

〔第 20 回日本化学療法学会総会 シンポジウム 1〕

抗生剤の体内濃度測定の問題点とその意義

—とくに臓器内濃度について—

司 会 真 下 啓 明

北海道大学第二内科

本シンポジウムは第 19 回日本化学療法学会総会におけるシンポジウム「抗生剤の体内濃度測定の問題点—とくに血中濃度について」の続きともいべきものである。

スルフォナムド剤の出現以来、化学療法剤が病原体に対して直接作用を発揮するものであることから、化学療法剤の生体内における動態について深い関心が抱かれ、薬剤感受性試験と共に血中濃度の測定が薬効の期待の上で必須の条件と考えられて来た。本学会においても従来から繰り返し、これらの問題について討議されて来たがなお問題なしとしない。

たとえば試験管内で求められる MIC についても測定条件などの問題以外に、臨床効果との関連を求める立場から考えると、*in vitro* での抗菌力は一定濃度下における結果であり、生体内ではこのような状況ではなく、吸収、体内分布、排泄等の諸条件の規制下にあり、一定時間、一定濃度を保つた条件とは全く異なる。血中濃度測定にしても薬理学的意義は別として、臨床の立場からは抗菌活性の強さを求めて、それが薬効を保証するか否かという立場から測定するのが本質であろう。

ところで薬効を左右するのは病原体の所在部位炎症巣における活性薬剤濃度である。炎症の病態、Stage] 如何によるが炎症巣濃度が血中濃度から類推することが可能であつて初めて血中濃度測定の臨床上の意義が認められることになる。

いつば近年多数の構造の異なる抗生剤が臨床に用いられるにつれて、各剤毎の生体内動態に差があり、いわゆる臓器親和性ないし集中性が注目された。すなわち、同一血中濃度でも臓器における濃度に差があることに気付かれ、この性質と薬効との関連も検討され出した。もちろん臓器内濃度とその臓器における炎症巣濃度とは区別して検討するべきで、今後の課題の 1 つである。

本シンポジウムにおいて司会者は各演者に予め 2 つの設問を行なつた。すなわち、次の 2 点である。

(1) 臓器内濃度とは何を測定しているのか。

(2) 臓器内濃度が高いということは当該臓器における炎症に有利な条件になるか。

前者は主として測定法の問題であるが、ことに実質臓

器である肝、腎などでは構成として血管系、組織構築成分、排泄系から成立つが、どの部分の濃度を測定しているか、また抽出操作、回収率等の吟味である。後者は何等かの方法で得た臓器内濃度は治療上有意の役割を持つか、換言すれば臓器で抗生剤濃度が高いことはその場での炎症に有利に作用しているかという問題である。なお、なぜ臓器親和性を生ずるかは今回は除外したが、やはり今後の課題の 1 つである。

この立場で肺、肝、腎につき深谷（東大医科研内科）、国井（東大第一内科）、山作（新潟大第二内科）の諸氏についてお願いし、なおそれぞれ松本（東北大第一内科）、加藤（北大第二内科）、嶋田（慈恵医大内科）の諸氏に発言を予定していただいた。当然その他各科臨床の立場で、それぞれの臓器に対する検討が必要であるが、今回は割愛した。

臓器内濃度の問題は抗生剤の薬効を考える上で吟味されるべき問題の 1 つであるが、さらに炎症巣濃度との関連、代謝との関連などと共に今後の課題の基調となるべきものとする。

1) 肺

深 谷 一 太

東大医科研内科

従来の成績から測定法を問わないでピーク値について肺濃度の血中濃度に対する比率を比較すると、各抗生剤について一定の傾向はみられるが、個々の値にはかなりのバラツキが示され、動物種の影響も無視しえないことが知られる。測定法は専ら生物学的に行なわれ、臨床的意義付けが行なわれているが、平行して放射活性をみると、生物学的測定値を上廻つた。また化学的測定値を得る場合も同様に生物学的測定値を上廻つた。また臓器処理法の相違により測定値に変動をもたらすことが報告されている。また従来肺ホモジネートと既知濃度抗生物質溶液の混和後の遠沈上清濃度測定により、計算値を回収しえず、各抗生剤により種々な低下を示すことが知られている。このような現況の認識の下に以下の検討を試みた。

肺ホモジネートによる力価減少率の検索を行なう際、経鼻感染を前以て起させた動物の肺を用いると、正常な肺を用いたときに比して亢進を示すもの、減弱を示すものと種々であつた。

肺ホモジネートからの抗生剤抽出法の相違について検討したところ、SF-837 ではアセトン、クロロホルム、メタノールなどの有機溶媒を用いると、緩衝液使用時より2倍以上の濃度を検出した。DOTCではこれらの使用による差を認めなかつた。PL-B では硫酸酸性下に有機溶媒による抽出を行なうことにより大量を回収した。

肺ホモジネートを煮沸除蛋白したときの影響はあまり明瞭でなかつた。いつたん測定後氷結保存し、脱凍再遠沈した上清を測定すると値の上昇をみるものがあつた。また常法にて測定後沈渣を生理食塩水で洗滌した遠沈上清を測定すると20%程度を回収した。

肺ホモジネート検体の含血量を血色素量でみると0.8~0.9g/dl, ザーリ5%であつた。

抗生剤投与量を次第に増量したときには肺濃度値に頭打ちの傾向があるようであるが、肺濃度対血中濃度比は増大し、肺の捕捉上の予備能力が大きいことを認めた。

肺の肉眼的充血の強いものは正常色のものより濃度がやや高く、対血中濃度比が大であつた。動物の屠殺法の相違の影響を検討したが著しい差はみとめられなかつた。肺の部位別にて濃度差を生ずるかどうかを検討したが、最高と最低値で約2倍の開きを示した。

肺に感染を起させて健康肺における成績と比較した実験は、インフルエンザウイルス感染マウスにKM筋注を行なつたときの成績、緑膿菌経鼻感染マウスにDOTC経口投与を行なつたときの成績があり、ともに処置肺において抗生剤濃度が高いことを認めている。今回はマウスの緑膿菌経鼻感染の治療を抗生剤の筋注と経鼻投与の両者で行ない、50%治療量を算出しておき、この量をそれぞれ投与したときの肺・血中濃度の推移を観察した。GMおよびLVMを用いたときの成績では、肺濃度のピーク値は両者はほぼ匹敵したのに対し、血中濃度値には大きな開きを示した。肺濃度が動物治療成績と比較的平行するような成績であつた。しかしCB-PCを用い、50%治療量の10分の1量ずつを用いて同様の実験を行なつたところでは前2者のような成績を取めることはできなかつた。

マウスの黄色ブドウ球菌経鼻感染後、4種の抗生剤治療群を作製し、肺・血中濃後、肺菌数の比較を行なつた。肺菌数の減少は、肺濃度の使用菌MIC値に対する比と比較的よく関連を示し、血中濃度のMICに対する比との関連は乏しかつた。さらに種々の組合わせにより検討することが必要であらう。

追加発言 肺内抗生物質濃度測定の意義

松本 慶蔵

東北大学第一内科

抗生物質臓器内濃度測定の意義は、該臓器に感染病巣が発生した場合に、そこに集中するであろうとの仮説の上に立つている。従がつて感染病巣中の抗生物質濃度を正常部分と比較することによつてその問題を解析しようと試みた。

しかも起炎病原によりその炎症像が異なり、同一病原でも炎症相の異なる時期のあることを考慮し、マウスインフルエンザウイルス肺炎（インフルエンザウイルスA2マウス適応株噴霧感染）と家兎細菌肺炎（肺炎球菌、インフルエンザ菌、大腸菌）を作製し、マウス肺炎では5, 8, 11日の3時期で肺炎重量 consolidation score number でみて相の異なることを確認し、家兎3種肺炎がそれぞれ重量で異なり菌再分離の点、菌血症の上で異なることも確認し、各々の薬剤を100mg/kgになるよう経口投与し、血清中、炎症肺、正常肺とでの臓器内抗生物質濃度を経口2時間後に測定した。

その結果、次の結果を得た。

(OM濃度は *Sarcina lutea* で、TC、AB-PCは *B. subtilis* を用いた薄層カブツ法で測定した。)

1) OMの濃度はマウス肺炎でも家兎細菌性肺炎でも絶対濃度として最も高く、正常肺でも炎症肺でも同様であつた。

2) 血清中濃度と肺濃度の比はTCとAB-PCで正常部と炎症部ではほぼ一致し、AB-PCで特にその一致性が高かつた。

3) OMでインフルエンザ菌性家兎肺炎1日後の場合、炎症部で正常部に比較し著明高値を示した他、AB-PC、TCよりもふれは大きいもののその平均は正常部と炎症部ではほぼ等しかつた。

4) 従がつて正常臓器内濃度測定は肺に関する限り、炎症巣内濃度を反映するものと考えられる。

2) 肝

国井 乙彦

東京大学第一内科

化学療法剤の臨床効果を予測するために、病巣内薬剤濃度を知る必要があるが、実際にはその測定はほとんど不可能なので、体液内濃度や動物の臓器内濃度を測定して、病巣内濃度を推測しているのが現状である。肝内濃度の測定およびその意義づけに際して問題となるいくつかの点について検討した。動物はすべてウイスター系健康雄のラットを使用した。

1) 肝内血液量と胆汁量。従来の肝内濃度は動物を放血屠殺後、剔出肝を磷酸バッファーでホモジェナイズし、その遠心上清について測定しているが、その中に含まれている血液量および胆汁量の測定を試みた。a) 肝内血液量。測定方法としてシアンメトヘモグロビン法を用い、血液および溶血のために蒸留水で5倍にした肝エマルジョンの10万g1時間遠心上清について、ヘモグロビン濃度を測定し、その値から肝内血液量を換算した。その成績は、脱血群8例の平均値6.6ml/100g(肝)、脱血をしない6例平均6.4ml/100gであった。肝剔出の際大血管を切断するために、脱血の有無による差がなかったものと考えられる。b) 肝内胆汁量。BSPを5mg/100g(体重)静注後15~30分後に検体を採取し、総胆管胆汁、血漿、肝エマルジョン10万g超遠心上清の3者につき、BSP濃度を測定し、その値から大よその肝内胆汁量を計算した。5例平均値は3.8ml/100g(肝)であった。

2) 抗生物質の肝内濃度測定値に影響をおよぼす若干の因子(*in vitro*)。a) 肝エマルジョンに添加した抗生物質の回収率をみると、KM, AKM, JM, SF-837, CPなどでは低く、AB-PC, CEZおよび合成抗菌剤TPなどでは低下を認めない。b) MDI-PC, KM, JMなどの回収率低下群では薬剤添加濃度の減少とともに回収率は低下するが、回収率のもととも低下しないMPI-PCでは、添加濃度による影響をあまり受けない。c) CEX, MPI-PCのように元來回収率の高い薬剤では、稀釈による影響はほとんどみられないが、MDI-PC, KM, AKMなどの回収率低下群では稀釈倍数が大きくなるにつれて回収率がやや増加する傾向がある。d) 5倍の肝エマルジョンをもとにした磷酸バッファーによる2倍稀釈系列に、一定濃度の薬剤を加え磷酸バッファーと比較すると、KMでは5~160倍まで、JMでは5倍のものに阻止帯短縮が認められたが、CEXでは5~10倍まで明らかな阻止帯の延長が認められた。e) 肝エマルジョンのpHを6, 7, 8にしてみると、磷酸バッファー対照に比して、CEX, MPI-PCではpH6, 7に比してpH8のほうが明らかな阻止帯延長の傾向がある。MDI-PCではアルカリ側で阻止帯の短縮が著明で、JM, KMではpH6の酸性側で短縮傾向が認められた。f) JMの肝からの回収率は*in vitro*の場合でも、*in vivo*の場合でもメタノール抽出によつて煮沸2分により不活化酵素の働きを止めた場合よりもさらに増大する。以上の成績から肝内血液量約6%、胆汁量約3%で測定値の中で占める割合は比較的小さいが、薬剤によつては血中濃度、胆汁内濃度の高いものでは肝内濃度の測定値にある程度影響していると考えられる。いつばう*in vitro*における肝エマルジ

ンからの回収率は抗生物質の種類によつて異なり、また抗生物質の添加濃度、エマルジョンの稀釈倍数、pH、抽出操作などによつてある程度の影響をうけるので、相互のデータの比較のためには、薬剤によつては測定条件を基準化する必要のある場合もあると考えられる。

2) 肝追加発言

加藤 康道
北大第二内科

肝は代謝臓器として体内で主役をなしており、このため他の組織とはことなる問題をもつ。まず動物(ラット)の組織内濃度/血中濃度をみると、経口、非経口時ともMacrolide剤が高いが、各薬剤によりかなり差がある。この理由としては1つには肝内での各剤の代謝の質的量的な差と第2には肝内濃度そのものの差が考えられるが、各抗生剤をラット肝ホモジネートに加え通常のようにその活性値を測ると、EM, OLでは各濃度とも力価の減少は軽度であるが、KMでは40%、CEXでは80~140%、SF-837, ML-100では減少は著明であった。次に同様に肝ホモジネートによる標準曲線をBufferのそれと比較するとOLでは両者ほとんど差がないが、SF-837では両者の差が大きい。ラットにOL, SF-837を経口投与し組織をAcetoneとBufferで抽出したものを比較すると、OLでは肝、血とも両者ほぼ同じ値となるが、SF-837ではいずれも低い値であった。このことから、SF-837などは肝での不活性化が大きいとともに肝内濃度そのものも低いと考えられる。TLCでこれらのMacrolideの肝における*in vitro*の代謝を検討すると、50% acetone添加で酵素活性を停止させたものでは原物質のまま留まるが、通常Bufferでhomogenizeした場合にはML-100, SF-837, LMとも全くRfの異なる代謝物となつていた。次にヒトに経口投与した尿の代謝物をみると、投与量、個体によりそのあらわれ方に大きな差がある。

このように、Macrolideの体内濃度は抗菌力のことなる代謝物の種々の割合の混合物の総和を測定していることを注意する必要がある。

抗生剤の組織濃度の高低とその効果の関連については肝実質の炎症(膿瘍)は作製困難であり、イヌ実験的胆のう炎につき、胆汁中濃度の高いAB-PC, 低いKM, および中間のCPを投与して検討した。胆汁酸とCP感受性の大腸菌を注入して作製した胆のう炎では50mg/kg2回投与と25mg/kg4回投与では除菌効果、組織学的修復の点で同程度である。

またCP中等度耐性大腸菌による胆のう炎の場合には

CP 50 mg/kg 1 回投与では効果なく、50 mg/kg 2 回または 100 mg/kg 2 回投与で菌の減少がみられた。さらに AB-PC 100 mg/kg では著明な除菌効果をみたが、KM 100 mg/kg では全く菌の減少がみられなかつた。また組織学的にも修復がみられない。なお、hemagglutination test によりこれらの菌に対するイヌ血中抗体価の推移をみると、対照群では 5~10 日目に 2⁴ 以上の上昇をみるが、治療群では 2⁴ 程度にとどまり、とくに AB-PC 投与群では 2⁴ 以下であつた。胆のう炎の発生に細菌がしめる役割については異論があるところであるが、少なくとも菌陽性の場合には Chemotherapy の効果は明らかである。しかも胆汁中濃度の高い薬剤のほうが除菌効果は大きいと考える。

3) 腎

山作 房之輔
新潟大学第 2 内科

⁵¹Cr 標識赤血球を指標とした頸動脈放血致死家兎の摘出腎中の血液量は腎重量の 4~6% で、¹³¹I PAH、あるいはチオ硫酸ソーダを負荷し、尿中の当該物質濃度と原尿中濃度が等しいと仮定して尿中濃度を指標として測定した原尿量は腎重量の 10~15% であつた。抗生剤の血中濃度は尿中濃度より低く、かつ、腎内の血液量も少いので、血液中の抗生剤の影響は少ないが、濃度も高く、腎重量の 10% 以上に存在する原尿中の抗生剤により腎の組織内濃度が修飾される可能性が強く示唆された。

尿路感染症の起炎菌であるグラム陰性桿菌に抗菌力があり、腎集中性の抗生剤の中から、主に近位尿管から排泄される AB-PC と、糸球体濾過後、近位尿管で再吸収、遠位尿管で再分泌される KM、ならびに腎集中性の低い CP を家兎とラットに筋注 1 時間後に放血し、家兎腎は腎全休、皮質、髓質、腎盂に分けて、各部の濃度を測定した。AB-PC の髓質、腎盂内濃度は皮質の 4~5 倍高く、血中濃度の 12~15 倍に達し、腎全体の AB-PC 濃度は皮質、血中濃度の 2 倍程度、腎全体の KM 濃度は血中濃度と同程度であつた。CP では腎各部の濃度は割合平均化していた。腎内ではほとんど原尿中に存在する ¹³¹I PAH 負荷腎の髓質内 ¹³¹I PAH 濃度は皮質の 5 倍、血中濃度の 25 倍であるが、摘出腎を灌流すると髓質内濃度は 2/5 となり、腎全体の ¹³¹I PAH 濃度は非灌流腎の 2/3 に低下し、灌流により腎（とくに髓質の下部尿管）内の原尿が排除されることを示した。AB-PC 筋注家兎摘出腎を灌流すると PAH 負荷腎と同様な成績が得られ、AB-PC を高濃度に含む髓質中の原尿の減少が腎の AB-PC 濃度を低下させること、すな

わち腎の AB-PC 濃度は原尿中の AB-PC 量に影響されることを示した。

AB-PC、KM 筋注家兎を水利尿状態にした際にも髓質、腎盂内抗生剤濃度が著減し、抗生剤の腎内分布は平均化された。これは水の再吸収減少による尿濃縮機転低下のために髓質中原尿の抗生剤濃度が上昇しないことに基づくと思われ、ここでも原尿中の抗生剤が腎内濃度に影響することが示された。

抗生剤の緩衝液溶液と腎各部、肝、血液、尿を臓器内濃度測定時と同じ割合に混じてホモジネートを作り、6 時間後に抗生剤量を測定して理論値に対する回収率を比較した。氷室内保存は 37°C 保存より回収率が高く、尿では 3 剤とも、CP 以外では血液でも理論値が回収された。家兎腎の回収率は KM 50%、AB-PC、CP は 30% 台であつたが、髓質の回収率が皮質より若干高く、ラット腎の回収率は家兎腎より高かつた。Buffer standard 測定値の回収率による補正は種々問題はあるが、現状では行なつたほうが実際の測定値に近づくと思われる。たとえ補正を行なつても AB-PC、KM の腎内濃度は尿中濃度の 1/10 程度であることは尿中濃度を指標として尿路感染症の治療を行なう際に留意されねばならない。

3) 腎 追加発言

嶋田 甚五郎
東京慈恵会医科大学 上田内科

抗生剤の臓器内濃度についての今日までの報告の多くは実験動物の臓器を摘出して homogenize したものを測定機構に用いた成績であり、各臓器内での動態の詳細については未解決な点が多い。まして当該臓器に炎症が存在する場合の抗生剤の動態については殆んど未知の領域であるといつても過言ではない。

とくに腎臓は細胞外液の量および成分を正常に保つという重要な働きをもつており、豊富な血流量と尿管での分泌、再吸収などの生理作用はとうぜん抗生剤の腎内分布にも影響することは想像に難くない。

私は抗生剤のうち腎臓に臓器集中性がある Doxycycline (DOTC)、Tritium labeled Tetracycline (³H-TC) および ¹⁴C-labeled Cefazolin (¹⁴C-CZ) を選び、実験動物には生後 50 日前後で体重 20 g 前後の dd 系マウスのオスを用い、その腎内動態を Autoradiography および Fluorography 法で経時的に観察し、従来私達がこれら薬剤の腎臓器濃度として測定してきた成績が具体的には腎臓のいかなる部位にどのように分布していたかを検討したので報告する。なお実験的腎盂腎炎動物として *Proteus vulgaris* 1×10⁷ を腎臓に直穿後 3 日目の dd 系

マウスを用いた。Autoradiography の所見の吟味にあつては ^{14}C -labeled para-amino-hippuric-acid (^{14}C -PAH) および ^{14}C -labeled Inulin の autoradiography の成績と比較した。また犬を用いて stop flow 法を施行し、CZ および DOTC の腎からの排泄機序も検討し、上記の実験成績と比較した。

成績

1. CZ の腎内分布

1) ^{14}C -CZ の macro-autoradiography の所見は ^{14}C -Inulin および ^{14}C -PAH の macro-autoradiography と極めて類似した所見を示し、静注後 1 分ですでに皮質より髓質に強い黒化がみられ、髓質優位の分布が示唆された。

2) ^{14}C -CZ の micro-autoradiography の所見では皮質部では遠位尿細管腔と思われる部位に密度の高い grain の集積がみられ、髓質部では乳頭部に強い黒化がみられた。

3) Stop flow 法での成績から CZ の腎臓からの排泄機序は糸球体濾過、近位および遠位尿細管からの分泌であつた。

2. DOTC および ^3H -TC の腎内分布

1) ^3H -TC の macro-autoradiography では静注後 15 分から 5 時間まで終始髓質より皮質に強い黒化がみられ、皮質優位の分布が示唆された。

2) DOTC の macro-fluorography でも皮質部に強い DOTC の特異蛍光が観察され、皮質優位の分布が示唆された。

3) Micro-fluorography では尿細管上皮に DOTC の特異蛍光を認めた。

4) 犬を用いた stop flow 法の成績では、DOTC の腎臓からの排泄機序は糸球体濾過、近位および遠位尿細管からの一部再吸収が示唆された。

3. 実験的腎盂腎炎病巣での ^{14}C -CZ, ^3H -TC および DOTC の分布

各剤とも病巣部への移行分布は健常部に比べて低かつた。

結語

これら実験成績から、われわれが今日まで腎臓器内濃度としてきたものは、Cefazolin の場合は糸球体濾過、尿細管分泌によつて髓質優位に分布した尿中成分を主に測定した成績であり、Tetracycline および Doxycycline の場合は糸球体濾過、近位および遠位尿細管一部再吸収によつて皮質優位に分布した尿中および尿細管上皮細胞内濃度を中心に測定した成績であることが示唆された。

また腎臓の炎症病巣部への抗生剤の移行分布はその時期、程度などにより異なるが、今回の実験モデルでは健常部への移行分布とくらべて低かつた。

〔第 20 回日本化学療法学会総会 シンポジウム 2〕

Propionylmaridomycin

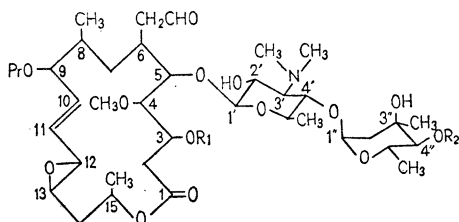
司会 大久保 滉

関西医科大学内科

司会者のことば

Propionylmaridomycin は武田薬品株式会社の研究所で開発された新マクロライド系抗生物質で、当初仮りに ML-100 と命名されていたものである。この抗生物質は 6つの components から成り、その化学構造は次のようであるとされている。

Proposed structures of propionylmaridomycin



3-Acyloxy-5-[3', 6'-dideoxy-4'-O-(4''-acyl-2'', 6''-dideoxy-3''-C-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)-3'-dimethylamino- β -D-glucopyranosyl]-12, 13-epoxy-6-formylmethyl-4-methoxy-8-methyl-9-propionyloxy-10-hexadecen-15-olide

Component	R ₁	R ₂
I	Pr	i-Val
II	Ac	i-Val
III	Pr	Pr
IV	Ac	Pr
V	Pr	Ac
VI	Ac	Ac

6つの components のうち、main component である III は 70% 以上を占め、これと I, II, IV を加えると約 95% となり、V, VI は合わせて 5% 以下である。抗菌力は III を基準とすると I, II, IV は多少低い程度で、V, VI は 1/2 程度である。量的関係から、この物質の抗菌力はその主成分である III のそれに近いということになる。毒性については、動物に対する毒性はきわめて低いことが証明された。試験管内における本物質の抗菌力は Leucomycin Joamsycin に近似し、また、これらと同様に耐性誘導現象がみられない。すなわち、本物質はこれら両マクロライド系抗生物質と類似し、とくに際立つ

た新しい特性は認められない。

しかし、研究が進むにつれ、本物質が体内ではきわめて速やかに代謝物（大部分が ML-100 M と仮称される物質）となり、体内で抗菌力を発揮しているものは実は代謝物であると考えられるに至り、その代謝物についての検討が進められた。塩田会長がこの学会の新薬シンポジウムとして本物質を取上げられたのも、主として、本物質の代謝面についての研究が化学療法の進歩に貢献するものと判断されたからであろうと推察する。

したがって、本シンポジウムの構成については、まずマクロライド系抗生物質の化学と体内動態代謝についての review にはじまり、Propionylmaridomycin の体内動態代謝（動物および人）についての知見、Propionylmaridomycin および代謝物の生物活性におよび、最後に、これまでに全国の諸施設で行なわれた臨床的検討を内科系、外科系に分けて総括報告をしていただくこととした。それぞれの演者によつて本物質の評価がなされると同時に、マクロライド系抗生物質による化学療法に 1 つの進展をもたらすものと期待される。

I. Macrolide antibiotics の化学

新井 武利

昭和薬科大学微生物学研究室

Macrolide 抗生物質とは 1957 年に WOODWARD によつて、巨大な lactone 環とそれに glycoside 結合する amino sugar および carbonyl 基を共通の基本構造とする抗生物質に名付けられたものである。その後この定義は拡大解釈され、polyene macrolide 抗生物質、中性 macrolide 抗生物質も含まれるが、ここでは狭義の macrolide 抗生物質中実用化されているものに限つて、その化学構造、性質を比較する。

Macrolide 抗生物質は lactone 環を形成する原子数によつて 2 大別される。すなわち 14 員環である EM, OM と 16 員環である LM, JK, SPM である。14 員環 macrolide 抗生物質は lactone 環に dimethylaminosugar と中性糖が直接 glycoside 結合しているのに対し、16 員環では中性糖は直接 lactone 環に結合せず、dimethylsugar の 4' 位に結合している。14 員環と 16

員環 macrolide 抗生物質は IR スペクトル, 薄層クロマトグラフ(TLC)でも明確に区別し得る。Maridomycin は 16 員環 macrolide 抗生物質に属し, LM に類似しているが, IR の指紋領域のスペクトラム, TLC などから LM, JM, SPM との差異は明確である。Macrolide 系抗生物質の TLC においては一般にブタノール, 酢酸, 水の溶媒系が用いられるが, 16 員環相互の判別にはベンゼン, アセトン系のほうが良好である。Plate の条件によつて溶媒の比率は異なるが, ベンゼン:アセトン=5:2 または 1:2 が用いられる。TLC 上における硫酸による呈色が macrolide 抗生物質の 1 つの特徴であり, 各物質特有の呈色を示す。Propionylmaridomycin の main spot は 10% H_2SO_4 噴霧後 80°C 10 分加熱することにより暗灰紫色を呈し, 淡紫色または淡桃色を呈する JM, LM と区別し得る。しかしこの呈色は条件によつてかなり変動するので, これだけによる同定, 定量は困難である。

Macrolide 抗生物質はその側鎖の差によりいくつかの components にわかれる。すなわち EM は A, B, C の 3 種に, LM は 8 種に, SPM は 3 種の components にわかれ, JM は LMA₃ と同一物質であるといわれている。Maridomycin は基本的には LM とほぼ同じである。すなわち 5 位に mycaminose, 4' 位に mycarose を有するが, 12, 13 位間に epoxide を有し, 3 位と 4'' 位の acyl 基の差により 6 種の components にわかれる。Macrolide 抗生物質は各 components によつて抗菌力, 血中濃度がやや異なる。LM では 3 位が free の OH 基となつている場合のほうが ester 化されたものより抗菌活性が高いが, 血中濃度はやや低く, また毒性も free のほうが強い。Maridomycin では lactone 環 3 位が propionate であるほうが acetate の場合より活性が高く, また 4'' が isovalerate のほうが acetate より活性が高い。換言すれば 3 位または 4' 位の ester では脂肪酸の炭素数の多いほうが抗菌活性は高まる。

14 員環 macrolide 抗生物質と 16 員環 macrolide 抗生物質では一般に *in vitro* では前者のほうが抗菌力が高いが, *in vivo* では大差がない。

Macrolide 抗生物質の血中濃度, 吸収を改良する目的で種々の誘導体が合成され, EM では propionate が, OM, SPM では acetate が実用化されている。9-Propionylmaridomycin は原体に比し, MIC, 急性毒性には大差がなく, 血中濃度は高い。Macrolide 抗生物質の ester の一般的性質をまとめると, つぎのようになる。i) Acetate または propionate は free のものよりいくぶん耐酸性になり, 血中濃度も高まり, 持続性が増加する。ii) Acyl 基の数が多くなると *in vitro* の抗菌力が

低下する。iii) Dimethylamino sugar の 2' 位が acyl 化されると肝障害がおこることがある (EM, OM)。iv) 16 員環 macrolide 抗生物質の 2' 位の acyl 体では血中濃度はとくに高まらず, また持続性も増加しない。v) 9 位, 2' 位の acyl 体では chain が長くなると *in vitro* の抗菌力が低下する。vi) Mycarose の 4'' 位の acyl 体では chain が長くなるとやや *in vitro* の抗菌力が増加する。

II. Macrolide Antibiotics の吸収, 排泄, 体内分布, 代謝

1) 既知 Macrolide Antibiotics についての Review

清水喜八郎
東京大学第一内科

既知マクロライド剤 (EM, Kitasamycin, OM, SPM, JM, SF-837) の吸収, 排泄, 代謝について, その特徴と問題点をのべる。

吸収, 排泄, 体内分布について, 共通点としてあげられることは, 血中濃度は一般に低い。経口剤については, 1 回投与量 300~500 mg 塩基, 成人に経口投与した場合, 各薬剤ごとにかんがりのパラツキがみられるが, 一般的には, 最高血中濃度は 1 mcg/ml 以下のものが多い。

各誘導体の出現により, 高い血中濃度のえられるとともに耐酸性になつたことが 1 つの進歩である。

尿からの活性物質としての回収率は, 各薬剤とも比較的少なく, 10% 以内のものが多い, EM-propionate を除いて, 胆汁内排泄は多い。各マクロライド剤の臓器内濃度は血中濃度に比し高い値がえられ, 一般に肺, 肝, 脾に高濃度になる。

各薬剤の代謝は, EM は, N-demethylerythromycin に代謝され, また EM-propionate → Erythromycin に代謝される。

また EM-propionate は EM → N-demethylation という過程は必ずしもとらないという報告もある。

Kitasamycin は 1961 年以降 B 群が除外され A₁A₃~A₉ の 8 成分, とくに A₅ を主体とした製剤が今日用いられている。

Lactone 環 3, 9 位, Mycaminose の 2'' に acetyl 基の入つた acetyl kitasamycin の代謝については, ほとんど知られていない。Kitasamycin では mycarose の 4'' が -OH, Demycarose kitasamycin の 2 つの代謝物がラットで知られている。

Triacetyl-oleandomycin の代謝物は, Oleandomycin

および 11-monoacetyloleandomycin が主である。Spiramycin, acetylspiramycin の代謝は不明な点も少なくない。

Spiramycin は Spiramycin I, II, III の Complex であり, Acetylspiramycin は Spiramycin I の diacetyl 体, Spiramycin II の monoacetyl 体, Spiramycin III の monoacetyl 体であるが, その代謝物については不明な点が多いが, 最終的には, おそらく acetylspiramycin \rightarrow spiramycin \rightarrow mycarose 体である neospiramycin になる。

Josamycin も肝において代謝をうけ, 抗菌活性のよい代謝物に変る。N-demethylation はおこらない。

SF-837 は mycarose の propionyl 基のはずれたものと, lactone 環の propionyl 基のはずれたものの 2 つの代謝物が推定されている。

以上, 各マクロライド剤の代謝についてみてみると, 一般に肝において代謝をうけ生体内で有効性をしめす。したがって原物質の *in vitro* における抗菌力の強さだけをもちて臨床評価することが問題となる。

2) Propionylmaridomycin

a) 動物

松 沢 兎
武田薬品製剤研究所

未 着

b) 人

原 耕 平・加藤 泰 孝
長崎大学医学部第二内科

Propionylmaridomycin の人における血中濃度, 体内分布および代謝過程を検べ, 次の結果を得た。

(1) 血中濃度は 1,000 mg 投与の場合 1 時間目にピークがみられ, 多くのバラツキがあつたが, その平均の値は 0.8 mcg/ml であつた。以後 2~4 時間と漸減し, 6 時間目には血中に存在するものは殆どなかつた。600 mg, 400 mg 投与例においても血中濃度のピークは 1 時間目にみられ, 投与相当量に応じた血中濃度の推移をみた。

その代謝産物は, 30 歳台の人では ML, ML-M が主体で ML-100, ML-100 M はみられなかつたが, 50~60 歳台の人の中には ML-100, ML-100 M も認められた例があつた。ML-M と原点との中間の R_f 値をもつ未知代謝産物を認めた例もあり, これは胆汁中の終末代謝産物と R_f 値が近かつた。各代謝産物の血中除去速度

は殆んど同一とみてよいようであつた。

(2) 尿中排泄は 1,000 mg 投与例で 1~2 時間にピークを認め, 2 時間までに尿中排泄量の 50% 以上が排泄され, 以後時間毎に減少して 8 時間の間に投与量の 1.2% が回収されたが, 回収率は低かつた。尿中代謝産物の排泄パターンをみるとやはり 1~2 時間目までに大部分が排泄され, ML-100 は少なく, ML-100 M, ML, ML-M が大部分を占め, ほかに原点 ($R_f=0$) に近い 2~3 の未知代謝産物を認めた。この未知代謝産物の排泄は 2~4 時間にピークを認め, 他の代謝産物である ML-100 M, ML, ML-M より 2 時間遅れていたが, その後の排泄速度は, ML-100 M, ML などと同じであつた。

(3) 胆汁瘻作成患者で, 時間を追つて採取した胆汁中の濃度を検べたところ, 1,000 mg 投与の場合 2~4 時間目にピークがみられ, 平均 115 mcg/ml を示し, 12 時間後の回収率は 1.9% 前後であつた。この濃度は血中より遙かに高く, かつ時間的にも遅延して存在し, 6~12 時間でも 13 mcg/ml を示した。

胆汁中の代謝産物は, ML, ML-M と, 原点と ML との中間位に R_f 値をもつ未知代謝産物であつた。ML-M と未知代謝産物は, その量的な状態から肝で代謝され, 従がつて速かに血清から除去されたと考えられた。

(4) 以上は健康人での成績であるが, 肝硬変症の患者でも検討を行なつてみた。血中濃度のピークは 2 時間目にみられ, その値は 0.40 mcg/ml で, 6 時間目でも 0.3 mcg/ml であつた。

血中代謝産物は量が少なかつたため測定できなかつたので尿中パターンから推測してみた。ML-100 M, ML-M の排泄が少なく, ML-100 は正常人のパターンと同一であり, さらに ML の排泄遅延がみられた。本剤の血中濃度の持続は, 尿中パターンからみて, ML に由来しているとも考えられた。未知代謝産物は 6 時間目になつて認められたが, その排泄量は少なかつた。

以上の成績から, 生体内では ML-100 が代謝されて, ML が主体成分であることが確かめられた(年齢によつては ML-100, ML-100 M が認められるものもある)。このことは, 臨床的に生体内病巣部での菌に本剤が作用するとき, その検討を, 従来行なつていた ML-100 より, ML または ML-100 M を対象として考えるべきであると考えた。代謝産物の中には, 未同定の代謝産物が血中にも, 尿にも, 胆汁中にもみとめられた。血中と胆汁中のものとは R_f 値は近く, 腸肝循環の可能性も考えられたが, 原点に近い R_f 値をもつ尿中の代謝産物の由来は不明であつた。

しかし, これら終末の未同定代謝産物は, 将来これを確認してその代謝過程をよく知るとともに, 毒性も充分

検討すべきであると考え。肝硬変患者では、ML-M、ML-100 M の排泄が悪かったが、これはその代謝からみて、4' 位の脱アシル化が抑制されていると考えられた。

III. Propionylmaridomycin および代謝物の生物学的活性

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物

未 着

IV. Propionylmaridomycin の臨床検討

1) 内 科 学

勝 正 孝

川崎市立病院内科

未 着

2) 外 科 系

白羽 弥右衛門

大阪市立大学外科

外科系での Propionylmaridomycin (以下、ML-100) の臨床成績は国内 12 施設からよせられたアンケートの結果をまとめた。治療を完結し、検討の対象となつた症例の総数は 278 例で、そのうち男性が 154 例(55.4%) を占め、20 歳以上の成人が 260 例 (93.5%) となつている。なお、ML-100 の 1 日投与量として 1.2 g をもちいられたものが 278 例中 72.7% あり、また 7 日以内に投与を終了したものが 78.4% を占めている。

外科系各科にわたる集計なので、今回の対象となつた感染症は区々であり、ひいては各科における効果判定の基準も必ずしも一致しがたい。それゆえ、各科別の効果判定基準によつて総合効果を判定し、なお記載を簡明にするために著効例と有効例をあわせて有効率を算出した。

1. 外科・皮膚科では、症例総数 140 例中、有効率 72.9% がえられた。疾患別症例数でもつとも多かつたのは瘤 36 例で、その有効率は 83.3% となつており、起因菌別にみて、ブドウ球菌感染症総数 69 例中有効例は 48 例 (有効率 69.6%) であつた。しかし、グラム陰性菌感染症ではわずかに 42.9% の有効率しかあげられていない。疾患別分類からみると、起因菌不明例での起因菌分布も、起因菌判明症例とほぼ、軌を一にするものと推定されるのであるが、ここでは 79.7% の有効率がえられている。起因菌の検索やその感受性検査はもちろん望ましいことではあるが、必ずしも常にすべての症

例において忠実に行なうことが困難である。なお、この領域での治療対象となつた疾患は、ほとんどが比較的軽症な急性軟部組織感染症であつた。

2. 整形外科領域での有効率は 85.7% となつているが、症例数がなおすくなく、総数 7 例でしか試用されていないので、さらに今後の検討をまたなければならぬ。著効例は見出されていない。なお、複雑骨折の 1 例で、ML-100 によつて緑膿菌が消失し、かつ臨床所見が改善して治癒したものがある。

3. 口腔外科では、症例総数 18 例について特殊な採点法によつて効果を判定し、有効率 72.2% をあげられたが、疾患局在部位の特殊性から、大部分の症例においては起因菌が確認されていない。

4. 耳鼻咽喉科領域では瘤、膿瘍、扁桃腺炎、中耳炎、副鼻腔炎など 49 例において有効率 85.7% があげられた。ことにアルファまたはベータ溶連菌による扁桃腺炎 6 例や副鼻腔炎 2 例では 87.5% の好成績が報じられている。

5. 眼科での有効率も 86.4% (19/22) となつており、とくにこの領域のブドウ球菌性麦粒腫も、他科におけるブドウ球菌性化膿性炎とおなじく、よく本剤に反応(14/14)している。

6. 泌尿器科領域のブドウ球菌性感染症における有効率は 88.9% (8/9) となつており、泌尿器感染症 22 例中 15 例(68.2%) は有効と判定された。しかしこの領域の *Streptococcus faecalis* 感染症、すなわち前立腺肥大症手術後膀胱炎には 3 分の 1 においてしか有効例が見出されなかつた。したがつて、前述の耳鼻科領域の溶連菌感染症とは全く逆な結果である。しかし、中沢昭三博士が検索、報告しておられる ML-100 の components およびその代謝物質が示した連鎖球菌に対する抗菌力と上述の臨床事実とはよく符合するものと思う。なお、淋菌性尿道炎で本剤に反応したものは 9 例中 5 例しかなかつたが、これも抗菌スペクトルから見て首肯できるところである。

7. 産婦人科領域では 85.7% の有効率があげられ、とくにブドウ球菌を起因菌とする化膿性炎がきわめて鋭敏に反応している。しかしまだ経験例がすくないので、さらに症例を累ねる必要がある。

8. 発症後 ML-100 投与開始までの日数と効果

今回の ML-100 投与症例はほとんどすべてが軟部組織の急性化膿性炎例であつたので、発症後薬剤投与までの期間のあきらかなものについて、ML-100 の効果との関連をしらべてみたところ、発症後比較的早期、ことに 7 日以内に投与されたものでは高い有効率を示す傾向が見出された。それゆえ、本剤も発病後の早期にもちい

て、急性炎に対し頓挫的な効果を期待するがよいと思われる。

9. 1日投与量と有効率の関連については先述のとおり、大部分の症例で1日量 1.2g がもちいられており、その有効率は 71.7% となっている。今後さらに中等症ないし重症例に本剤を投与するならば、1日量 1.6g をも考慮すべきであろう。本剤の副作用が比較的軽く、しかも短期間使用例が多い外科系では、その頻度が低くて、内科系における副作用の頻度の約6分の1に当る 1.59% しかみられていないので、この点増量も有利であると思われる。したがって、本剤の代謝物質の分布とそれぞれの抗菌力などが必ずしもあきらかでない今日においては、いちおう1日量 0.8~1.6g が range ではあるまいかと考えられる。

10. 投与総量別有効率については、総量 7.2g、つまり1日量 1.2g、6日間連続投与例においてやや高い有効率を示す傾向が見出されており、それ以上に増量しても、著効を見出しがたい。

11. 切開の有無による疾患別有効率を算出してみる

と、切開例では 71.0%(22/32)、無切開例では 90.5%(19/21) となっている。しかしこれは、切開が ML-100 の有効率を下げたと解釈すべきものではなくて、臨床症状を改善するには、局所の減圧を期待するかあるいは炎症の所産を切開によつて排除する必要が時期の症例に、ML-100 が投与されていたと考えるべきであろう。発症ののち比較的早期に本剤を投与して、炎症過程を頓挫することができたものでは、たしかに有効率が高かつたことは先述のとおりである。

12. 総括と結論 ① 外科系各科にわたる症例 278 例に対して ML-100 を経口投与したところ、結局、有効率 76.8% があげられたが、これは今日の他の macrolide 系抗生物質によく匹敵するものである。② ML-100 の副作用が比較的軽く、しかもその頻度がすくないようであるほか、これを経口投与することができるので、外来通院患者などには使いやすく、軽症軟部化膿性感染症に選びやすいものと考えられる。③ しかし、中等症や重症例に対するこれまでの試用はまだ充分とはいえないので、やはり今後の検討結果をまたねばならない。

〔第 20 回日本化学療法学会総会 ラウンドテーブルディスカッション〕

二重盲検法による抗菌性物質の評価

—ST 合剤と SMX の比較をもとにして—

司会 藤 井 良 知

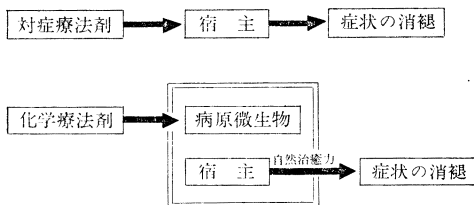
帝京大学小児科

司会者のことば

最近薬物の効果判定が慎重となり、かつ毒性・副作用が重視されるようになった。この点は全く同慶の至りである。化学療法剤の効果判定に関しても昭和 40 年代になつて石山理事長時代に日本化学療法学会の取組まねばならぬ仕事として採り上げられ、効果判定に関してのシンポジウムが開かれ多くの試案が提出された。それは学会としての方式を規定するには至らなかつたが、臨床経過の観察に関して客観性を与え、各施設の成績を比較する重要性を認識させることになり、さらに MIC 測定法の基準化から体液・組織内濃度測定法、さらに最近の metabolites の意義に至るまで化学療法の本質につながる最近の諸問題にまで発展することとなつたのであつた。

化学療法は直接人体ではなく病原微生物を作用対象とし、宿主はただ化学療法剤と病原体の出会いの場を与えるだけであり、この出会いの条件を良くすることが化学療法の本質である(第 1 図)。抗菌作用は殺菌・静菌いずれでも炎症巣で抗菌活性を示しながら病原体に出会えば、試験管内で期待されるのと同じ効果が示されて然るべきものなのである。感染症患者の示す臨床症状は自覚症状ともに菌の増殖に伴う生体反応である炎症から導き出されるものであるが、化学療法剤の効果の指標に臨床症状を採用することは、それが大きな個人差の付きまとう個体の反応である限り正確なものとはなり難い宿命をもつ。

病原体の消失を効果判定の目標にするのは正しいが、



(1972 帝京大学小児科)

感染症によつては病原としての決定にそもそも無理があり、或いは検出の難しい場合もあつて必ずしも可能とは限らない。臨床症状を指標にすることは極端に言えば自然治癒機転をみていることに通じ one cushion 置くために好ましいことではないが止むを得ないことと考えられる。すなわち薬剤が宿主に直接に作用して何等かの薬理学的効果を期待する対症療法剤とは全く条件が異なり、化学療法剤は間接的に症状改善を期待するという根本的な差が存在するのである。

さて自然治癒機転が大きい疾患あるいは精神的意味の placebo 効果の大きい疾患に対する薬剤の効果判定には従来問題があり、どんな薬剤でも有効成績が高く出るといふよう、薬剤を使用しなくても高い有効成績が得られることが知られていた。これは嘗つて札幌における東日本化学療法学会の enduracidin シンポジウムで私が小児科領域の各施設から報告された有効率 0% から 100% までの成績を示して批判を加えた時代とは様子が異なつている。その際は有効とは何か、何を基準にして有効とするか、その基準に問題があつた。

自然治癒が高い疾患では double blind 法による治療成績から効果を判定することが要求されており、これは科学的には正しいと思う。

しかし化学療法剤の検討に就いても、二重盲検法が要求される事実を同等に考慮するわけにはゆかない。それは化学療法剤の効果測定を菌消失・再排菌など菌の態度を目標とするか、臨床症状を目標とするかにあつて、前者は正しいと考えられるが後者は充分な検討が済んでいないのである。

さらに倫理的な面もあろう。対症療法的の疾患と異なり、感染症は軽症といつてもそこに病原体があり、炎症巣に於ける生体反応は活発に行なわれ、また抗体産生系も休むことなく活動しているのである。生命に直接危険はないとか、自然治癒が多いからとして、二重盲検法の対象にするという言い訳は感染症では容認される場合が極めて限定されると思う。

しかし現実には新化学療法剤についても二重盲検法を自然治癒率の高い感染症について行なうことが要求されているようである。一般には active placebo を対照とし

て新物質の検討が行なわれているが、元来異なる化学構造の物質であれば厳密には差が出て然るべきものであり、ひじょうに大数を以て比較するか、或いは比較の parameter の選び方によつては治療効果に有意差が出るのが当然である。それが現在有意差が出にくいものとして処理されているが、いつたい何例集積すれば良いのか、例数について触れている臨床論文がないように、ここに大きな問題をのこしている。第1種の過誤の可能性を5%に一般にとつているが、第2種の過誤の可能性 β を佐久間氏(耳喉 40:732, 1968)のように10%にとるか、あるいはもつと甘くして20~30%にとるとしても、実験に必要な症例数は両群の差が少ないだけに膨大な数に上り、感染症ではとてもその要求の例数を満し得なくなる。

両群間に有意差を証明し得なかつた事実は正しいとしても、それを裏返してほとんど同じ効果だと結論づけるわけにはゆかないのである。

現在無効の placebo をおくことが、感染症の場合、医倫理的に好ましくないとして、active placebo を、それも化学構造から常識的に考えて差が極めて僅かと考えられるものを対照として臨床試験を行なうことが要求される。

これが何のために要求されているのかを明らかにする必要がある。

もし新薬の許可など厚生省の業務行政に関連することが目的であれば化学療法を研究する臨床家にとつて甚だ迷惑極まることと考えざるを得ない。というのも既述のように化学療法剤は決して対症療法剤ではないからである。二重盲検法は推計学による検討を行なうことを条件として実験を計画している以上、感染症では矛盾のない結論が出される可能性は極めて少ない。もしある感染症に新抗生物質を使用する価値があるかどうかをみることだけが目的であるならば well controlled clinical trial で充分であり重症感染症では open trial だけでも差支えないのである。そこでは起炎菌の消失が最高の目標となるが、経過観察に習熟した臨床家の目の信頼度も高い。

乱立する同格の抗生物質間でその物質の存在意義を証明させるのが目的ならば、active placebo を用いてしかも有意差を見出させることは甚だ意地の悪い困難な道の要求につながるのである。In vitro の利点、別作用上の利点、さらに製法上経済上の利点も存在理由の1つには違いない。

いづれにしる臨床研究者の負担とされるには抵抗を感ぜず、もし phase 3 以後の状態でこの後者のような double blind が要求されるとすれば、化学療法の専門家の間でも解決され得ないことがらであるだけに、その

時点で出される結論には大きな疑問をおかざるを得ないであろう。

ST 合剤は現在再評価の上で問題が極めて大きいと考えられているサルファが主剤を占めている点と、またその存在意義について近年問題提起がつけられている「合剤」という2つの handicap を持っている。このためにその存在意義を主張するには二重盲検法により Sulfamonomethoxyl 単剤と比較する以外なかつたことは好ましいことではなかつた。はじめ full dose の SMX と 1/2 dose の ST 合剤の二重盲検法で有意差のないことを見てほしい。それで相乗作用ありとの結論にもつてゆきたいとの依頼があつたが、それをおこたわりした。常用量の 1/2 量の ST 合剤では臨床効果が期待されないと、また有意差がないことからみちびき出す結論の飛躍に疑問を感じたからである。しかし、この検討を通じて企画したのは computer の力を借り感染症に対する有効性検討の際の臨床症状、菌の態度など各々の標尺としての価値を検定すること、また引続き新化学療法剤の検討に二重盲検法が要求され、或いは現行の再評価にも二重盲検法が必要と主張されるならば私達としては如何に考慮し対処すべきかの pilot study をしたい考えがあつた。従がつて困難は承知の上でいづれも標準量 SMX 1日 2g, ST 合剤は1日 SMX 1.6g, T 0.32g を分2で毎12時間投与し、尿路、耳鼻科領域、口腔外科領域、急性気道感染症など自然治癒の高い対象疾患を選んで各々の controller を昭和45年10月依頼し、方法論について会合を重ねた後、決定した方法について46年8月まで臨床例の集積を行ない、ついで、46年末にかけて分析を行ない、47年1月その data を中心とした研究会を開催したのが経過である。本日は共分散検定の結果についてだけ報告が行なわれる。なお、computer を使用して処理することとしたためはじめ各評価の parameter についてその有意性を検討してあるものさしをつくること、また point system にして数量化するために症状を点数に convert するための根拠となる評価の計算を機械にやらせることも目的の1つにおいたのであるがこれは失敗した。その理由は、観察時期を細かく数多くとれなかつたことにあるが、実行可能の check point を将来考慮すべきであろう。

なお結論としては二重盲検法が入つて来たのを機会に行なつたこの round table discussion では有効とは何か、化学療法とは何かという疑問と反省を与えてくれたと思う。ここをよくつめない、たとえ化学療法剤の効果判定に二重盲検法を導入することを医倫理が許したとしても出て来た数字に問題を含んでおりその努力の意義が低くなるのを避けられない。また double blind の手

法に習熟することは現在の医療の研究者として必要ではあるが、この double blind の意味するもの、推計学の意味するものとをよく理解してそれに使われる人にならぬよう、またただその数字を免罪符としてみだりに使用することのないようにしたいものである。

また試験管内効果が炎症巣でも再現されるのが化学療法とすればいわゆる open trial でも充分なものではないか。有効性の検定というよりはむしろ自然治癒率の高い感染症に化学療法を行なうことの可否、その意義の検討にこそこの方法は必要なのではないかと思う。

1) 尿路感染症

大越正秋

慶応義塾大学泌尿器科

尿路感染症の場合は、検体である尿を採取しやすいこと、起炎菌以外の細菌の併存が少ないこと、血髄などから、起炎菌の推定が比較的容易であり、さらに菌数計算や検鏡所見(主として上皮細胞にあるような菌は除き、多数の白血球の間、あるいはその中に、一様に散在するようなものをとる)などにより、それを確定できる。

また尿路感染症のうち急性単純性膀胱炎は、そのいわゆるバックグラウンドがだいたい似ており、その症例数がひじょうに多く、かつ女性の青、壮年層に多いので通院が比較的容易であり、また起炎菌の消失に伴って症状も急速に消退する。

これらのことは、いずれも抗菌剤の効果判定用の症例として適当している。

ただ急性膀胱炎の場合は自然治癒傾向が強いので治療効果判定に当つては、その点を注意しなければならないが、2剤またはそれ以上の薬剤の効果を比較する場合には、母集団の症例構成さえ変つていなければ、このことは少しも障害とはならない。もし薬剤の絶対的效果を検査したいのであれば、自然治癒傾向の少ない慢性膀胱炎を選べばよく、こういう症例で確実に細菌が消失するようであれば、絶対的效果があるといえよう。

わたくしはこれらのことを頭において、全国から送られてきた症例を整理し、コンピューターにかけて出てきた数値につき、推計学的な検討を加えて得られた結果について述べる。

手許に届けられた症例数は総計 375 例で二重盲検終了後、キーを開いてみたところ、SMX 単独投与例 199、トライメトプリム併用例 176 であつた。そのうち効果不明例は各々 17 例と 20 例で(両薬剤間に偏りはなく)、これらを除いて処理した。

尿路感染症のうち、なるべくそのバックグラウンドを揃えるためにこの 6 疾患を選び、各々表示のとおりの方

法、期間で薬剤を投与した。

しかし症例の集まつた結果は、大部分が急性膀胱炎であり、他の症例は少数であつたので、以下主として急性膀胱炎につき検討を加えてみることにする。

投薬日を 0 とし 3 日目に検査し得た群①と 3 日と 7 日と両方検査し得た群②に分けて、尿中の細菌と白血球、および排尿痛の 3 つを指標として効果をしらべてみた。

効果判定に先立ちまず SMX 単独投与群 (S 群) と SMX にトライメトプリムを併用した群 (ST 群) との間の症例構成に、また各症状の初診時における均一性について差があるかどうかを検討したが、いずれの項目においてもその差を認めることはできなかった。

本論に入つて先ず治療効果の総合的な効果であるが(これは主として主治医の意見に従つたが、わたくしが若干訂正した部分もある)、全症例についても、3 日目に検査した例についても若干 ST 群のほうが、有効率が高そうにみえるが有意の差ではなかつた。

次に尿中細菌、尿中白血球および排尿痛の消失状況について両群を比較してみた。これはそれぞれの程度を卍を 4 点、卍を 3 点、+ を 2 点、- を 1 点として、投与後の点数の減少度を 3 日目の時点で比較したところ、細菌の減少については明らかに有意の差で、ST 群のほうが減少度が大きかつたが、白血球と排尿痛では各々の減少度において有意の差がなかつた。

次に、投与開始前に明らかに所見や症状のあつた症例についてそれらの消失率を比較した。両群の症例構成に差はない。こういう比較のしかたをしてもやはり 3 日目の細菌消失率において、ST 群が S 群より有意の差をもつて大きく、白血球と排尿痛では有意差が認められなかつた。

次に②の群、すなわち 3 日目と 7 日目に検査が行なわれている症例について述べる。この場合も ST 群と S 群各々の症例構成において差は認められていない。その総合判定ではやはり一見 ST 群のほうが効果があつたようにみえるが、有意の差ではない。しかし、この場合でも 3 日目の細菌所見改善率において有意の差をもつて ST 群がその率が大きかつた。ただし投薬前に所見や症状の認められていた群についてそれらの消失率をもつて比較すると 77.8% と 62.5% で ST 群が勝れているように思えるが、これは有意差ではなかつた。その他、白血球と排尿痛については、両方とも有意差なしの結果に終つている。

分離された細菌の種類は①において、大部分(68.7%)が大腸菌で他は僅かであつた。②においても同様で大腸菌が 70.1% を占めている。症例を大腸菌陽性例に限り、①、②両群において、ST 群と S 群の治療効果を比

較してみると、この場合もいずれの比較でも ST 群のほうが効果が大きいように見えるが、すべて有意差はない。

次に、大腸菌を中心として、その症例の細菌の MIC と投薬によるその消退との関連性を、いろいろの方法でしらべてみたが、唯一の例外を除いて特別の結果を得られなかった。その例外というものは、MIC 100 mcg \leq の症例の細菌消失率で、この率は ST 群が S 群に比し有意の差をもつて大きいという結果になっている。

以下、急性と慢性の腎盂腎炎、慢性膀胱炎、淋疾については症例が少ないので簡単に述べる。症例数の関係で有意差を出すには至らなかったが、原発性急性腎盂腎炎における 7 日目の細菌消失率、淋疾における淋菌消失率などはほぼ 10% の危険率で有意差が認められており、もう少し症例数がふえれば、5% 以下で有意差が出るのではないかと推察される。

以上、臨床効果を総てまとめると、急性膀胱炎症例の尿中細菌の消退においては、ST 群が S 群に勝ると結論してよいようである。

副作用の発現状況は、司会者からあとで他科の症例と合せて評価がある筈なので、ここでは省略する。

反省

われわれは今回の両剤の効果判定に当り、急性単純性膀胱炎の場合、いちおう 3 日目と 7 日目を検査日と定め、尿中細菌と白血球の消失と症状の軽減ないし消退を目標とした。症状については、総括の段階で排尿痛にしばつた（この症状が膀胱炎の経過をせる症状として最もよいと考えられた）のであるが、あとになつていろいろ反省させられることがあつた。

いうまでもなく、抗菌剤の目的は体内組織中の起炎菌を制圧することであり、その結果として患者自身のもつ力により病巣が正常化されて、急性膀胱炎の場合、排尿痛が消退し、白血球がへつてゆくのであつて、尿中の細菌と白血球、および排尿痛の消失過程においては時間的ずれが当然ある筈であり、その点を考慮に入れば、それぞれの検査日も変わつてこなければならぬ筈である。したがつてその検査日は、投薬開始日を 0 とし、細菌については 1, 2 日、排尿痛については 2, 3 日、白血球については 3, 5 日ぐらいが適当であろう。少なくとも細菌の消失については 3 日ではおそすぎるようで、1 日、2 日とチェックしたならばもつと明確な差が出たのではないかと考えられる。この統計において、3 日で差が出て 7 日では差がなくなつていることも上に述べた事情によるものと考えられる。

抗菌剤の尿路感染症に対する治療効果の判定法について、従来わたくしを含めていろいろの人からの提案があ

るが、前に述べたとおり抗菌剤の作用は細菌を制圧することにあつて症状や尿所見の改善はその結果起こる間接的な変化であるという理由で、細菌の消失の有無を判定の主な（あるいは唯一の）指標とすべきであると考える。

2) 耳鼻咽喉科感染症

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科感染症における ST 合剤と SMX の二重盲検法の解析結果から、本法による抗菌性物質評価の 2, 3 の問題点について考察を加えた。

対象疾患患者は関東通信病院、札幌通信病院、名古屋市立大学の各耳鼻咽喉科を訪れた急性化膿性中耳炎および急性扁桃炎で、10 歳以上の症例に限定した。投与方法は ST 合剤 (1 錠中 SMX 400 mg+TMP 80 mg) および比較対照薬 S (1 錠中 SMX 500 mg) を無作為に割付けし二重盲検法にていずれも 1 回 2 錠、1 日 2 回経口投与した。投与期間は 6 日間で、観察項目として両疾患の主要自覚所見、細菌学的検査、白血球数の 3 者を選び、後 2 者はなるべく検査するようにした。観察頻度は初診時、投与 3 日目、投与 6 日目の 3 回を必ずチェックするよう定めた。なお原則としては簡単な局所処置だけで併用療法は避けた。

3 施設の総例数は急性化膿性中耳炎 41 例 (耳数による)、急性扁桃炎 41 例、計 82 例で、Key 開封後の結果によると急性化膿性中耳炎、急性扁桃炎とも S 21 例、ST 20 例であつた。これを各疾患毎に blind のままで controller が全症例を総合判定するとともに、初診時および 3 日目に観察項目がチェックされているものを①、そのうちでさらに 6 日目にもチェックが確実にこなされたものを②として、それぞれの症例構成、総合判定、観察項目別に推計学的分析を行なつた。

その結果、総合判定として急性化膿性中耳炎では S に比し ST が 5% の有意水準をもつてほぼ優れており、急性扁桃炎では両剤間に優劣なしという成績であつた。また症状別の共分散分析および症状消失率による検定では、急性化膿性中耳炎において、耳痛の改善が S のほうにすぐれている傾向が一般的にみられたが、耳漏については 6 日目になると ST のほうが優れてくることが明らかにされた。これは急性中耳炎の場合、炎症が悪増して鼓膜穿孔に至り、耳漏が流出すると耳痛が自然に消失するという特殊事情があり、この点、耳痛は急性中耳炎の臨床効果判定の指標としては不適當であろうかと考えられた。また急性扁桃炎では咽頭痛、扁桃発赤などが初診時～6 日目の検定で ST がややよいような成績を得た

が、総合判定では S, ST とも比較的高い有効率を示し、有意差を見出すことが出来なかつた。すなわち、血液供給に富み薬剤の移行が比較的好く、治療効果もあげやすい扁桃では 2 剤間の優劣を評価することはむずかしく、このような評価に用いる疾患としては、あるいは不適当な疾患と言えるかも知れない。

以上の成績から、抗菌性物質の臨床評価を行なうに当つては疾患毎の病態と症状の特殊性を充分勘案して、重点的に指標を設定することが必要であり、また対象にどのような疾患を選ぶかということも重要な問題点であることを指摘した。

3) 口腔外科領域感染症

上野正

東京医科歯科大学口腔外科

未着

4) 気道感染症

三木文雄

大阪市大第一内科

ST 合剤が SMX 単独に比して臨床効果に有意差が存在するか否かの検討を目的として、気道感染症における両薬剤の効果を二重盲検法により比較した。

対象疾患は、臨床効果の疑問な SMX を対照薬剤としたため、重症感染症は対象にし得ず急性上気道感染症に限定した。

ST 合剤または SMX はともに 1 日 4 錠 (いずれも 2 錠ずつ 1 日 2 回経口投与)、乱数表により投与した。

病原体検索 (ウイルス検索を含む) を実施する予定であつたが、実施された症例は皆無に等しかつた。

薬剤投与後 48~72 時間目の症状の変化を重要視し、併せて 5 日目の症状を観察した。

アンケート受領数は急性気管支炎 41 例、急性上気道炎 (扁桃炎、咽喉炎、喉頭炎、上気道炎、感冒) 88 例、その他 4 例計 133 例であつたが、他剤併用の 19 例は除外し、症状追跡不充分的症例も除外した急性気管支炎 39 例 (SMX 19 例, ST 合剤 20 例)、急性上気道炎 67 例 (SMX 34 例, ST 合剤 33 例) につき、臨床効果の比較を実施した。

ST 投与群と SMX 投与群の症例構成および初診時の症状の比較を実施した上、薬剤投与後 3 日目までに全ての症状が消失したものを著効、症状改善がかなり認められたものを有効、全く症状改善のみられないものを無効としての総合効果判定を両群で比較し、さらに各症状の (卅) に 3 点、(卍) に 2 点、(一) に 1 点の点数を与え、

各症状項目について薬剤投与による軽快の程度を共分散分析により比較した。また初診時に多くの症例で症状を認めた症状について、薬剤投与後の症状消失率を両薬剤間で比較した。

初診時の症例構成および症状の両薬剤間の比較は、急性気管支炎の喀痰、咳嗽が両群で有意差のみられた以外、他は全て差はみられなかつた。

急性気管支炎に於いては、総合効果判定では両薬剤間に差は認められず、症状軽快の共分散分析では 3 日目および 5 日目判定の悪寒、頭痛・頭重、咽頭痛・咽頭不快感、5 日目判定の咳嗽、喀痰、嘔声で ST 合剤が SMX よりよい成績のようであるとみられ、このうち、3 日目判定の悪寒、3 日目および 5 日目判定の頭痛・頭重では有意水準 5% で有意差を認めた。また一般化直接確立検定法でみた 5 日目判定の全身倦怠感でも有意水準 5% で ST 合剤が SMX よりすぐれた成績を認めた。症状消失率でみると、3 日目および 5 日目判定の悪寒、頭痛・頭重、咽頭痛・咽頭不快感、5 日目判定の咳嗽、喀痰で ST 合剤が SMX よりすぐれたようであるとみられ、このうち 5 日目判定の頭痛・頭重は 5% の有意水準で有意差を認めた。

いつぼう、急性上気道感染症では、3 日目判定、5 日目判定いずれに於いても、総合効果判定、症状軽快度、症状消失率いずれも両薬剤間に有意差は認められなかつた。

以上のとおり、急性気管支炎に於いては、症状改善度あるいは症状消失率でみた場合、SMX に比して ST 合剤がすぐれた成績を得たが、急性上気道炎では ST 合剤と SMX の間に差は認められなかつた。

急性上気道感染症は疾患の性格上、果して細菌感染症がウイルス感染症か不明の症例が多く、たんにアレルギー性変化で症状を現わしている可能性もあり、抗菌性物質の投与が直接的には無意味であつた症例が存在する可能性がある。またいつぼう、自然治癒傾向のために、両薬剤の差異が表面に現われなかつたのかも知れない。

昨年の本学会で発表された ST 合剤の治療成績に於いて、かなりよい臨床効果が認められ、その際にも急性上気道感染症に対する効果がむしろ中等症以上の感染症に対する効果に劣る成績であつた。今回は二重盲検法による比較試験であり、しかも、対照薬剤が SMX であることから、投与対象疾患を気道感染症のうちで軽症の上気道感染症に限定せざるを得なかつたが、その結果得られた ST 合剤と SMX との間に有意差なしとの成績は、上記のような理由により、両薬剤の治療効果に差がないとは断言し得ないものである。この点、感染症に対する抗菌性物質の二重盲検法による薬効比較試験に大きな問

題が存在するといえよう。

〔質問〕 藤井良知(帝京大)

各 Speaker に

- 1) 貴領域の感染症で起炎菌の消失を効果判定のパラメーターとなし得るのは何か。
- 2) 臨床症状でパラメーターとなし得るのは何か。
- 3) 観察の時間。

〔答〕 大越正秋(慶大)

尿路感染症においては指標として症状をとることは不適當で、専ら菌の消失を指標とすべきである。

〔答〕 馬場駿吉(名市大耳鼻咽喉科)

急性化膿性中耳炎でも鼓膜穿孔がなく、従がつて耳漏のないものでは細菌学的検査を施行することが出来ず、急性扁桃炎でも常在菌との関係から、細菌の消長を薬効の指標とはしがたいのが現状である。

急性化膿性中耳炎では耳痛の消長が実際の臨床効果と結びつかない場合が多い。たとえば、鼓膜穿孔の寸前が最も強く、さらに鼓膜穿孔に至つて耳漏が流出する時期には、病変の軽重とは別に耳痛が消失することなどがあるからである。従がつて耳痛は薬効判定上の指標としては不適當であることを今回の解析から知り得たわけである。それぞれの疾患毎に症状の特殊性を充分考慮し、何を指標とするかを検討する必要がある。

二重盲検法における薬効判定の時間的なチェック・ポイントの問題であるが、急性化膿性中耳炎、急性扁桃炎ともに投与開始後6日目にはじめて両剤間にある程度の所見の差が見出されたものが多く、当科領域疾患では6日目のチェックをかなり重視すべきであるとの感を深くした。

〔答〕 上野正(東京医歯大第1口腔外科)

臨床において遭遇することの多い急性智歯周囲炎およ

び急性齒槽舌炎の発症から日をおつての経過をみると、初期の軟組織の蜂窩織炎様病変の時期が抗菌剤の第1の適応症と考える。従がつてこの時期に起炎菌を検出することは極めて困難である。

〔答〕 村尾裕史(リリー研究所)

米国では抗菌剤の薬効評価には現在二重盲検法は要求されていない。

そのため well controlled study という目標に近づくためには診断、効果判定基準をできるだけ確実に統一するほうに努力がはらわれている。

これに関連して検査成績に不測のパラッキが出ないように検査室の成績を品質管理的手法で常にチェックすることが要求されている。

〔追加〕 桑原章吾(東邦大微生物)

化学療法剤の絶対効果の立証には比較試験の必要性はない。しかし配合の価値、数薬の比較には controlled trial(二重盲検とは限らない)が必要と考える。

〔質問〕 藤井良知(帝京大)

Double blind 法で placebo 群をおくこと自体、急性感染症の場合問題があるが、この点赤痢に対する研究のコントローラーとなつた勝氏の意見を伺いたい。

〔答〕 勝正孝(川崎市立病院)

ST 合剤と S 剤と細菌性赤痢を中心とした腸管感染症に二重盲検試験を行なうことは S 剤が現在では細菌性赤痢には無効であるので関係の諸先生の御賛同を得られなかつた。

細菌性赤痢の臨床効果の判定基準は菌の消失、再排菌、その他のシッカリした parameter があるので二重盲検を敢えて実施する必要はないのではないかとこの印象を持つておる。