン酸化酵素に対する抵抗性はKM-aがKM-bの数十倍高い。トブラマイシンはKM-bの3'-deoxy体であつて、GM不活化酵素に抵抗を示す。これらの事実は、化学的修飾をたんに不活化される部位にだけ限ることなく、酵素反応の分子モデルの研究から、既知薬剤の改良的修飾の可能性を示している。

(f) スクリーニング研究において新薬の発見はまず

まず困難さを増している。微生物は複雑な物質を多様に生産している。今後は“minor component”を如何にひろいあげるかが大きい課題で、前記のトブラマイシンはネブラマイシンのfactor 6、つまり、いくつかのコンポネントの1つであることを示している。

(g) エピゾーム、プラスミドを持つ菌に対し選択的に有効な薬剤のスクリーニング。吾々は梅沢浜夫先生に提案しこの研究をスタートし、いくつかの物を見つけた。既知物質としてはマカルボマイシンで、エピゾームをもつ菌がマカルボマイシンによつて選択的に殺菌されることを知つた。この方面の研究に1つの可能性を示すものである。

参 考 文 献

- 1) Transmissible drug resistance factor R: 東大出版会
- 2) ブドウ球菌の耐性の遺伝: 第2回国際ブドウ球菌研究シンポジウム, ワルシャワ, 1971.
- 4) 抗生物質の臨床評価にかんする諸問題

塩田 憲三・三木 文雄

大阪市大第一内科

抗生剤の臨床評価にかんして最も重要な点は実際にヒトの感染症に投与した場合、どの程度の治療効果を示すかという点と、副作用の有無の2点である。このうち、抗生剤を投与した場合の治療成績を基にして、投与した抗生剤を如何に評価すべきかの点について述べる。

感染症の経過をなるべく客観的に表現し、正しく効果判定を行なおうとの意図の下に、本学会および日本伝染病学会に於いて、幾度か感染症の経過判定基準、臨床効果判定基準の検討が繰返され、感染症の病型、重症度の判定、化学療法施行時の病状の動きを客観的に把握し得るようになったことは、化学療法の大きな進歩といえる。個々の疾患に対する判定基準にある程度の共通性もたらされ、少なくとも化学療法剤の評価を行なう必要がある場合のように、効果判定を厳格、かつ客観的に行なう必要がある場合には、出来る限り統一した基準で判定することが望ましい。

しかし、このように臨床症状の動きを客観的に把握し、その症例に対する抗生剤の臨床効果の判定を正しく行ない得たとしても、抗生剤の臨床評価という点になると、さらに得られた臨床効果をどのように判断するかの問題が横たわつている。

これまでに本学会新薬シンポジウムでとりあげられたいくつかの抗生剤の疾患別臨床効果をもても、急性気管支炎、急性膀胱炎のような自然治癒傾向の強い疾患では、

大部分の薬剤が有効率 80% 以上の成績を示し、いつぼ慢性複雑性尿路感染症、気管支拡張症の感染のような疾患では、有効率が低く、かつ著効例はほとんど存在しないことが、薬剤の種類に関係なく認められる事実である。このような特殊な疾患を除外しても、一般的に抗菌スペクトラムの狭い薬剤より広い薬剤のほうが、起炎菌決定の不確実性をカバーすることとも関連して高い有効率を示し、また比較的軽症例に投与されることが多いためもあつてか、経口剤のほうが注射剤より高い有効率を示すことが多い。

ここで抗菌性物質の感染症に対する治療効果に関連を有する諸因子を列挙すると下記のとおりである。

[A] 病原体側因子

- a) 原因菌決定の有無とその確実性
- b) 原因菌の薬剤感受性
- c) 原因菌の種類

[B] 宿主側因子

- a) 対象疾患の特性
- i) 自然治癒傾向の有無
- ii) 非可逆的病理的变化を残すもの、または非可逆

的病理的变化の基盤の上に成立するもの

- b) 疾患の軽重
- c) 患者の年齢、性、その他の身体条件
- d) 合併症

[C] 薬剤側因子

- a) 抗菌力の強弱
- b) 抗菌性を有した薬剤の病巣移行性
- c) 薬剤投与時期
- d) 投与量、投与方法
- e) 薬剤投与期間
- f) 併用薬剤の有無

以上の多くの因子により抗生剤の効果は多少とも影響を受けるので、個々の症例に対して抗生剤を投与した場合の効果判定が、如何に確実にしない得たとしても、その薬剤の客観的な評価という立場に於いては、上記の諸因子を除外して実施することは不可能である。

すなわち、薬剤の評価を目的として、抗菌性物質の効果判定を行なう場合は、患者の治療を目的として、患者の病状経過を客観的に把握することのための治療経過判定とは別個に考え、病原体、宿主、薬剤3者の条件ならびに効果判定の時期について、より多くの注意を払う必要がある。

化学療法の進歩により、比較的単純な感染症の治療には大きな困難を感じなくなつた現在、基礎疾患あるいは合併症の存在する感染症が比率の上から増加し、しかもそのような場合、強い抗菌力を示す抗生剤の少ないグラ

ム陰性桿菌感染症が多数を占める現状に於いて、このようないわゆる難治感染症に対する抗生剤の効果判定がきわめて重要な課題である。また、このような基礎疾患を有するグラム陰性桿菌感染症に対してもすぐれた効果を示す抗菌性物質の開発を望むとともに、臨床面に於いても、これら難治感染症の治療にいつそうの努力を払うべきである。

5) 化学療法剤の副作用

大久保 滉・岡本 緩子

関西医科大学第一内科

抗生物質は病原体の細胞壁あるいは膜、蛋白合成などを障害して、その効果を發揮するが、それと同時にヒトの細胞にも、ある程度働いて副作用をもたらすことは、むしろ当然とも言える。

その副作用にはアレルギー、過敏症あるいは中毒など、直接薬剤によつておこるものと、交代菌症とか菌体内毒素によるショックのように間接的なものがあるが、今回は直接的な副作用だけについて述べる。

その薬物副作用を発生機序からみると、充分中毒を起し得る量があたえられた時は問題はないが、ふつうでは中毒をおこさない量で、體質的に中毒性に作用することもあり、アレルギー機序によつておこることもあつて、そのいずれとも決めがたい症例をしばしば経験する。

私共は薬物過敏症につき全国の大病院にアンケート調査をおこなつた 1967~1970 年の成績によると、原因薬剤として解熱鎮痛剤について多いのが抗生剤で 28% をしめており、症候別でみると、抗生剤には血液、肝障害、発熱およびショックが比較的多いのが注目される。

これら症候のそれぞれをおこしやすい抗生剤を挙げると、ショックは PC, SM, CP および Cephalosporin C に、血液障害は CP, AB-PC に、肝障害は EM, OM, TC, SM, CP に多く、腎障害および神経障害は Aminoglycoside に多くみとめられる。

つぎに 1 つ 1 つの症候について述べる。

ショックは抗生剤によるものが多いが、そのうちでも PC-G にもつと多く、セファロスポリン C や CP でも多くみられ、しかも AB-PC など合成の PC では内服でもおこっている例が注目される。

症例は腎盂腎炎に CER を筋注して、2 回にわたりショック症状をおこしたものであるが、さかのぼつて病歴を調査してみると 3 カ月前にも CER の筋注をうけており、CER 投与をつづけるうち、いつたん下つた熱が再び上昇し、皮膚の痒痒感をきたし、この時点では CER による副作用であることを認めないまま中止されてい

る。分らずに試験投与を行なったようなもので、幸い回復したが冷汗をおぼえた例であり、はじめに軽い症状であつても、次にはショックのような重篤な症状を呈するという実例である。

肝障害は、1968年の真下教授の集計では EM-estolate および Triacetyl-OM によるものが多いが、1971年の私共の集計では、それらによるものが比較的少ないのは、その使用が減つたことによるのであろう。SM, CP によるものはどちらにも比較的多くみとめられる。

腎障害と抗生物質との関係については上田教授は抗生剤のヒトにおける腎毒性をつぎのように表現している。すなわち、Bacitracin, Amphotericin B, Polymyxin B, Kasugamycin, Neomycin に強く、ついで Viomycin ならびに Colistin にみられ、その他の Aminoglycoside, CER, TC にも若干の腎毒性が認められ、とくにはじめから腎障害のある人に投与するばあい注意を要する。また最近 Aminoglycoside と Dextran あるいは Argimate など、Plasma expander との併用時に腎障害が多いことが知られ、臨床医はとくに注意すべきことである。

皮膚症状は、ほとんどすべての薬剤についてもつとも多い症害であるが、抗生剤でも同様で、発疹の形はきわめて多い。また KM, SM など Aminoglycoside 系は神経、とくに第Ⅷ脳神経に障害をおこすことは周知のとおりである。

薬物による血液ないし骨髄の障害は薬物そのものの毒性によるものと、本来は普通の薬用量では障害をおこさないが特定の人にだけこれをおこす、いわゆる過敏症あるいはアレルギーを考えられるものがあり、いずれについても體質的に過反応性または潜在性造血器障害が関与することも当然考えられる。

私共がこれまで数回に亘つて集計した顆粒球減少症の原因薬剤別、年次別推移では、周知の CP の例がかなりみられるが、最近の傾向として AB-PC, Cephalosporin 系のものがかなりみられている。また血液障害の型別では抗生剤のうち CP は汎血球減少型が比較的多く、TC およびその他の抗生剤では顆粒球減少単独のものが多い。CP の血液障害は、メツセンジャー RNA の Ribosome への結合を妨げる作用によるという中毒説もあるが、ショック、薬疹もかなりあり、アレルギー機序をも考えるべきでないかと思う。

以上のように抗生剤においても他の薬剤と同様、諸種の副作用が現われることは事実で、少しでも副作用を軽減するように努めることは医師の使命である。医師ならびに医療関係者は薬剤の副作用についての知識を集積しておくことが第1に必要である。すなわち薬剤の副作用は、いつでも起り得るものであるということ、どの薬剤

にはどういう副作用がおこりやすいかという知識を常に備えて患者にあたる注意が必要である。

薬剤によつて発症までの投与期間が異なる傾向があり、心得ておくに副作用の早期発見に役立つ。

薬剤の乱用をしないことは当然で、的をしぼつて適量を適切に使うべきである。

既往歴に注意し、とくに薬物に対する異常反応の既往について詳細に問診することが大切である。われわれの集計で約 1/3 に既往歴がみとめられる。

肝、腎、血液障害時の薬剤使用は、その体内貯溜、あるいは臓器障害の増強なども考え、その種類、量および投与期間を考慮する必要がある。

薬剤使用中の経過観察を充分行ない、副作用の早期発見のための検査を繰返し早期治療に備えるべきである。

また薬剤過敏症の患者には、それが素質によつて起つたものであることをよく説明し、薬剤名の判明したときは、それを患者に教え、再度の使用を禁ずべきで、事実これを母親が他の医師に伝えなかつたために、かかりつけでない救急医のところまで子供が死亡した例がある。

誤飲による薬物障害もおそろかにすべきでなく、とくに子供の誤飲に注意すべきである。

将来の展望というか、夢につき追加して見る。

1) 現在 PC や Cephalosporin などの過敏症を予知するために皮内反応がおこなわれているが 100% 陽性に出るものでない。それがどの薬剤によつておこつたものかを知るのに諸種な検査法が考案されており、われわれも白血球凝集反応、白血球溶解反応および Cytotoxicity Test などを行ない、ある程度の成績を得ているが、臨床医がごく簡単におこなうことは不可能である。しかも 100% 確実なものはない。これは過敏症の機序には種々異なるものがあることによるとと思われるが、薬物アレルギーの簡便正確な予測テストおよび原因薬剤判定法ができればと考える。

2) 抗生剤の代謝過程の研究がもつとすすめば少なくとも一部の副作用の解明、したがつて、その予防に役立つであろう。

また薬物過敏症の素質の問題も重要である。

同一人で 2 剤以上に過敏な例がみられることがあり、SM と KM という類似の薬剤に過敏反応をおこすのは、あるいは化学構造の類似による交叉反応としても理解できるが、その他の例のように化学的にほとんど無縁の 2 剤に反応していることは素質の解明が必要と考える。

3) 化学構造を変えることによつて臓器障害の少ないものが得られる可能性は充分あり得ると考える。

たとえば EM-estolate では肝障害が多いが、もとの EM Base ではこれがみられないなどがそれであろう。