

第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会

期 日 昭和 49 年 12 月 6, 7 日

会 場 徳島県郷土文化会館 (徳島市)

会 長 螺 良 英 郎 (徳島大学教授)

〔特別講演〕

化学療法における宿主感染防禦能

—マクロファージの食菌現象を中心に—

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物学

研究協力者

京都薬科大学微生物学教室

西野武志, 大槻雅子, 平井芳美, 井口博史, 福井正憲,
黒田浩之, 中野一行, 安部史紀, 宇洋井幸男, 尾花芳
樹, 斉藤正人, 奥村陽子, 国岡美佐子, 久保田満寿代,
杉原芳樹, 馬庭いずみ, 山岸純一, 山田作夫, 三和秀
明, 中尾雅文, 落合一頼

≡ネプロダクション研究室

小林米作, 高岡成好, 浅野 勲

はじめに

感染症の化学療法は、めざましい進歩をとげてきた。しかしながら化学療法剤の多くは、感染した病原微生物の分裂・増殖を阻害して宿主の感染防禦能により浄化されやすくする働きをもっているにすぎないといわれている。宿主の先天の防禦能には、1) 身体外部の防禦装置、2) 常在細菌叢、3) 体液性抵抗因子、4) 細胞性抵抗因子、5) 宿主の全身の生理状態などがあげられる。今回はとくに細胞性抵抗因子の1つであるマクロファージならびに一部好中球の食菌現象と、抗生物質の抗菌作用との協同効果に関して、私どもの教室で得られた知見について報告する。

1. 抗生物質の限界(映画を含む)

まず最初に、*in vitro*におけるCephalothin(CET)の抗菌像を観察した。*E. coli* NIH JC-2の対数期にCET 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2 MIC)を作用させて、1時間後洗浄し、薬剤を含まない培地へ移したものと、作用しつづけたものとの生菌数を12時間まで測定した。洗浄しないものは7時間で菌は死滅したが、洗浄したものは、12時間後には対照と同じく 10^8 レベルに達した。映画による形態観察でも同様のことが見られた。すなわちCETを大腸菌に10 MIC, 2 MIC作用し続けたものは漸次溶菌していったが、2 MIC作用後洗浄し、新しい培地に移したものは、生き残った菌が、再分裂を始め、最後には画面い

っぱいに増殖した。

次に*in vivo*でのCETの抗菌作用を観察した。 10^6 レベルの大腸菌を、マウス腹腔内に接種し、2時間後にCET 2 mg/mouseを皮下投与した。結果はFig. 1に示すように、血中でのCETは30分で50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 近くにまで上昇し、2時間後には、ほとんど消失した。MIC以上の有効血中濃度は、約1時間継続したことになった。その時の血中での菌数は、16時間では 10^6 レベルに達したが、その後は横ばい状態で、次で2日目、3日目と減少して 10^2 レベルになり、別に準備したこの群のマウスはすべて生存していた。肺、腎などの臓器においても同様の傾向であった。なお対照の無処置群では感染後4時間で 10^8 、18時間後では 10^8 以上となり、全群このマウスは感染死した。このことから*in vivo*では、薬剤の抗菌作用により減少し、再増殖しだした菌は、宿主側の先天の防禦により処理され減少して行き、マウスは感染死から救われたと思われる、今さらながら生体防禦の重要性を認識することができた。

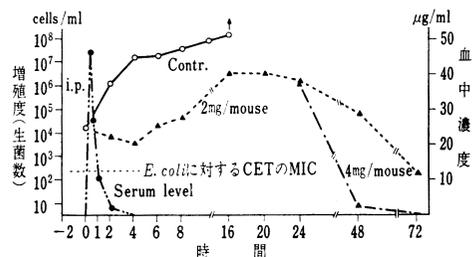
2. 各種細菌に対するマクロファージの食菌現象(映画)

ブドウ球菌、大腸菌は貪食および消化がひじょうに容易であった。緑膿菌は貪食され難く、逆にマクロファージが破壊された。肺炎桿菌は貪食されたが消化されにくくマクロファージを破壊した。結核菌は、マクロファージ内で活発に増殖を始めた。

3. 化学療法剤添加時の食菌現象(映画)

黄色ブドウ球菌にCephalexin(CEX)を5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、大腸菌に15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 作用させ、薬剤存在下にマクロファージによる貪食を観察すると、貪食後ひじょうに消化されやすかった。また肺炎桿菌にST合剤10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を作

Fig. 1 マウス実験的大腸菌感染症に対するCETの効果——血中濃度、血中菌数の消長——



用させた場合も同様であった。

4. 化学療法剤により増殖阻止された細菌の性状変化と、宿主感染防禦能に対する変化

a) 蛋白合成阻害抗生物質 Spiramycin (SPM) により細胞壁が著しく肥厚したブドウ球菌の場合

黄色ブドウ球菌の細胞壁を SPM により肥厚させた場合、その性状は正常ブドウ球菌に比べ、ほとんど大差は認められなかったが、肥厚化した壁のアミノ酸含量が少しふえていた。また肥厚細胞壁中のリン含量の減少、および N-アセチルグルコサミンのタイコイン酸分画への取り込み阻害からタイコイン酸含量が減少していると考えられた。いっぽうマクロファージによる貪食については、*Staph. aureus* Smith では、肥厚化菌が正常菌の約 2 倍取り込まれやすくなっていたが、*Staph. aureus* 209 P-JC では逆であった。マクロファージによる殺菌については肥厚化菌と正常菌の差は、ほとんど認められなかった。

b) 細胞壁合成阻害抗生物質 Sulbenicillin (SBPC) により菌体を著しく伸長化した緑膿菌

緑膿菌の菌体を SBPC で正常菌の約 7 倍に伸長した伸長化緑膿菌の諸性状を Table 1 に示した。伸長化緑膿菌は、正常菌に比べ、物理的・化学的抵抗性は弱く、病原性も減弱していた。また、正常菌に比べ数倍マクロファージに貪食されやすくなり、マクロファージの殺菌能も、正常菌では 90 分で低下したのに比べ、伸長化菌では 120 分後も継続していた。

5. 化学療法剤がマクロファージの貪食能に及ぼす影響

a) マクロファージの生存に及ぼす影響

マクロファージに、各々の薬剤を 200 $\mu\text{g/ml}$ となるよ

Table 1 Sulbenicillin で伸長化した緑膿菌の諸性状

	実験内容	正常菌	伸長化菌
物理的性質	温度に対する抵抗性	強い	弱い
	超音波に対する抵抗性	強い	弱い
化学的性質	石炭酸に対する抵抗性	強い	弱い
	Lysozyme に対する感受性	非感受性	感受性
	Gentamicin に対する感受性	感受性	感受性高まる
病原性	マウスに対する毒性	強い	弱い
	マクロファージに対する毒性	強い	弱い
	内毒素の発熱性	強い	弱い
	リムラス試験	強い	弱い
	マクロファージによる貪食性	難	易
抗原性	凝集反応試験	差なし	

うに添加し、1時間後の生存率をトリパンブルー染色により判定したが、生存率には、各薬剤ともあまり影響なかった。しかしこれをギムザ染色してその形態を観察すると、細胞壁合成阻害の薬剤はとくに異常なかった、ただ CET が約 90% に細胞質の腫大が見られた。蛋白合成阻害の薬剤もとくに異常なかった。細胞質膜障害の COL では、約 80% に細胞質に脂好性の granule が出現し、細胞質が腫大し、核・細胞質とも不整形となった。核酸合成阻害の NA は、約 10% に Vacuole 変性、核崩壊が見られ、RFP では約 10% に細胞質の崩壊、核崩壊、核濃縮、FT では核濃縮がみられた。

b) マクロファージの貪食能に及ぼす影響

マクロファージを 1 時間、各薬剤の 0.2, 2, 20, 200 $\mu\text{g/ml}$ で前処理後、洗浄し薬剤を除いて、*Staph. aureus* 209 P-JC を貪食させた。結果を Fig. 2, 3 に示した。COL は濃度に応じ、徐々にマクロファージの貪食能は低下した。TC の 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で少し高まったが、他の蛋白合成阻害の薬剤では横ばいかあるいは低下した。NA は横ばいで、RFP は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で高め、他の濃度では低下していった。

6. 貪食能を増強させる物質 (映画を含む)

4-Methyl uracil (4-MV), Lysozyme, Tuftsin などで、3 剤ともマクロファージの貪食能を高めた。とくに Tuftsin については、京大薬学部・矢島治明教授の合成

Fig. 2 マクロファージの貪食能に及ぼす薬剤の影響 (1)

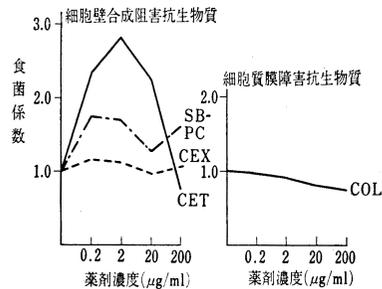
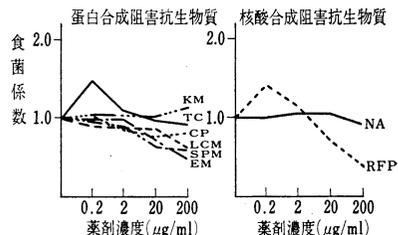


Fig. 3 マクロファージの貪食能に及ぼす薬剤の影響 (2)



された Tuftsin を用いて、多形核白血球、マクロファージの chemotaxis(走化性)、食食に及ぼす影響を調べた。Chemotaxis は Boyden chamber 法で実施した。マクロファージには $0.02 \mu\text{g/ml}$ で、多形核白血球には $0.2 \mu\text{g/ml}$ で 4~5 倍に chemotaxis が促進された。大腸菌、ブドウ球菌に対する食食能も、マクロファージでは $0.02 \mu\text{g/ml}$ 、多形核白血球では $0.2 \mu\text{g/ml}$ で促進された。Tuftsin のこのような現象を多形核白血球を用いて映画でも観察することができた。

む す び

以上、マクロファージの食菌現象を中心に話を進めたが、最後にマウス生体内で白血球と CEX が互いに力を合わせて病原大腸菌を駆逐していく様子を映画でとらえ、そのすばらしい白血球の食菌に対して悪い影響を与える化学療法剤であってはならないと思う。そして病原微生物とのたたかいは、無限に大きい自然の防禦能と、人間が生み出した化学療法剤とを如何にコントロールするか、それは私ども人間の知恵にかかっていると思う。

〔教育講演〕

免疫と化学療法

武 谷 健 二

九州大学医学部細菌学教室

感染症と免疫との関連は古くから問題にされてきたが、最近の免疫学の進展に伴い再び詳細に他の免疫生物学的現象と対比されつつ解析されるようになった。

いっぽう、感染症だけでなく各種腫瘍やいわゆる自己免疫疾患など、その発生、成立進展に免疫の関与する疾患はきわめて広い範囲にわたっている。これら疾患における免疫の果たす役割が次第に明らかにされると同時に、治療法としての化学療法と免疫とのかわり合いは重要な意味をもってくる。

最近の免疫生物学の急速な進展は胸腺の機能の解明に始まった。その研究をいとぐちとしてリンパ系細胞としての T 細胞、B 細胞およびマクロファージの機能がそれぞれ次第に明らかにされるに到った。感染症の成立、進展、治癒に当って免疫が重要な役割を演ずることは古くから知られていたが、最近の免疫生物学の進展に伴い、従来明らかでなかった細胞性免疫に基盤をおく感染防禦免疫の本態が次第に明らかになりつつある。とくに新生時胸腺摘出動物あるいは成熟時胸腺摘出と X 線照射とを併用して T 細胞の機能を低下させた動物を用いた感染実験によって、リステリア症、結核症などの細菌感染症だけでなく、カンディダ症などの真菌感染症やヘルペス、ポックスなどのウイルス感染症においても、T 細胞を主

体とする細胞性免疫が感染防禦の主役を演じていることが明らかになってきた。しかも、その細胞性感染防禦免疫の本態としては、次のようなことが考えられている。すなわち、細菌感染症においては、感作リンパ球と細胞性抗原との特異的結合に基づいて放出されるリンホカインによって活性化されたマクロファージ内で細菌の増殖抑制が行なわれる。また、ウイルス感染症においては、ウイルス感染細胞表面に出現した新抗原物質に対して感作リンパ球が産生され、この感作リンパ球による標的細胞破壊にもとづいてウイルス増殖の場をなくすことが考えられている。

感染症の治療に際して、とくに考慮すべきは、上述のような免疫を主体とした宿主側の感染防禦反応である。化学療法剤によって感染微生物に damage を与えたとしても、最終的にこれら微生物を処理するのは宿主側であることを常に念頭におく必要がある。従がって、化学療法剤の投与や選択に当っては宿主の免疫を主体とする感染防禦反応をできるだけ損わないような配慮が望まれる。また、従来ややもすれば微生物自体に対する抗菌力だけを念頭において化学療法剤の開発が行なわれてきたが、将来とも免疫を低下させないような化学療法剤の開発、さらには免疫能力を増進させるような immunopotentiator とよぶべき薬剤の開発が切に望まれる次第である。

〔質問〕 荒木 徹 (岡山大泌科)

Proteus mirabilis を用いるラット逆行性腎盂腎炎に細胞免疫の存在を仮定して実験をすすめているが、*in vitro* の方法として MIT を用いている。この抗原としては、どういう形のものがよいか、教示されたい。

〔回答〕 武谷 健二 (九大細菌)

Proteus による実験的腎盂腎炎の場合、菌体構成成分のうち抗原として働いている物質は必ずしも明確になっていないと思うので、差し当り全菌体を抗原として使用されるのがよいと思われる。

〔シンポジウム I〕

Klebsiella 感染とその化学療法

司会にあたって

三 木 文 雄

大阪市立大学内科

青 河 寛 次

神戸中央病院産婦人科

化学療法による感染症の変貌のひとつに、近年、GNB の増加とその感染がひろく着目され、ことにいわゆる

“グラム陰性弱毒菌”感染が臨床で重視されてきた。このうち、合成 Penicillin や Cephalosporin C が臨床で汎用される時期に軌を一にした *Klebsiella* sp. の増加とその感染をめぐる臨床課題も、まことに注目すべきテーマである。

例えば、検査室レベルにおける *Klebsiella* の同定方法は現在見解の相違があり、また、莢膜多糖体の免疫現象に及ぼす影響なども興味あるところである。いっぽう、ベッドサイドからみた *Klebsiella* 感染の実態もまた着過できない幾多の問題点を孕んでいる。

そこで、本シンポジウムを通じて、これら基礎と臨床の接点を明らかにし、“*Klebsiella* 感染とその化学療法”研究への今後のつながりをえたいと期待している。

a. *Klebsiella* の分類とその病原性

坂崎 利一
国立予防衛生研究所

Klebsiella と *Aerobacter* との分類には少なくとも 60 年以上にわたる混乱があったが、現在では *Aerobacter* は細菌の名称から削除され(廃棄名)、両者間の混乱はなくなった。いま *Klebsiella* といわれる菌は、腸内細菌の定義にきめられた性状をもち、定型的には硫化水素陰性、VP 反応陽性、フェニルアラニンデアミナーゼ陰性の非運動性菌である。

Klebsiella 属には *K. pneumoniae*, *K. ozaenae* および *K. rhinoscleromatis* の 3 菌種が一般に認められているが、*K. pneumoniae*(広義の)に該当する菌株を、さらに *K. pneumoniae*(狭義の), *K. edwardsii*, *K. atlantae* および *K. aerogenes* の 4 菌種に分類することを提案するものもあり、また *K. aerogenes* 中のインドール陽性菌を *K. oxytoca*, 現在 *Enterobacter aerogenes* として認められている菌を *K. mobilis* として上記 4 菌種に追加しようとする学者もある。

これら菌種の分類はいずれも生化学的性状にもとづくが、菌種の分類とは別個に、*Klebsiella* 全体を一括した血清型が確立されている。*Klebsiella* の血清型別は莢膜抗原および O 抗原の組みあわせで行なわれ、前者では 1~72, 後者では 1~4 の抗原が知られている。なお、血清型と菌種とはある程度の相関関係があり、それらは疫学調査に利用価値がある。

Klebsiella の菌種および血清型と病原性との間には、原則的には明らかな関連性は認められていない。各種の材料から分離された *Klebsiella* 菌株を通覧すると、*K. edwardsii* は一般に重症例に多い傾向があるが、この関係を確認するにはなお多くの菌株についての調査が必要である。

b. 混合感染における *Klebsiella* の意義

藤井 修 照
名市大外科

Klebsiella 感染症は難治性感染あるいは重症感染として特別問題視されていないのが現状である。教室の術後感染検出菌を 1965 年を境として前後 5 年間についてみると、総体的にはグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌への移行、*Klebsiella* と *Pseudomonas* の増加という顕著な特徴が認められる。10 年間の重症緑膿菌感染症例について感染経過中の検出菌の推移と予後との関係を見ると、感染当初から *Klebsiella* と *Pseudomonas* との混合感染であった症例は極めて予後が悪く、死亡直前 *Klebsiella* の関連している症例が多い。感性抗生剤が駆使できなかった頃 *Pseudomonas* が重症例の予後を不良にする主役を演じたことは否めないとしても、*Klebsiella* の関与がこの現象に相乗的に働くという印象が強い。

肝、胆、脾疾患の術後感染症例を調べて、これらが混合感染として出現することが多く、検出菌のパターンは化学療法の内容と因果関係が明瞭であること、*Klebsiella* の出現率については原疾患の良性、悪性には無関係であるが、ひとたび悪性疾患に *Klebsiella* を含む混合感染が出現したら、とくに予後不良になり易いこと、さらに *Klebsiella* 感染による臨床像の特色は全体を通じてとらえ難いことが判った。

Klebsiella 莢膜から抽出される莢膜多糖質(CPS と略す)が免疫寛容現象を惹起することが知られているが、CPS 投与によりマウスに抗体産生の低下がみられ、このマウスは緑膿菌攻撃に極めて弱い。CPS と *Pseudomonas* をマウスに同時投与すると、他のグラム陰性桿菌と比べひじょうに高い死亡率を示し、前述した臨床的印象を裏付ける成績を得た。

免疫電気泳動により CPS は LPS や Zymosan と同様ヒト補体系を活性化するという知見を得たが、CPS の量によっては、Macrophage や B-cell など免疫細胞が補体系を介して作用を受け、一時的に感染に対する活動性を失なうことが推察される。

c. *Klebsiella* の分布と分類、その臨床的意義

齊藤 厚
長崎大学医学部第二内科

Klebsiella は penicillin 系抗生剤に耐性であり、最近その感染症は増加傾向にある。私達は数年来本菌の呼吸器感染症における意義について検討してきたが、今回

は以下の事項について報告する。

1) 私達が採用している分類：我国では一般に BERGEY'S manual によって行なわれているが、諸外国では COWAN ら(1960)の分類が広く用いられつつあり私達も昭和 44 年からこの方法を採用し、また SLOPEK(1967)の分類も用いている。これに従うと通常分離される *Klebsiella* の大多数は *Kl. aerogenes* であり、次いで *Kl. edwardsii*, *Kl. pneumoniae* (*Kl. p.*), *Kl. ozaenae*, *Kl. rhinoscleromatis* の順であった。

2) 各種材料からの検出：臨床材料では喀痰、尿からの分離が最も多いが、その他あらゆる臨床材料から本菌は分離された。また、イギリス(30 株)、ケニヤ(30 株)から送付された臨床分離の *Klebsiella* 属はすべて *Kl. aerogenes* と同定され我国における傾向と同様であった。いっぽう、当院内の廊下、手洗い等からの本菌検索では *Bacillus*, *Fungus* 等をのぞけば *Ps. aeruginosa* (14%) に次いで本菌 (*Kl. aerogenes*) が多く分離され (10%)、充分院内感染菌となり得ると考えられた。

3) Penicillin 系抗生剤使用との関係：入院患者の喀痰、剖検肺についてこれら抗生剤の使用の有無と本菌検出状況についてすでに報告したが、今回の調査でも全く同様の成績が得られ、使用群 80%、非使用群 25% の出現率であった。院内健康人の保有率は 1.1% と低率であった。

4) 臨床的意義：本菌感染症は身体のあらゆる部位において認められるが、喀痰から検出されただけでは通常臨床的意義を認めないことが多かった。私達が経験した本菌性激症肺炎はすべて *Kl. aerogenes* により惹起されており、*Kl. p.* (Friedländer's *Bacillus*) によるものは未だ経験していない。また *Kl. p.* は喀痰以外からも分離され、*Kl. aerogenes* と *Kl. p.* の肺起病性に関する動物実験では両者に差異を認めなかった。稀な例として *Kl. edw. var. edw.* による化膿性心外膜炎、*Kl. ozaenae* による慢性呼吸器感染症 (5 例) を経験しているので *Klebsiella* 属の分類と臨床像との関連について、さらに追求したい。

d. 内科系 *Klebsiella* 感染症の臨床像

尾崎 達郎
大阪市大第一内科

抗生剤の進歩、普及が、感染症における起炎菌の相に、耐性菌感染、菌交代現象を通じて、ますます影響をおよぼしつつある。その中で近年増加の傾向を示す難治性感染症の 1 つとして *Klebsiella* 感染症の実態を、内科学の立場から把握するために、過去 10 年間に、吾々の内科に入院した患者のうち、感染症を認めた全症例を

対象として、以下の点について検討を加え、多少の知見を得たので報告する。なお、*Klebsiella* の実態を把握することを目的とするために、*Klebsiella* 感染症を「*Klebsiella* 起炎患者」、*Klebsiella* が検出されてはいるが、それが必ずしも起炎菌とは考えられない場合も「*Klebsiella* 検出患者」としてとり扱い、各々について、*Klebsiella* を検出しない他の感染症患者と比較検討を加えた。

① 全ての感染症患者に対して、「*Klebsiella* 起炎患者」、および「*Klebsiella* 検出患者」の比率が、年次的にどのような変動を示すか、各臓器感染症別に比較検討した。

② *Klebsiella* 感染症の増加が、菌交代現象とどのような関係にあるかをみることを目的として、前記 *Klebsiella* 感染症患者の比率と、諸種抗生剤使用の年次的推移とを比較検討するとともに、「*Klebsiella* 起炎患者」、*Klebsiella* 検出患者」について、*Klebsiella* が起炎菌となる前、あるいは *Klebsiella* が検出される前の化学療法の内容を各症例毎に検討した。

③ *Klebsiella* 感染症が、宿主側の何らかの因子に関連して発症するものであるか否かを検討するために、「*Klebsiella* 起炎患者」、*Klebsiella* 検出患者」、*Klebsiella* 非検出感染症患者」の各々について、その background factor を、とくに重篤な基礎疾患の有無、あるいはステロイド剤・免疫抑制剤・抗癌剤の投与、放射線照射の有無をも含めて比較すると同時に、各々の患者の症状分析を行ない、*Klebsiella* 感染症の病像の特殊性について、検討を加えた。

e. 尿路感染症における *Klebsiella* の意義

藤村 宣夫
徳島大学泌尿器科

尿路感染症では単純性感染はその大半が *E. coli* に起因するが、尿路に尿流障害をもたらすような基礎疾患をもっているときには、感染の場がさらに複雑になり、*E. coli* に代って *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* などが主役を演じるようになり、その一役を化学療法剤が買って出ていることはいぬめない。

また感染による死亡が減少するとともに、より重篤な基礎疾患を有する患者の増加が、さらに *E. coli* 以外の細菌感染を助長している。そこで泌尿器科領域の *Klebsiella* 感染における宿主側因子、細菌、化学療法剤の関係について解析をこころみ、その背景に存在する因子を浮き彫りにしてみた。

尿中分離菌頻度

徳島大学泌尿器科における 1970~73 年までの年次別

尿中分離菌頻度ではグラム陰性桿菌は4年間を通じて70%前後であるが、菌種別では *E. coli* は減少し、*Pseudomonas* は72, 73年と増加の傾向にある。

Proteus には変動はみられず、*Klebsiella* は70, 71年に比べて72, 73年は12.0%, 10.1%と減少している。

外来、入院の分離菌についてみると *E. coli* は外来に多く、*Pseudomonas* は逆に入院に多く、*Klebsiella* は両者にほとんど差がみられず、外来12.8%, 入院12.7%であった。

尿中分離菌を診療科別にみると内科、産婦人科、泌尿器科では、*E. coli* はそれぞれ30.7%, 40%, 22.7%と内科、産婦人科に多く、*Pseudomonas* は3.1%, 6.0%, 12.7%, *Klebsiella* は10.8%, 10.2%, 12.6%といずれも泌尿器科に高頻度に分離され、複雑性感染症の存在を示唆している。

また検体別 *Klebsiella* 分離頻度は糞便18.8%, 尿13.6%, 咽頭粘液11.2%, 膿汁分泌物8.8%, 喀痰8.6%で糞便につぐ頻度であった。

宿主側因子、細菌、化学療法剤の関係

4年間に *Klebsiella* が分離された113例について急性、慢性感染別にみると、急性尿路感染は5例(4.4%)、慢性尿路感染は108例(95.6%)で慢性に圧倒的に多い。

基礎疾患の有無についてみると外来では52例中、有り34例(65.4%)、無し18例(34.6%)、入院では61例中、有り59例(96.7%)、無し2例(3.3%)で外来では基礎疾患のないものにも比較的多くみられるが、入院では患者のほとんどが尿流障害という基礎疾患をもっている。

外来、入院をまとめると113例中基礎疾患のあるもの93例(82.3%)、ないもの20例(17.7%)であった。

基礎疾患は腎、尿管、尿道、前立腺の全尿路にわたり、部位による差はみられない。

疾患別には外来では特異性はみられず入院では膀胱癌、前立腺肥大症のような留置カテーテルの頻度の高い疾患に多い。

Klebsiella が留置カテーテル患者から高頻度に分離されることは周知の事実であるが、*Klebsiella* 分離患者の36.1%が分離直前および分離時にカテーテルを留置していた。

また、3カ月間以上経尿道的にカテーテルを留置し、抗生物質の投与を受けていない26症例から分離された46株の内訳は *Klebsiella* 13株、*E. coli* 10株、*Enterococcus* 7株、*Pseudomonas* 6株、*Proteus* 5株で、*Klebsiella*

感染と留置カテーテルの関連性ははっきりしている。

手術を行なった54例について手術前後の分離頻度をみると、術前11例(20.4%)、術後43例(79.6%)で手術後に多く、宿主の防禦力、化学療法剤の影響がうかがわれる。

Klebsiella 感染と化学療法剤の影響について検討した結果、*Klebsiella* が分離される直前および分離時に使用していた化学療法剤をみると129症例中、ABPC 29例、Sulfamethizole (Urcydal) 19例、CET 13例が上位を占め、なかでも合成ペニシリン系 ABPC, CBPC, SBPC の3剤で39例、31.2%におよび、Sulfamethizole をあわせると、ほぼ50%が *Klebsiella* に感受性のない化学療法剤の使用によって出現している。

Klebsiella の病原性については一般的に *E. coli* のそれと比べて弱いと考えられているようであるが、尿路感染症で38.5°C以上の発熱をみた91例から、発熱時に分離された129株の内訳は *Pseudomonas* 29株、*E. coli* 26株、*Klebsiella* 23株、*Cloaca* 20株で、この4種で76%を占め、このうち明らかに起炎菌と考えられるものは *Pseudomonas* 25株(86.2%)、*E. coli* 19株(73.1%)、*Klebsiella* 17株(73.9%)、*Cloaca* 18株(90%)で *Pseudomonas*、*Cloaca* に比べると *E. coli* とともに発症の原因菌として演じる役割はやや少ないようである。

つぎに発熱時に何らかの化学療法を行なった結果、下熱時に菌交代現象によって出現した菌についてみると、40株中 *Klebsiella* が20株(50%)と圧倒的に多く、起炎菌としてよりも交代菌として尿路から分離される印象が強い。

菌交代に直接関係した抗生物質をみると ABPC 9例、CET 4例、CBPC 2例、CEX 2例などで、ここでも合成ペニシリン系抗生物質の使用が目される。

また、下熱時に菌交代現象により *Klebsiella* が出現した前記の20例について、その後の動向を観察すると、*Klebsiella* によって再び発熱をきたすか、感染が増悪したものはわずかに1例で、残りの19例は発熱もなく、中でも11例は交代した *Klebsiella* に全く感受性のない化学療法剤を投与していたにもかかわらず菌の消失がみられ、患者の防禦能が *Klebsiella* 感染臨床経過に大きく関与しているようである。

Klebsiella 感染症

Klebsiella 感染をきたした患者の中で、はたしてどの程度のものが臨床的に感染症と見なされ、取り扱われているのであろうか。

今回、著者らが検討した113例の *Klebsiella* 感染者

について明らかに感染症であると考えられるものは、外来では 52 例中 8 例 (15.4%)、入院では 61 例中 18 例 (29.5%) で計 26 例 (23%) で意外に少ない。

つまり、前述の諸因子が満された場合には容易に exogenous に *Klebsiella* 感染が惹起されるが、感染症が成立するには到らないようである。そこで感染症が成立するために必要な条件について 26 例を解析してみた。

外来の 8 例では、留置カテーテルの有無についてみると全例カテーテル非留置患者で、基礎疾患は外傷性尿道狭窄が 2 例にみられ、残りの 6 例は単純性の慢性膀胱炎 (4 例) と慢性腎盂腎炎 (2 例) であった。

入院の 18 例では全例何らかの基礎疾患をもち、手術の有無では術前 4 例 (22.2%)、術後 14 例 (77.8%)、留置カテーテルの有無では、留置者 11 例 (61.1%)、非留置者 7 例 (38.9%) で、術前カテーテルを留置していないもの 4 例 (22.2%)、術後カテーテルを留置していないもの 3 例 (16.7%)、術後カテーテルを留置したもの 11 例 (61.1%) であった。

以上のとおり、*Klebsiella* 感染症でも外来と入院では発症の様相に差がみられる。

外来では前述のような 3 カ月以上カテーテルを留置している患者から *Klebsiella* が高頻度に分離されるが、これらは単なる感染であって感染症へは進展しがたい。むしろ再発、再燃をくり返し、長期にわたり多種の化学療法剤 (主に合成ペニシリン) を投与されている下部尿路感染症が主体である。

これに対して入院では 18 例中、17 例 (94.4%) に発熱がみられ、上部尿路感染症が主体である。

Klebsiella 感染と *Klebsiella* 感染症の病態を手術の有無、留置カテーテルの有無で検討すると、手術前に *Klebsiella* が分離されたものは 20 例で、そのうち留置カテーテルをしたもの 4 例 (20%)、留置カテーテルをしていないもの 16 例 (80%) で、カテーテルをしていない慢性症に圧倒的に多く、外来とよく似かよっている。

Klebsiella 感染症は 4 例 (20%) でいずれも留置カテーテルをしていないものばかりである。

手術後に *Klebsiella* が分離されたものは 41 例で留置カテーテルをしたもの 29 例 (70.7%)、留置カテーテルをしていないもの 12 例 (29.3%) で手術前に比べると逆にカテーテル留置例に多く、*Klebsiella* 感染症では 14 例中、留置カテーテルをしたもの 11 例、留置カテーテルをしていないもの 3 例で、発症率は 29 例中 11 例 (37.9%) と 12 例中 3 例 (25%) でカテーテルを留置したものに多い。

つまり、術後では *Klebsiella* 感染と感染症の頻度は

留置カテーテルと相関を示し、術後に患者の感染防禦能が低下している時期に留置カテーテルをしているような状態が *Klebsiella* 感染症の好発条件であると考えられる。

(追加発言 a) 小児 *Klebsiella* 感染症の実態とその背景

西村 忠史

大阪医大小児科

最近経験した *Klebsiella* 重症感染症 9 例を中心にその実態と背景について述べた。疾患別では、敗血症 3 例、肺膿瘍 1 例、肺炎 4 例、喉頭炎 1 例で、年齢は生後 12 日から 11 才 2 カ月で、1 才未満は 9 例中 7 例であった。なお本症には種々の基礎的因子を有するものが多く、敗血症は未熟児 1 例、再生不良性貧血 2 例、肺炎は栓球減少性紫斑病、点頭てんかん、また腎盂腎炎治療中麻疹罹患合併例であった。喉頭炎は先天性喉頭狭窄を伴っていた。緑膿菌との混合感染が 3 例みられ、それは敗血症 2 例、肺炎 1 例であった。

予後は死亡 3 例で、敗血症 2 例、肺炎 1 例であったが、敗血症は再生不良性貧血に、肺炎は栓球減少性紫斑病に発症したものであった。

治療にはアミノグリコシッド系薬剤が主になるが 11 才 2 カ月男児、右肺膿瘍に CEP 1 日 200 mg/kg の投与を行ない、レ線上巨大な肺膿瘍像を認め、多量の膿性喀痰喀出例であったが、内科的に治させることができた。

さて本症発病にあたって、菌交代の結果、招来されたと考えられる例が多く、とくに発病前化学療法に合成セファロスポリン系薬剤および ABPC の使用が多い。とくに再生不良性貧血 2 例では、それぞれ CP, CER 18 日間、ステロイドホルモン 3 日間使用後に、また CBPC 9 日間、ABPC 5 日間使用後に発病、点頭てんかんに肺炎を合併したものは ACTH 治療中であった。

なお再生不良性貧血で肺膿瘍を発症した症例は、剖検で敗血症と診断したもので、病理組織所見では、出血が著明で、肺、骨髄に多数の細菌集落をみとめたが、全体に細胞浸潤は少なく、緑膿菌敗血症にみられる、管周性菌集簇を伴う血管炎所見は認めることはできなかった。

(追加発言 b) 術後感染と *Klebsiella*

酒井 克治

大阪市立大学医学部第 2 外科学教室

術後感染の原因となる微生物の種類と頻度は時代とともにかわり、ことに抗生物質の使用に伴って、起因菌の

なかには抗生剤に高度耐性となったものや、グラム陰性桿菌のような抗生剤に自然耐性をもつものが多くみられるようになった。

大阪市立大学第2外科で過去5年間に手術をうけた入院患者が術後感染をおこし、その感染部位から *Klebsiella* 菌の検出された頻度は2.8~6.1%で、年度による増減はあるが、年ごとに増加の傾向を示している。また手術部位別にみると、肺・縦隔、腹部消化器、肛門、泌尿器の術後に *Klebsiella* 菌の検出される頻度が高かった。この5年間に84例の感染部位から *Klebsiella* 菌が検出されたが、このうち71例は感染した手術創から分離された症例で、のこり13例は術後に起った肺炎または尿路感染で、喀痰あるいは尿中から *Klebsiella* 菌が検出された。なお、腹部消化管術後61例の手術創から *Klebsiella* 菌を検出したが、この61例中21例は縫合不全を起しており創は消化管の内腔と交通し難治性の瘻を形成していた。また感染発症直後、*Klebsiella* 菌を証明したのは50例であったが、直後の菌検索では *Klebsiella* 菌を検出し得ず、他の細菌感染症として治療を行なっているうちに、*Klebsiella* 菌が検出されるようになった菌交代症例が34例あった。すなわち、*Klebsiella* 検出例の約1/3は菌交代例であった。このような菌交代例に交代前に使われていた抗生剤をしらべたところ ABPC がもっとも多く使われていた。

Klebsiella 検出例の基礎疾患をしらべたが、84例中56例(67%)は悪性腫瘍患者であった。また良性疾患28例のなかには、先天性食道閉鎖、腫膿瘍、肝膿瘍、総胆管結石など重篤な疾患をもつものが多い。いっばう、創外感染13例はすべて癌患者であり、悪液質と思われる症例が多い。さらに84例の術後感染部位から145株の *Klebsiella* が検出されたが、*Klebsiella* 菌が単独で分離されることはすくなく、多くの場合、他の細菌とともに検出されている。

(追加発言 c) 化学療法功罪からみた

Klebsiella 感染症

三輪 谷 俊 夫

阪大 微 研

どんな優秀な薬剤でも使用法を誤れば罪の面が大きいうかびあがってくる。Exogenous infection に対してあれほどの威力を発揮した化学療法剤の医療面への功績は大きい。しかし、感染における宿主側の要因、とくに外来性病原菌に対する宿主防衛機構に関与している常在菌叢を無視した化学療法剤の大量長期使用の普及は、大きく感染症を変貌させた。現在みられる *Klebsiella* 感染

症はその代表的なもの1つである。正常な常在菌叢のもとでは影をひそめていた菌が、いったん化学療法剤などで常在菌叢が攪乱されると、ゲリラ的な威力を示してくる。

外敵に対する宿主の防衛機構で占める正常菌叢の詳細な「からくり」は依然として未解決のままである。しかし、中でも生後初めて腸管に定着する乳酸菌の1種 *enterococci* が、大腸菌や時にはある種の *clostridia* の協力によって赤痢菌、サルモネラ、コレラ菌を腸管から追い出すように働くことは事実である。また、菌交代症や terminal infection で重視されている *Candida albicans* も *enterococci* によって宿主から駆逐される。*Klebsiella* 感染症の治療面においても、ただ新しい抗生物質の追求だけに終止することなく、正常な常在菌叢の中から治療面に活用できるような天敵をみつめる努力を決して忘れてはならない。

〔討論〕

司会 (青河寛次)

発表内容についてさらに御意見は。

坂崎利一 (国立予研)

Klebsiella だけの問題ではなくて、対策等を考える場合、Species まで同定する必要がある。

斉藤 厚 (長崎大第2内科)

薬剤感受性、菌株の性状についてくわしい検査が必要である。

坂崎利一

菌名 (学名) 生物型として名前を書くと、将来の参考になる。*Klebsiella* の間では耐性には差違はないと考えられる。

司会 免疫抑制の問題について (混合感染と、マウス免疫麻痺現象との相関の可能性について)。

藤井修照 (名市大第一外科)

動物実験で *Klebsiella* の莢膜多糖類を用いた実験では、抗体産生低下を認めた。臨床的には認めていない。

司会 (三木文雄)

Klebsiella 感染とそれ以外の感染と違いがあるか。

西村忠史 (大阪医大小児科)

- ① 敗血症の場合、*Pseudomonas* と比べると toxic な pattern が強い (*Pseudomonas* が)。
- ② 喘鳴の期間が短い感じを受ける。
- ③ 剖検では *Pseudomonas* に見られる血管周囲の集落が見られない。

司会 (三木文雄)

細菌学的な立場から *Klebsiella* の病原性が他の GNB のそれと違いがあるかどうか。

坂崎利一

サルモネラなどと違って、opportunisticなものと考えられ、他のものと病原性には、差はないと考えられる。

三輪谷俊夫（阪大微研）

細菌の病原性は strain と関連したものである。*Klebsiella* に関しては、組織での増殖性の問題であり宿主に関係したものと考えられる。

司会（三木文雄）

Klebsiella 感染に対する予防と対策について。

坂崎利一

院内感染については Capsule タイプが役立つ。

齊藤 厚

Klebsiella 肺炎では重篤な感染がある。CET, CP の併用で救命した例がある。

藤井修照

胆道疾患で敗血症を起した例で CBPC 投与後 *Klebsiella* の出現を見ている。

1. MIC と Disc で相違が見られる。
2. 臓器移行の差。
3. γ -globulin の効果も期待できるのではないか。

尾崎達郎（阪市大1内）

広域合成ペニシリン等、Broad spectrum の抗生物質を使用する場合は注意をする。*Klebsiella* 感染の起った場合は、感受性のある薬剤を十分に投与し症状の改善が見られた場合は速やかに中止する。

藤村宣夫（徳大泌尿科）

尿路感染の場合、感染と感染症とを区別する必要がある。入院例では感染症が多く、分離された場合の約 1/4 が治療を要する。治療には、基礎疾患をも考慮してできるだけ適切な治療を行なう。

西村忠史

小児科の立場で考えると、ABPC, セファロスポリンの内服剤が安易に使われており、量的に不足と考えられる例もあり充分量を投与する必要がある。

酒井克治

手術侵襲を少なくする。無菌手術では予防的に使用する場合、広域ではなくむしろ narrow な抗生物質の投与が適当と考える。

三輪谷俊夫

Microbial flora の存在が無視されている。多剤耐生の *Enterococcus* の作用のように *Klebsiella* に対する天敵を捜していく治療の場合に抗生物質の投与と併用するというような考えをもっている。

正岡 徹（成人病センター）

白血病に対する治療中に、腸内殺菌に *Enterococcus*

を投与、あるいは、無菌室を用い、発熱日数を短くするような効果を得ている。

螺良英郎（徳島大3内）

Klebsiella 感染症はこれからの化学療法上の問題点としてシンポジウムに取りあげ、幸い三木、青河両司会者の周到な計画で、各演者から種々の問題を提起していただき会長として深謝している。*Klebsiella* 感染は単にそのものに対する chemotherapy を開発するというだけで解決できるようなものではなく、このような感染症が発症する宿主の感染防禦力の低下をいかに防止、回復するかが問題で、この点については明日の癌の免疫化学療法のシンポジウムで久野がわれわれの行なっている免疫抑制の機序解析が参考になると思われる。またこのような感染症の臨床診断に当って1つは臨床細菌学的手法の普及発達とともに、いっぽうでは臨床的に感染という現象の正しい判断が望まれる。いずれにしてもどのような免疫不全が感染の誘発につながるか、これらの因果関係を明らかにすることがこれからの正しい化学療法の要点であり、免疫不全の防止に役立つ薬剤との併用がこれらの課題となるであろう。

〔シンジウム II〕

がんの免疫化学療法の可能性

司会者のことば

服部 孝雄

広島大学、原医研外科

田口 鉄男

大阪大学、微研外科

外科的療法、放射線療法および化学療法の3大療法に続いて、第4の療法として、がんの免疫療法が大きな関心と期待をもたれている。がんの特異的な抗原に直接かかわる能動免疫あるいは受身免疫を利用するような、いわゆるがんの特異的な免疫療法を、現在すぐに臨床の場にもちこむことは困難である。いまがんの免疫療法として、臨床のレベルでこころみられている、あるいはこころみられる可能性のあるものは、いずれも非特異的ながんの免疫療法といわれるものである。患者の一般的な抵抗性を高めておいて、結果としてがんに対する抵抗力を増強しようというねらいである。主に網内系を賦活化するような形のものである。このような非特異的ながんの免疫療法が、結果としてがんの特異的な免疫療法を強めることは、実験的にも確かめられており、このような方向の治療を強く推進することは、当面極めて大事なことと思われる。

このようながんの非特異的な免疫療法は、劇的にがんを縮小させるというほどのものではないが、反面通常の制がん剤にみられるような、骨髄抑制や消化管障害はみられない。そこでこの両者をうまく併用して使うことによって、副作用を相殺し、効果を相乗的に期待することが考えられる。一部には制がん剤は抵抗力をおさえるので、免疫療法と併用すべきでないとの考えもあるが、免疫療法単独で強力な効果を期待できるならともかく、現状の免疫療法にそこまでの腫瘍効果を期待するのは無理なので、現状では腫瘍縮小の導入に制がん剤を用い、あとの維持に免疫療法を主体としたものを考えるというような、いわゆる両者の併用が妥当であろう。このように癌化学療法と宿主の免疫力を高める治療法とを合併する、いわゆる免疫化学療法の意義がここにあるわけである。

現在臨床に使われている、BCG, OK-432, PS-K, 嫌気性コリネについて、臨床の立場から免疫化学療法の可能性とその問題点を明らかにしてみたい。

a 抗癌剤と宿主

久野 梧 郎

徳島大学医学部内科

癌免疫化学療法に当って担癌宿主の免疫能を把握することが重要である。現在用いられている抗癌剤は大なり小なり免疫抑制効果を示すといわれているが、その実態は不明であり化学療法を受けている宿主の免疫能を明らかにする必要がある。その解析のために主な抗癌剤を選んで宿主リンパ系細胞への影響を検討した。また Cyclophosphamide による免疫抑制動物に OK-432 を併用して検討した。

実験方法として、動物は C₃H/He 系マウスを用い、Cyclophosphamide(CY), FT-207(FT), Mitomycin C(MMC) その他 Azathioprine(AZ), Hydrocortisone(CS) を免疫抑制因子として実験した。薬剤の投与量は、LD₅₀ を基準として、その約 1/2 量を 5 日間に分割腹腔内投与を行ない、薬剤投与を続けた後 48 時間後にマウスを屠殺、その脾細胞を用いて以下のテストを行なった。リンパ球の T-Cell の数、機能の検討には θ -Carrying cell, PHA 刺激による ³H-thymidine の取り込み、MIF で測定した。B-Cell の数、機能の検討には Ig-bearing cell, LPS 刺激による ³H-thymidine の取り込みで測定した。LPS および SRBC 刺激後の免疫担当細胞に及ぼす各薬剤の影響は SRBC-PFC, LPS-PFC および θ -carrying cell, Ig-bearing cell で測定した。OK-432 の回復効果の検討は 1 日マウス当り CY 0.4 mg, OK 2 KE を 5 日間連続腹腔内投与後の Ig-bearing

cell, θ -bearing cell, PFC を追求した。

CY 投与を受けたマウスの脾での T-cell, B-cell はともに強い抑制効果を示すが、とくに T-cell よりも B-cell への抑制効果が大きかった。FT では、抗原非刺激状態において T-cell, B-cell への選択的な抑制効果は明らかでなかった。MMC では T-cell の割合はやや上昇するにもかかわらず PHA 反応は低下し、機能面への障害が強い傾向にあった。AZ 投与では T-cell と B-cell に差がなく減少した。CS でも抗原非刺激状態では B-cell の減少がみられた。しかし PFC 産生に及ぼす影響は著明でなかった。OK-432 投与では Ig-bearing cell は CY 単独投与群と CY+O に併用群で差が認められなかったが、 θ -bearing cell, PFC では 10 日目併用群のほうにやや高値を示した。抗癌剤のリンパ系細胞への抑制効果を明らかにすることによって、癌化学療法応用への基盤としたい。

b BCG

渡 辺 武・吉 崎 和 幸

東 市 郎・山 村 雄 一

大阪大学医学部第三内科

BCG ワクチンによる癌治療の試みは、かなり以前から多くの人達によって行なわれて来たが、1969 年から 1971 年にかけて、フランスの MATHÉ, アメリカの MORTON 等が BCG 生菌による免疫療法が、白血病や悪性黒色腫等の悪性腫瘍に対して有効であることを発表して以来、この方面の研究は一段と活気を帯びるようになった。BCG 菌による免疫療法の予想される作用機作としては、(1) 宿主の腫瘍細胞に対する免疫学的防御反応を非特異的に高める、(2) 腫瘍細胞を BCG とともに担癌宿主に免疫すると、癌特異抗原に対して特異的な免疫反応を引き起し得る、(3) 腫瘍内への BCG 接種は、その局所に非特異的炎症反応を起し、炎症に伴って白血球、貪食細胞等が腫瘍内に侵入する、等が挙げられる。

最近、ZBAR および山村、東らにより、BCG 細胞壁画分 (BCG cell wall skelton, BCG-CWS) がモルモット、マウスの系において、強い抗腫瘍作用を有することを発表した。すなわち、BCG-CWS を小油滴に附着させた形で、動物に投与すると、腫瘍の suppression および regression を引き起すことが解った。また、BCG-CWS は *in vitro* において、強いアジュバント作用および、下細胞の Mitogen として作用することも解ってきた。すなわち、BCG-CWS は T-細胞の機能を高める作用を持つ。私達の教室で、悪性黒色腫患者にこの BCG-CWS を投与してみたところ、原発巣の減退、リンパ腺転移巣の縮小が見られることが解った。また、このよう

な投与に際して患者末梢血中に著しいリンパ球を主とする有核細胞の増加がみられ、メラノーマ細胞に対する細胞性免疫の増強、DNCB等に対する遅延型反応の増大がみられた。

BCG-CWSは、化学的に構造のはっきりした物質であり、この物質の持つ抗腫瘍作用等の生物学的活性と化学構造との関係を調べることは興味あることと思われる。

c OK-432

木村 郁郎

岡山大学平木内科

丹毒に罹患した癌患者において癌腫の退縮が起るといふ事実から溶連菌の抗腫瘍性が注目され、岡本らによって溶連菌の弱毒変異株である Su 株を penicillin 処理した結果、生物学的活性は残しながら増殖力を有しない OK-432 が開発された。本剤の作用機序として従来長らく直接作用が重要視されたが、我々は本剤が dose response に乏しく、また *in vivo* に比し *in vitro* の成績が劣ることなどから約 4 年前から本剤の宿主を介する作用に注目するようになった。すなわち本剤を腫瘍移植前に投与するとマウスの実験的肺転移が抑制され、また本剤の前投与が移植細胞数の少ない場合に効果を発揮し、この効果はまた cyclophosphamide との併用前投与で減弱することが示され、本剤の機序として網内系機能の亢進を認め、HPFC に対しては影響なく、いっぽう本剤をマウスの腹腔内に投与後に出現した細胞を他の正常マウスに移した場合、本剤の効果は伝達され cell mediate の機序の存在が示され、この際に出現する細胞は好中球、次いで macrophage であり、少し遅れてリンパ球が持続的に出現することが示された。さらに塩化ピクリルによる遅延型反応に対して本剤は担癌体の反応低下状態を抑制し、癌患者の PPD 反応もしばしば反応性の増強が示され、また癌患者のリンパ球の blastogenic activity の推移は 14 例中 8 例に上昇傾向、うち 5 例に明らかな上昇が示された。臨床的には、以上の成績から、多剤併用による寛解導入療法 (FOBEM) を試み、これに本剤を併用し維持療法を行なった。現在までに肺癌を中心に 80 例に本療法を行ない、本剤併用群に長期生存例が見られ、すでに肺癌Ⅲ、Ⅳ期症例で OK-432 併用群に有意の延命が示され化学療法後 OK-432 だけで 2 年以上を経過した末期肺癌が 4 例あり、これらでは PPD 反応、リンパ球幼若化は全く正常状態にあった。以上、本剤は免疫・化学療法として癌化学療法との併用により腫瘍縮小の時点ではその再発防止に効果を発揮し、とくに FOBEM(癌)、BVCP(悪性リンパ腫)療法のような短期間の副作用の少ない寛解導入療法の併用が有効であると

思われる。

d 担がん宿主抵抗性に及ぼす嫌気性コリネバクテリウムの影響

笹尾 哲郎

広島大学原医研外科

嫌気性コリネの制がん性については、1964 年以來、HALPERN, BIOZZI, WOODRUFF らにより明らかにされ、宿主の網内系を介して制がん的に働いているであろうとされているが、それらは *Corynebacterium pavum* についてであり、われわれは全く異なった発端から、*Corynebacterium liquefaciens* の制がん性に気付いた。

Corynebacterium liquefaciens(以下、嫌気性コリネと略す)の制がん性について下記の点について動物実験を行ない、嫌気性コリネの作用機序を明らかにしようとした。

1) : 臨床使用上のステップとして、既存の cytotoxic な制がん剤と嫌気性コリネの組合せによる効果、すなわち、嫌気性コリネの投与時期、cytotoxic な制がん剤と併用時の量的な問題の検討。2) : ^{60}Co 全身照射による前処置により宿主免疫能を抑制した状態での併用効果の有無の検討。3) : 皮下腫瘍周辺に DNCB で遅延性アレルギー反応を惹起させて、非特異的に腫瘍細胞を捲き込んで破壊する効果が知られているが、この現象に嫌気性コリネをかぶせて相乗効果が出るかどうかの検討。

ddN-EHRLICH 癌、ddN-Sarcoma-180 の両系について実験し、cytotoxic な制がん剤として MMC, Cyclophosphamide (Endoxan), 5Fu について行なった。DNCB との併用実験では皮下腫瘍を用い、他は腹水型を用いた。得られた実験結果は次のようであった。

1) Cytotoxic な制がん剤と嫌気性コリネの併用効果については、concentration dependent な薬剤である MMC, Endoxan との併用では、MMC 1 mg/kg, Endoxan 200 mg/kg と嫌気性コリネ腫瘍接種後投与 (0.5 mg \times 2 回, (+2, +4) または (+2, +3) 投与) で優れた併用効果が得られた。しかし、time dependent な 5Fu 25 mg/kg \times 7 回併用では一定の併用効果が得られなかった。

2) MMC と嫌気性コリネの併用効果は、腫瘍接種 3 日前に ^{60}Co 350 rad 全身照射により全く消失した。

3) DNCB と嫌気性コリネの併用による捲き込み効果増強による抗腫瘍効果の増強はみられず、作用機序が別のもと考えられる。

以上の実験成績から、嫌気性コリネの制がん作用として、concentration dependent な制がん剤との併用で

は、嫌気性コリネの後投与に良好な成績が得られたこと、および⁶⁰Co全身照射により嫌気性コリネの併用効果がなくなることから、host-mediatedなものであると考えられること、さらに、DNCBとの併用実験から、おそらくT細胞系の細胞性免疫とはかわりをもたないものであろうと想像されることの知見を得た。

e PS-K

中野陽典
阪大微研

進行再発癌を化学療法あるいは免疫療法だけで治療してもその効果には限界がある。種々の実験腫瘍を用いた研究では術後とか化学療法後等の生体に残存する癌細胞数の少ない時期に宿主の免疫能を賦活する物質を投与すると有用であるという報告が多い。すなわち、手術、化学療法、放射線療法、免疫療法を駆使し互いの長所をのばし欠点をおぎなう補完療法が現段階での癌治療の主流となるべきものと考えられる。このような観点にたつ免疫療法の臨床実際上のにない手としてPS-Kをとりあげ、主として宿主に及ぼす影響を検討し本剤をどのように使用すれば補完療法の一役を果しうるかを考察した。

まずマウスの細胞性免疫能におよぼす本剤の影響を塩化ピクリルに対する遅延型皮膚反応を中心に検討した。その結果、本剤は癌の進行とともに起こる遅延型皮膚反応の低下を阻止し、癌切除後の宿主の遅延型皮膚反応の低下をすみやかに回復させた。

いっぽう、癌の化学療法剤は、一般に癌の増殖を抑制しうる量では生体の免疫能を低下させるものが多く、これがいったん著効を示した後の癌の急速な再燃の1因をなしていると考えられる。PS-Kの経口投与は、838-D, Asparaginase, Carbazilquinone, Mitomycin C, Endoxan等による遅延型皮膚反応の低下をある程度阻止する。

以上の事実はPS-Kは術後やこれら化学療法剤と併用することにより、いっそうの制癌効果をあげうることを示唆する。これはAH-130での手術とPS-K併用実験でも確認された。

臨床では1. PS-Kの単独療法、2. 抗癌剤ホルモン剤、放射線との併用療法、3. 抗癌剤著効後の維持療法、4. 術後の免疫、免疫化学療法、等の使用方法がある。1では、Lymphosarcomaの著効例を供覧する。2は最も広く行なわれる方法であるが、PS-Kの効果としては判定しにくい。3はFT-207等の維持抗癌剤ともいえる薬剤との併用がさらに望ましい。4はPS-K使用法の本命ともいえるものであろう。

(追加) レンチナン

弓狩康三・椎尾剛・吉浜隆
味の素(株)生物科学研究所

レンチナンは椎茸に含まれる多糖類の1つで、 $\beta(1\rightarrow3)$ グルコシド結合を主鎖とするが、この強い制癌活性は千原ら(1969)により初めて報告された。この物質は毒性なく癌細胞を直接傷害せず、宿主中介による細胞性免疫を賦活することにより制癌作用を示すとされている。

我々は今秋の日本癌学会、日本癌治療学会において、レンチナンが1mg/kg(I.P. 10回)という微量でICR系マウス皮下に移植したsarcoma-180に対し著効を示すこと、および、Endoxan, MMC, 5-FU, cytosine arabinosideなどの併用により効果が増強すること、さらにこのレンチナンの投与を癌移植後2週間目から開始しても投与量の増加により効果を示すことを明らかにした。この効果を塩化ピクリルを用いる遅延型皮膚反応で耳厚により検討すると、上述の効果とよく対応してレンチナンは担がんによる免疫力の低下を防ぎ、且つ制がん剤による免疫力の低下からも宿主を保護することを示した。

本シンポジウムにおいては、sarcoma-180を移植した固型腫瘍の大きさを経時的に測り、移植14日目から開始した治療の効果を示す。腫瘍退縮効果はEndoxan<Lentinan<Endoxan+Lentinanで、後2者では腫瘍の消失を示すものもある。

この治効は、sarcoma-180腹水型についても示すことができた。対照群で半数が約26日で死亡するのに対し、MMCは約52日と著明に延長する。MMCにLentinanを併用すると、80日目においても大部分が生存し、腹水も減少し、治癒を示すものも多い。この効果はLentinanの単独投与によっては明らかでなかった。

さきにLentinanは担がん、または抗癌剤による遅延型皮膚反応の低下を防ぐことを示したが、担癌状態においても免疫力を回復させ得るか否かは明らかでなかった。Sarcoma-180を皮下に移植し、2週を経て皮膚反応が低下したのちにLentinan投与を開始(10回)すると、2週後には正常レベルに近く回復し、固型腫瘍の退縮とよく相関していた。

討論

質問 岩永正明(長崎大2内)

細胞性免疫について多くの検討がなされているが、

- (1) 体液性免疫についてどうか(OK-432の場合)。
- (2) 感染症に応用して効果が得られないか。

回答 木村郁郎(岡山大第2内科)

OK-432 で体液性の因子として HPFC を見ているが有意の差はなかった。

笹尾哲郎 (広大原研外科)

コリネについては詳細な検討はしていない。

中野陽典 (阪大微研外科)

低下している場合 (例えば制癌剤使用時) には回復させるようである。

弓狩康三 (味の素生物科学研究所)

Data はまだ不十分であるが, Lentinan 自体により titer が上ることはないようである。また immunosuppressor により低下した titer に対して, これを正常に戻すという data はまだ得られていない。

田口鉄男 (阪大微研外科)

(2) の感染症に対する応用については現在のところデータはない。多糖体などでは, 毒性という点では問題ないと考える。

久野梧郎 (徳大第3内科)

OK-32 の体液性免疫への影響で 2 KE を連続投与した実験条件では SRBC に対する adjuvant 作用がある。また, 脾細胞での Ig bearing cell には明らかな影響は見られない。

質問 大巖泰亮 (岡山大第2内科)

制癌剤の免疫抑制に関して動物実験の成績を示されたが, いずれの薬剤も5日間の投与で検討されている。Concentration dependent である CPA は臨床的には大量間歇という形で用いられるし, 逆に 5 FU, FT-207 などは schedule dependent であり, continuous な投与方法がとられている。従がって動物実験における投与方法が immunosuppression を検討する方法として至適か否かを伺いたい。

また CPA 大量投与の場合, 臨床的に免疫抑制の回復するまでの期間はどうか。

回答 久野梧郎 (徳大第3内科)

Cy の投与間隔についてはマウスで sublethal dosis, one shot で 10~15 日で回復が見られる。細胞性免疫と液性免疫の回復では, 細胞性免疫の回復のほうが早いようである。Cy 連続5日投与後の回復では T cell のほうが遅れる傾向がある。

質問 正岡徹 (大阪成人病センター)

Melanoma 以外で希望のもてる Tumor はどんなものであるか。

回答 渡辺武 (阪大第3内科)

現在 Malignant melanoma, lung cancer, leucemia を対象に治療効果判定の実験が進行中である。このような免疫療法の場合には腫瘍の抗原性, host の immune responsibility を考慮して, 対象を選ぶ必要がある。

質問 正岡徹 (大阪成人病センター)

OK-432 では静注で発熱がひじょうに困った副作用であったが, 筋注法では副作用はどうであるか。

回答 木村郁郎 (岡大第2内科)

以前に静脈内投与を行っていた時には副作用として高熱を認めることがあったが, 筋肉内投与では 37°C 代の熱が出る程度で患者もほとんど自覚しない。

質問 酒井克治 (阪市大外科)

1. 本日提示された免疫増強剤について dose response があるかどうか。

2. 投与方法について適当な投与間隔を教示されたい。

回答 久野梧郎 (徳大第3内科)

OK-432, Cy を併用しているが, 10日目で T cell はやや増加している。

渡辺武 (阪大第3内科)

マウス, モルモットでの BCG-CWS の optimal dose は 25~100 μ g である。また量を増やしても, BCG 菌の場合のような tumor enhancement は見られず有効であり, side effect も少ない。

ヒトでは 100~2,500 μ g を1週に1回の割合で投与している。

木村郁郎 (岡大第2内科)

臨床的には dose response が認めにくいように思われるが, 基礎実験でマイトマイシンCとの併用で認められる傾向もあるので, 現在 1~5 KE を通常使用している。

投与間隔としては基礎実験では, この効果は約1週間は持続しているが, われわれは目下通常隔日に投与を行っている。

笹尾哲郎 (広大原医研外科)

嫌気性コリネについては動物実験では 5 mg/匹マウス以上では副作用が出て良くなく, 1~2 mg/匹 (分2~分4) が最適と考えている。

OK-432 については試験開腹だけの症例に対し全麻下術中 100~200 KE i. t. し術後 MFC または MFC-O を行なった場合, O-C 以上につき大量 OK 使用群は 55.6% に対し非大量では 14.3% であった。

中野陽典 (阪大微研外科)

あまり少量では無効, しかしマウスで I. P. 250 mg/kg, P. O. 1,000 mg/kg 投与が至適。

投与間隔は前投与でも有効であるが, DHR で見ると中止すると低下状態がもとへ戻る傾向にあるが, できるだけ長期間使用するのが理想である。

弓狩康三 (味の素研)

1. 投与間隔: S-180 移植の前数日~1 W 頃に投与したときには同時投与に近い効果が得られる。

2. Dose : 毎日1回10日間I.P. 連続投与スケジュールについて見ると、 ~ 1 mg/kg において dose response が見られる。

I.M. ではI.P. に比し多少効果は低い、増量により同様に dose response がみられる。ことに既に増殖している固型腫瘍に対して14日目からI.M. で投与開始するときには、増量により効果の増強が期待できる。

3. 投与スケジュール: 全投与量を10 mg/kg (I.P.), とするとき、 1 mg $\times 10$ の効果は、 2 mg $\times 5$ (1日おき)、 5 mg $\times 2$ (5日おき) でもほぼ等しい。 10 mg $\times 1$ (10日おき) では減弱する。

田口 鉄男 (阪大微研外科)

本日の講演をまとめると、いずれも non-specific な immunotherapy を癌の化学療法へ導入していこうという考えで実験的、あるいは臨床的応用が検討された。なお、癌患者における免疫機能をどのようにして正確につかんで行くかというように、基本的な問題も残されているが、何か手がかりが得られてきているように思われる。

[ラウンドテーブルディスカッション 1]

Cephacetrile (CEC)

(司会) 柴田 清人

名古屋市立大外科

原 耕平

長崎大内科

1) 司会のことば

Cephacetrile sodium (以下、CEC) は1965年チバガイギー社研究所において開発された新しい半合成 cephalosporin 系抗生物質である。化学的には7-Cyanoacetamido cephalosporanic acid のナトリウム塩で、7-ACA の7位の置換基が独特の直鎖構造を有し、3位はCET, CEPと同じアセチル基を有している。本剤はこれまでの cephalosporin 系薬剤と同様に広範囲抗菌スペクトラムを有しその作用は殺菌的である。毒性は極めて軽微で、とくに腎毒性はCETより弱くほとんど認められず、マウス、ラット、ウサギでの胎仔試験でもとくに異常所見は認められていない。

本剤の基礎的および臨床的成績は1970年シカゴ、1971年、1972年アトランティック市での Interscience Conference および1971年ブラハ、1973年アテネの国際化学療法学会において発表され、 β -lactamase に対して比較的安定であること、*in vivo* での感染防御効果は大部分の細菌でCETよりすぐれていること等の特長が明らかにされた。1973年以来筋注および静注用とし

てスイス、フランス、ドイツで一般に市販され広く使用されている。

本邦では1973年9月以来CEC研究会により抗菌力、腎・肝毒性、吸収・排泄・代謝および臨床の各方面から広範な検討が加えられており、本 round table discussion ではこれまでに行なわれた成績を集約して発表される予定である。本剤の臨床面での正しい評価、すなわち cephalosporin 系薬剤に占める本剤の位置等は二重盲検比較試験をはじめとする今後の多くの研究成績の結果により明らかになるわけであるが、本 round table discussion がその第1段階になろうかと考えている。

2) 細菌学的検討

大槻 雅子

京都薬科大微生物

新しい cephalosporin 系抗生物質 CEC に関する細菌学的検討を既知 CET を比較薬剤として行なった。

教室保存のグラム陽性菌群、陰性菌群について抗菌スペクトラム、抗菌力を検討した。CEC は CET と同じ抗菌スペクトラムを有しその抗菌力はグラム陽性菌群、陰性球菌で CET より1管程度弱い、グラム陰性桿菌ではほぼ同じであった。CEC の生体内代謝物である D-7-C およびその Lacton 体の抗菌力についても検討したが、D-7-C はグラム陽性菌群には CEC より弱い、抗菌力を有しており陰性菌群には抗菌力を示さなかった。しかし Lacton 体はどちらにも抗菌力を示さなかった。18 研究機関から分離された臨床分離株に対する感受性分布ではブドウ球菌の場合 CEC は 0.78 \sim 1.56, CET は 0.39 μ g/ml にピークを有する山を示した。大腸菌の場合、CET は 50, CEC は 6.25 μ g/ml にピークを示しブドウ球菌の場合とは異なった成績が得られた。Klebsiella, Proteus group については両剤同様な分布を示した。Penicillin 耐性ブドウ球菌、Cephalosporin 耐性大腸菌の菌体から抽出した β -lactamase に対する CEC の安定性を検討した。CEC はブドウ球菌から抽出した β -lactamase には安定であったが大腸菌からの β -lactamase には CET 同様不活化された。しかし CET に比べ CEC のほうがやや抵抗するような成績を得た。大腸菌の増殖曲線に及ぼす CEC の影響では MIC 濃度以上で殺菌作用が認められた。4 MIC 作用では CET で見られた再増殖は見られなかった。マウス実験的感染症に対する治療効果を ED₅₀ 値で求めた。Penicillin 耐性菌1株、大腸菌3株、変形菌1株について検討した。Penicillin 耐性ブドウ球菌には CET に比べ良好な成績を示したが他の菌株については両剤間に大きな差は認められなかった。

3) 吸収, 排泄, 体内分布, 代謝

岡本 緩子

関西医科大学内科

16 機関からのデータをまとめた。CEC の健康成人における血中濃度は、その標準曲線をヒト血清で作製したほうが、緩衝液で作ったものより高くなる。1 回 1g の筋注のピークは 30 分後に 26 $\mu\text{g/ml}$ 、静注ではやはりピークは 30 分後で 50 $\mu\text{g/ml}$ 、また 0.5g の筋注ではピークが 1 時間後で、8.5 $\mu\text{g/ml}$ と低くなっている。なお 1 回 4g の CEC を 500 ml のブドウ糖に溶解し、2 時間かけて点滴静注した場合、そのピークは点滴終了時の 2 時間目にあり 110 $\mu\text{g/ml}$ にも達している。CET と CEC の 1g の筋注の cross over では CEC のほうが血中濃度が高い。小児に 20 mg/kg 静注ではピークが 90 $\mu\text{g/ml}$ 以上となり、筋注では 50 mg/kg で 41 $\mu\text{g/ml}$ 、25 mg/kg で 30 $\mu\text{g/ml}$ となっている。尿中排泄は筋注、静注および点滴静注のどの方法でも、また 0.5, 1, 2g のいずれの量でも 6 時間までに大人では 65~70%、小児では 75~80% が排泄される。尿中濃度は 1g 筋注で 1,700、静注で 4,200、2g 静注で 8,000 $\mu\text{g/ml}$ が投与時間内にみとめられる。

ラットにおける臓器内濃度は腎>肺>肝>脾の順で CER, CEZ, CET と同じ濃度順位を示し、その回収率は CEZ や CER より悪く、CET よりややよいようである。兎での胆汁内濃度は血中濃度とほぼ同等あるいは、ややそれを下まわる程度である。1g の静注時の胎児血中への移行は 1~2 時間に妊婦血中濃度の約 1/2~1/3 で、羊水中にもみとめられている。ラットの CEC 投与後の薄層クロマトしたものを autogram でみると 1:1 の比で CEC と Desacetyl 体がみとめられる。限外濾過法で蛋白結合をしらべた当教室での成績は理論値 50 $\mu\text{g/ml}$ で 11.8%、10 $\mu\text{g/ml}$ で 15.8% の結合率を示した。

4) 臨床効果

(1) 内科系

那須 勝

長崎大内科

新しく開発された cephalosporin 系抗生物質 CEC を使用した内科領域感染症 41 例(呼吸器感染症 28, 敗血症 5, 胆道感染症 4, 小児感染症 4) の臨床効果を報告した。協力機関は西日本地区 8 施設である。年齢構成は小児科領域 4 名以外の過半数は 50 才以上であった。効果判定は各主治医が行なった。

呼吸器感染症 28 例は、何らかの基礎疾患をもったも

のではやや有効率は低かったが、総合して 69.2% の有効率であった。敗血症、胆道感染症は 50~75%、小児感染症は 100% の有効率であった。起炎菌別の効果は、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性球菌関与例は、急性肺感染症と小児感染症に多く 92.3%、緑膿菌、大腸菌、クレブシエラなどのグラム陰性杆菌関与例は基礎疾患をもった呼吸器感染症 40%、敗血症 50%、胆道感染症 50% の有効率であった。1 日投与量と疾患別の有効率は、症例数を増加して検討すべき事項であると考えた。

副作用は、2~8g 投与例に発疹 3 例がみられ、2 例は既往に Penicillin アレルギーがあった。GOT, GPT 異常例は 2 例(いずれも 4g 投与)にみられ 1 例は中止後 8 日目には正常化した。

(2) 外科系

品川 長夫

名市大外科

外科系の CEC 一般臨床治験成績をまとめた。アンケート協力機関は内科 3, 外科 2, 整形外科 1, 泌尿器科 6, 産婦人科 1 の合計 13 機関であった。各機関で使用された症例は全部で 137 症例であり、男性 71 例、女性 66 例であった。年齢別の症例数においては 15 才未満が 6 例の他は、各年齢層ともに大きな差は認められなかった。感染予防を目的として使用された 3 症例をのぞいた 134 症例の効果を見ると、総合効果 61.8%、症状効果 60.0%、細菌効果 62.2% であった。なお効果は著効、有効、やや有効、無効および不明と分けたが、有効率は不明例をのぞいた効果判定例数に対する著効と有効例を合わせた割合である。さらに詳しくみると、単純性尿路感染症では、総合、症状、細菌効果はいずれも 90.9% の有効率であり、複雑性尿路感染症では総合効果 54.2%、症状効果 50.0%、細菌効果 54.4% であった。浅在性化膿性疾患では総合、症状効果は 65.0% であり、細菌効果は 68.4% であった。深在性化膿性疾患では総合、症状効果は 62.9% であり、細菌効果は 60.0% であった。産婦人科感染症では総合、症状効果は 66.7% であり、細菌効果は 100% であった。起炎菌別の有効率を見るとグラム陽性球菌では 68.6% であり、グラム陰性杆菌では 59.0% であった。グラム陰性杆菌のうち、とくに大腸菌による 32 症例では有効率 77.4%、*Proteus mirabilis* による 5 例は 100% の有効率であった。CEC の投与量は全体として 1 日 1~4g の投与症例が多くみられた。副作用としては発疹 3 例、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振などの消化器系の障害が 3 例にみられた。発現率は 4.38% であった。その他に GOT, GPT

の上昇した症例が1例、赤血球減少の1例があった。

討 論

原 耕 平 (長崎大内科)

基礎的な面から CET と CEC を比較した場合、細菌学的にどうか。

大 槻 雅 子 (京都薬大微生物)

マウス実験の感染症に対する治療効果において大腸菌では3株検討したが、CECのほうが良い場合と CET のほうが良い場合が見られた。両剤間に大きな差はないと思う。いっぽう、ブドウ球菌の場合には1株しか検討していないが CEC は CET に比べ5倍程度良好な ED₅₀ 値を得た。

柴 田 清 人 (名市大外科)

吸収、排泄、代謝の面について、泉北病院内科での cross over 法による CEC と CET の比較では血中濃度が高いという結果である。小児科領域で問題となる髄液内濃度はどうか。

岡 本 緩 子 (関西大内科)

脊髄液への移行の成績をみたものはなかったが、ラットに 50 mg/kg を静注したものに脳への移行が、わずかにみとめられている。ただし当教室で行なった 100 mg/kg 筋注での成績では脳には証明できなかった。

柴 田 清 人 (名市大外科)

代謝の面で1例に尿の着色が報告されているが、広島大薬理の山中先生に追加をお願いしたい。

(追加発言)

In vivo および *in vitro* における Cephacetrile から CGP-695(赤紫色色素)の生成について

山 中 康 光

広大薬理学教室

今回、われわれは CEC, β -lactamase および3種の *E. coli* の入手の機会をえたので感染ラットにおける CGP-695(赤紫色色素)の生成および *in vitro* における CGP-695 の生成を中心に検討した。

E. coli J-7 を 0.5, 1, 2 および 3 hr. 前に *E. coli* 23 および O111-K 58 は 3 hr. 前に 2×10^{10} 静注し、つづいて CEC 50 mg/kg 静注して尿を 4 hr. まで採取したが CGP-695 はまったく認められなかった。

CEC 50 mg に β -lactamase 0.3 ml を 0.067 M Na-PO₄ buffer, pH 6.2 で 37°C 30 分間 incubate したものの(CEC の抗菌活性はまったく認められなかった)を 50 mg/kg 相当を静注し、CGP-695 の排泄をみた。CGP-695 の生成は投与量の 0.421%, すなわち CEC の 1.3% 相当であった。

CEC 50 μ g/ml に *E. coli* 5×10^7 /ml を加えて培養し CGP-695 の生成を検討した。*E. coli* T-7, 23 および

O111-K 58 の順に CGP-695 生成が多くみられ、1日後には 2,865~4,283 μ g/ml が生成された。すなわち、CGP-695 の生成は菌の耐性度にはほぼ平行した。

以上のとおり、われわれの実験では *in vivo* で CEC より CGP-695 生成を認めることはできなかったが、ラクタム環を開裂したものを静注した場合や、*in vitro* における実験では軽度 CGP-695 の生成をみとめたので、*in vivo* でも CGP-695 の生成は否定し難いが生成されても、ごく僅かであろうと考える。

柴 田 清 人 (名市大外科)

臨床面に移る。基礎的な検討では、だいたい CET と同等と考えることができるが、症例の上での検討ではどうか。

那 須 勝 (長崎大内科)

厳密なバックグラウンドを同一にした二重盲検比較試験が必要で、今回は結論は控えたい。

品 川 長 夫 (名市大外科)

今回発表した 134 症例のうち複雑性尿路感染症 60 例と骨髄炎の 22 例のいわゆる難治性感染症が含まれており、このため全体としての有効率は 61.8% と低くなっている。これも考えに入れて判断しなければならないと考えるが、cephalosporin 系抗生物質のうち CEC は CET とよく似ているとしか、まだ言えない。

ま と め

柴 田 清 人

東日本、西日本での臨床使用成績を比べると、西日本のほうが効果はやや落ちるようであるが、複雑性尿路感染症の症例および骨髄炎の症例が西日本では多いこと、また効果の判定の方法の違いなどが関連していると思う。

東日本、西日本の全症例をまとめたものでは有効症例が 402 例中 306 例、76.1% という臨床成績である。副作用として発疹例 14 例で 3.2% の発現率であり、このうち 5 例はそのまま投与を続けた症例である。代謝の面では脱アセチル体、脱アセチルアセトン体が微量に出る。また、大腸菌、変形菌と一緒にして放置すると赤変するとか、尿が赤変するというようなことがある。

投与量の問題では 2~4 g 投与が全体の 7 割を占めている。着色、発疹の問題が解決すれば、多量投与で効果をみたい。

また脳脊髄液中への移行が cephalosporin 系では良いということであるので、この点についても今後検討する必要がある。発疹ではやや率が CET, CER にくらべて現在の症例では多いが、重症のアナフィラキシーショック例は報告されていない。今後、二重盲検比較試験を重ねて検討していかなければならない。

[ラウンドテーブルディスカッション 2]

Fosfomycin Na

(司会) 藤井良知

帝京大小児科

中沢昭三

京都薬大微生物

司会者のことば

藤井良知

この RTD の司会者として内容を企画した目的がいくつあるが、まず配布資料の司会者のことばに記したことでその大部分はつきると思うのでここに再録する。

東西に分れた地方会で同じテーマによる学術発表が行なわれること、ことにそれが研究会の次元でまとめられてゆく新薬の評価に関するものである場合のあり方については、私なりの意見をもっているがここでは触れない。ただ Fosfomycin (FOM) Na 塩は昭和 49 年 10 月 22 日の研究会で最終検討を終った。それまでの成績をまとめて、東日本支部総会に出題された方もあった。しかしそれらはすべて誌上発表に回されているので、本物質に関する限り学会での正式発表と討論は西日本におけるラウンドテーブルディスカッションが最初のものとなったのは幸いである。

研究会に所属した人々にはよく理解された新物質でも、学会で始めてその評価を聴き、その議論に参加できる本学会会員にとってはその新しい物質の性状・毒性はもちろんのこと、細菌学的検討、吸収・排泄に関しても初耳なのである。この基礎知識なくしてすぐに臨床評価をきかされることは決して好ましいことではなく、誤った印象ないしは結論に至る可能性すらある。

FOM Ca 塩 (内服剤) については本年 6 月の日本化学療法学会新薬シンポジウムで基礎・臨床両面から充実した討論が行なわれ、この物質のもつ多くの特質、それが学問的に貢献する部分の指摘を加えて、かなり明らかになし得たことは学会会員はすでにご承知のことであろうと思う。

Ca 塩で今後の宿題として残されたものの中には内服剤のように直接肝通過を行なわない Na 塩注射剤の使用で明らかにされるものがあった。また当然のことながら高い組織内濃度が期待されることから Na 剤は、Ca 剤と違い、より重症の感染症に使用されることであろう。

Ca 塩で証明できた臨床的有効性、有用性が Na 塩でも認められるものかどうか、比較的 merits, demerits が何であるかをこの企画で検討してゆきたい。

FOM Na 塩に関する研究会で各専門科別に集計されたアンケート成績、および種々の基礎データを編集して、ご参考のため前以って配布した。座長言の余白をかりて各科集計の担当者の努力に御礼を申し述べる。

すなわち、学会発表における priority と originality を尊重して東西両支部総会に同一の研究会内容あるいは東西のデータを分ったほとんど同一のものが別々に発表されることをさけ、新薬シンポジウムについて言われる demerits がまた反面に持つ merits を尊重した企画であったが、同時に螺良会長から出された一般演題を提出された西日本地区の方々からできるだけ発言者をひろってほしいとの要望に沿って 40 分の与えられた時間の枠内において 9 人の正規発言者、フロアからの 2 人の特別発言を加えて、さらに 10 分間の討論時間をのこそうというかなり冒険的な企画であったが、これは十分に達成されたと考えたい。このためには演者の十分な協力が必要であり、前以ての打合せも必要と考えられるが、将来の参考のため記録として残しておく次第である。

RTD の進行は上記要旨ならびに検討すみの FOM Ca 塩と用法、用量の異なる FOM Na 塩は別の物質であるので改めてとりあげる旨の藤井司会の発言の後、中沢司会から FOM Na 試験管内抗菌活性について Ca 塩との間に差がないことが述べられ、またマウスの大腸菌感染治療実験における両剤の ED₅₀ 値の比較成績からは Na 塩のほうが Ca 塩より治療効果がよく、このことは Na 塩の場合、血中濃度がひじょうに高く上ることから当然のことであろうとされ、この新物質に関する限り、細菌学的討論を不要として三木博士以下の発表に移った。

1) 臨床効果の総括

(1) 内科系

三木文雄

大阪市大第一内科

内科、小児科領域での静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の臨床使用成績の集計を報告する。

内科 20 施設での FOM-Na 投与症例 119 例中、他剤併用を除いた 117 例の臨床成績をみると、対象症例の約 4 分の 1 は 70 才以上の高齢者であり、また半数以上が宿主側に感染防御力低下因子を保有した症例であるが、この 117 例の臨床効果は、著効 11 例、有効 56 例、やや有効 11 例、無効 34 例、悪化 3 例、不明 2 例で、有効率 58.3% を示し、このうち宿主側に特別の要因のない 53 例の有効率は 67.9% である。呼吸器感染症 88 例では、著効 10 例、有効 38 例を併せて、54.5% の有効率であるが、宿主側要因のない群の有効

率は 65% を示した。このうち、肺炎 34 例の有効率は 64.7% であり、急性気管支炎の有効率も 44.4% にとどまった。起炎菌別にみると、グラム陽性球菌感染症は全例著効または有効を示したが、グラム陰性桿菌感染症に対する成績は劣る。しかし、緑膿菌感染症 11 例中 7 例有効を示したことは注目に価する。FOM-Na 投与は 1g, one shot 静注 1 日 2 回、または 2g 点滴 1 日 2 回の症例が大部分で、投与量と効果の間に一定の関係は見せない。次に、尿路感染症 21 例中、急性感染症では 75~100% の有効率を示し、宿主要因のない 6 例の有効率は 100% である。FOM-Na 投与は 1g one shot, 1 日 2~3 回が大部分であるが、投与量と効果の間に関連はみられない。

小児科 16 施設での 73 例の臨床効果は、呼吸器感染症 34 例では有効率 67.6%、このうち肺炎 23 例の有効率は 65.2% である。尿路感染症 9 例の有効率は 44.4% と劣り、緑膿菌感染症 2 例はともに無効である。リンパ節炎、膿瘍、髄膜炎、敗血症、腸チフスなどの感染症では、緑膿菌感染症 3 例中 2 例、*Serratia* 感染症 4 例中 2 例、*Klebsiella* 感染症 2 例中 1 例を含めて、29 例中 16 例、55% が有効であり、ことに、緑膿菌、*Klebsiella*、その他の G(-)B による敗血症それぞれ 1 例有効の成績が注目される。小児科においても、臨床効果に dose response は認められないが、one shot 静注より点滴のほうが、ややよい成績である。

副作用として、内科 117 例、小児科 93 例中、Transaminase の上昇が内科で 9 件、小児科で 3 件認められたが、FOM-Ca 内服時に比して低率である。静注剤特有の副作用として、血管痛が内科で 2 件、小児科では 18 件と高率に認められた。また胸部違和感、口腔内違和感、上肢しびれ感、悪寒戦慄、血圧上昇などの全身症状が内科で 6 件、小児科で 5 件認められ、うち内科の 1 例は、一過性意識喪失を来した。なお、これら血管痛および全身症状は、one shot 静注例が大部分である。その他、消化管症状が内科・小児科それぞれ 4 件認められ、またアレルギー反応が小児科で 2 件認められたが、内科では認められなかった。腎機能の異常は、小児科で BUN 上昇を 1 例認めたただけである。

1) 臨床効果の総括

(2) 外科系

西 浦 常 雄
岐阜大学泌尿器科

外科、泌尿器科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科、整形外科、皮膚科、口腔外科の各領域から 382 症例が集計さ

れた。One shot 静注と drip infusion はほぼ同じくらいであるが、多少後者が多く、前者では 1~2g を 1 日 1 回、後者では 1 日 2 回という投与方法が多かった。

感染予防例、他剤併用例、判定不明例を除いた 339 症例の一括成績は 71% の有効率 {外 (72 例) 65%, 泌 (102 例) 74%, 婦 (56 例) 75%, 眼 (8 例) 88%, 耳 (33 例) 85%, 整 (37 例) 49%, 皮 (4 例) 50%, 口 (27 例) 81%} であるが、やや有効を有効と判定すると 80% となり、各科領域の成績はほぼ同様となる。しかし対象疾患によってその効果も種々で、例えば急性単純性尿路感染症では 100% の有効率がえられているが、慢性複雑性尿路感染症では 64% となっていた。

ほとんどの領域において、明かな dose response が認められていないが、無意識の中により大量が投与されたためと思われる。慢性尿路感染症による検討では 1 日投与量が 2g の場合には、分 2 よりも分 1 のほうが有効率が高かった。また one shot より drip infusion のほうが優れていた。

外科や耳鼻咽喉科領域ではグラム陽性菌が多く、その消失率も高かったが、慢性尿路感染症の原因菌の消失率はグラム陰性菌全体では 53% で、*Pseudomonas* は 20 株中 7 株、*E. coli* は 11 株中 8 株が消失した。なお産婦人科領域では *E. coli* 感染 25 例中 23 例が有効であった。

副作用は 382 例中 20 例、5.2% にみられたが、ほとんどは one shot 症例で、悪心、嘔吐、注射痛などであった。発疹あるいはアレルギー症状は 3 例に認められた。白血球減少が 1 例報告されているが、他に血球数の異常は認められなかった。GOT, GPT の上昇は泌尿器科領域だけに数例認められたが、BUN や血清 Na 値には著変は認められなかった。

2) 体内動態の総括

清 水 喜 八 郎
筑波大学内科・東京大学内科

以下のべる成績は 27 研究施設の成績をまとめたものである。

FOM-Na を静脈内に投与した場合の血中濃度は、dose response が認められ、30 分で 0.5g 投与で約 20 $\mu\text{g/ml}$, 1g で約 70 $\mu\text{g/ml}$, 2g で約 130 $\mu\text{g/ml}$ の値をしめし、その half life は約 1 時間である。

この値は経口 1g 投与時、最高血中濃度の 3~5 $\mu\text{g/ml}$ に比してかなり高い濃度がえられた。経口時の測定値のパラッキに比して、そのパラッキは少ない。尿中からの 6 時間までの回収率は平均 86.3% でかなり多い。

FOM-Na を胸腔内に注入し、その血中濃度、尿中回

収率をみてみると、静脈内投与とほぼ同程度の値がえられる。

臓器内分布は、濃度は経口投与時に比してかなり高いが、そのパターンは変わらない。

脳室内液移行、喀痰への移行は他の抗生剤に比べてかなりよいほうに位置する。胆汁への移行は、1例だけの報告であったがかなりよい移行がみられ、このことは従来の文献的成績と必ずしも一致しないのでなお検討を要するものと思われる。その他、房水内濃度、眼組織内濃度、口蓋扁桃、上顎洞粘膜濃度、皮膚濃度についての成績でも、いずれも、かなり高い濃度が認められた。

以上、本剤の体内における動態をまとめた成績であるが、本剤の分子量が小さいことが、本剤の各組織への移行のよいことと関係があるように思われ、体のすみずみにいたるまで本剤が到達するようで、これは本剤の merit であろう。

しかしいっぽう、その意味からすれば炎症巣からの排泄も早いことが考えられ、このことは demerit になるかもしれない。

これらの成績と臨床効果との関係はきわめて興味深い。

(1) 血清抗菌価

西 沢 夏 生

泉北病院内科

FOM-Na 1g を、5% ブドウ糖液 500 ml にとかし、1時間半かけて点滴静注を行ない、点滴終了後1時間および4時間血清について、*E. coli* NIHJC₂ 株に対する発育阻止作用を調べた。1時間後血清では、3例とも、4倍希釈まで完全発育阻止が認められ、また第1例は16倍希釈まで、第2、3例では8倍希釈まで、対照に比べて、明らかに発育阻止作用が認められた。

点滴静注後1時間血清の4倍希釈液について、殺菌効果を調べたが、第1例(FOM-Na 濃度 5 μg/ml)、第2例(FOM-Na 濃度 7 μg/ml)とも、接種後8時間まで、かなりの殺菌効果が認められた。

対照として、FOM-Ca 1g 内服後1時間および2時間後血清について、*E. coli* NIHJC₂ 株に対する発育阻止作用を調べたが、1時間、2時間血清とも、血清中濃度が低いために、発育阻止作用は認められなかった。

FOM-Na 点滴静注後1時間血清について、自家緑膿菌株に対する発育阻止作用、殺菌作用を調べたが、いずれも認められなかった。

(2) 喀痰、胸水および髄液内移行

副 島 林 造

川崎医科大学内科

気管支拡張症、慢性気管支炎など呼吸器疾患患者5例を対象として FOM 1.0g one shot 静注後の喀痰中濃度を測定した。喀痰は 0~3 時間、3~5 時間、5~8 時間毎に分割採痰し、10% パパイン処理後遠沈し、その上清を用いて濃度を測定した。同時に測定した血清中濃度は 30 分値で 60~110 μg/ml 平均 82.4 μg/ml であるが、喀痰中濃度は3時間までの蓄痰で最も高く、2.1~12.5 μg/ml 平均 7.0 μg/ml (移行率 8.5%) であり、3~5 時間では 1.1~10.0 μg/ml 平均 4.8 μg/ml、5~8 時間で 0.7~4.8 平均 2.9 μg/ml であった。

同一例について静注および内服投与後の喀痰中濃度を測定した結果では、静注の場合、8.6、5.5、4.8 μg/ml の濃度を示したのに対し、内服後では 2.5、0.6、0.5 μg/ml であり、静注投与の場合が 3~10 倍高い喀痰中濃度を示した。

胸水貯溜患者2例について、胸水内移行をみると、1時間後に採取した1例では 5 μg/ml、2時間後に採取した1例は肝硬変症で黄疸の認められた症例であるが 33 μg/ml と高値を示しており、同時に採取した腹水中濃度も 33 μg/ml であった。

さらに本剤の髄液内移行を知る目的で、主として脳血管障害で神経内科へ入院した5例の患者を対象として髄液内濃度を測定した。3例は FOM 1.0g 投与1時間後、2例は2時間後に髄液採取を行ない同時に採血して血清中濃度を測定した。髄液所見では1例が細胞数 17、蛋白量 103 mg/dl と異常を認めた他はとくに異常を認めない。髄液中濃度は髄液所見に異常の認められた1例だけが 1.9 μg/ml の濃度を示した他はいずれも 0.6 μg/ml 以下の低値を示しただけであり、髄膜に炎症所見の認められない例では FOM の髄液内移行は低率であると考えられた。

(3) 経胎盤移行など

高 瀬 善 次 郎

川崎医科大学産婦人科学教室

1) 臍帯血、羊水移行

FOM 1g を one shot で静注した場合、注射後30分で、母体血清中濃度は 86 μg/ml に達し、臍帯血清中濃度も約 1/2 の 41 μg/ml になる。従来の抗生剤では、臍帯血への移行は、母体血の peak より 1~2 時間遅れて peak になるのが通例であるが、本剤では、ほぼ同時に peak になっている。

その後の消褪も比較的速やかであって、母体血清では7時間後まで測定可能であり、4.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、臍帯血清では21時間を過ぎても1.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また、羊水中は、30分後から測定可能であり、1時間30分～4時間50分では11～10 $\mu\text{g/ml}$ であり、peakは7時間で25 $\mu\text{g/ml}$ に達し、21時間30分でも15 $\mu\text{g/ml}$ であり、羊水中への移行はひじょうに高い。

2) 胎児移行

妊娠8～10週の胎児移行もひじょうに高く、1時間20分で168 $\mu\text{g/g}$ と高く、12時間後でも5.3 $\mu\text{g/g}$ である。

また、妊娠16～23週の胎児臓器内移行を測定してみると、腎への移行が最も高く、ついで肺＝肝＞心の順で移行がみられた。

3) 乳汁中移行

一般に抗生剤の乳汁中移行は少ないのであるが、FOM 1g 静注の場合も、他の羊水中などへの移行が高いのに比べて低いのであるが、他剤よりは高い移行がみられ、3例中1例では、4時間後で1.25 $\mu\text{g/ml}$ と乳汁中移行としては高いほうである。

このように、産科領域の特殊の移行濃度が全般的に高いのは、本剤の分子量が182と小さいためと思われる。

3) 臨床症例追加

辻本兵博

星ヶ丘厚生年金病院内科

気管支肺炎15例にFosfomycin-Naを単独投与し、その効果を検討した。全例とも、1回2g 1日2回計4gを9～22日間点滴静注した。15例中9例に有効ないし著効をえた。現時点では、これら効果は他の抗生物質出現初期にみられた効果にほぼ匹敵すると考えられる。有効例のうち、最も定型のかつ標準的経過をたどった中等症の気管支肺炎と肺膿瘍と2例について説明した。胸部X線像では、浸潤の吸収や空洞の縮小・消失が徐々にみられた。血沈、白血球、CRPなどの正常化および各種症状の軽減と消失がえられた。とくに発熱は全例1日間で解熱した。ただ、2例3回の機会に上記臨床検査所見や症状が有効例と同程度に改善されたにも拘わらず、X線陰影が僅かの消褪に止まった。この原因は現在のところ明らかでないので、判定を保留した。

副作用：自覚的なものは全くない。治療中GOT、GPTの軽度上昇(50～70 u)を3例に認めたが、投与中止例なく、治療後約1週間で正常に回復した。

臨床症例追加

西村忠史

大阪医大

小児重症細菌性感染症4例(敗血症3例、膿胸1例)を対象に、主に緑膿菌治療に本剤を使用した。

年齢は生後6日～10カ月、投与量は体重kg当り108～250mg、1日3回に分割one shotで静注した。なお12日目の敗血症例には1日500mg 4～5回に分けネブライザーによる吸入療法を併用した。投与期間は6～9日間である。

症例1 敗血症(緑膿菌)。生後6日。先天性食道閉塞にて、胃瘻造設、食道気管支瘻離断術施行後発症、GM療法にて効なくFOM 500mg 静注にて菌陰性となる。なお引き続きFOM-Ca投与を継続した。

症例2 敗血症(肺炎桿菌)。生後12日。敗血症はBB-K 8で好転したが、咽頭、糞便緑膿菌は消失せず、肺所見の増悪と培養による菌増殖をみとめたためFOM 500mg 静注、ネブライザーによる吸入により菌陰性化、臨床症状の改善をみた。

症例3 膿胸(コアグラゼ陽性ブ菌)。35日。FOM 500mg 静注6日施行したが菌陰性化せず、また治療開始5日目から咽頭、尿、糞便から緑膿菌検出、無効に終わった。ブ菌に対するFOMのMICは6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌には12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例4 敗血症(コアグラゼ陽性ブ菌)。副鼻腔炎(緑膿菌)。10カ月。右頬部蜂窩織炎で入院。ブ菌による敗血症と診断された。入院8日頃から鼻腔内膿汁から緑膿菌検出、流血中ブ菌陰性後、交代性副鼻腔炎を発症、上顎洞膿瘍を形成する。GM、SBPC療法を行なったが効なし、FOM-Ca経口投与併用したが菌陰性化せず。FOM 1.0g 静注単独使用に変え、鼻腔、咽頭緑膿菌も消失した。

副作用として特記すべきものはなかったが、症例3で他の抗生物質で変化なく、2回部位を変え静注を行なったが、2、3日後に静脈炎を来した。

以上、重症細菌感染症4例に対するFOM治療の成績を述べた。

臨床症例追加

新抗生物質Fosfomycinの骨関節感染症に対する臨床的研究と2,3の考察について(第2報)

近藤茂

大阪医大整形外科

緒言：ホスホマイシンは、甚だ特異な構造(1-cis-1,

2-epoxypropyl phosphonic acid) を有する新抗生物質であり、そのカルシウム塩は水に難溶性であるが、ナトリウム塩は良好な溶解性を有している。両者の抗菌スペクトラムはほぼ同様であるが、このため、前者は経口剤として使用され、後者は注射剤として用いられており、前者については、すでに第1報で発表したの、今回は後者について述べることにする。

症例：整形外科領域における20症例(男14例、女6例)に本剤を投与した。これら20症例の内訳は骨髄炎13例、軟部の術後感染4例、化膿性関節炎2例、褥創1例である。また、上述の骨髄炎は hematogenous osteomyelitis が2例、exogenous osteomyelitis が11例を占めており、後者はいずれも、開放性骨折や、骨の手術後の術後感染によるものである。

検出菌：全症例から菌を検出している。すなわち黄色ブドウ球菌14例、変形菌2例、緑膿菌2例、大腸菌2例であるが、これらが果して、真の感染起炎菌であるとの断定はできなかった。

投与量および投与方法：全症例において1日量1gを点滴により投与した。これは著者が、本抗生物質から分離されるナトリウムの副作用に注意した故である。また投与期間をも4日から7日という短期間に制限したのも同様の理由による。

効果判定基準：整形外科の特殊性に基づき、著者は独特の判定基準を用いている。すなわち、臨床所見、検査室成績、菌の消長の3条件について、各々点数をつけ、その合計で判定する方法である。

効果：著者の方法によると前述20症例においては、著効0、有効2例、やや効13例、無効5例であった。

考察および結語：ホスホマイシン注射液の効果が経口投与よりも劣るのは、遊離ナトリウムの作用を恐れ、著者が、投与率、期間ともに消極的であった故と考えられ、今後の検討に待つ余地があると思われる。

〔追加〕 荒谷春恵(広島大薬理)

FOM (i. v.) の際の FCG の変化を中心とした。

許容され得る量について、50、100 および 200 mg/ml/min. で静注した。50 および 100 mg/ml までは変化がみられなかった。

FOM-Na 中の Na 相当量を同様の条件下で静注した際は、ECG で T の消失などがみられた。

〔追加〕 松本慶蔵(長崎大熱研)

東北大学医学部第一内科において、年令 17~21 才、体重 49.5~65.5 kg の健康成人男子 5 名につき、FOM-Na 1g を 5% glucose 30 ml に溶解し、3分15秒から4分で静注した。

投与前、投与直後、15分後の3回にわたり心電図を

撮ったが、本剤投与による影響を心電図上に認めなかった。

なお、本剤投与の速度は、7.5~9.2 ml/min. となる。

ま と め

藤井良知

臨床効果については89施設、総計627例中541例、有効率67.3%であって経口剤の場合よりはやや低い数字であったが、これは経口剤の場合に軽症感染症が対象にされることが多いのと、整形外科 近藤教授の発表にあったとおり1日1回1gのような使用量が少なすぎた例が加わるのであろう。

対象となった感染症および原因菌から見て、FOM Na の臨床効果はまず期待どおりであり、従来の新薬検討の際と大差ないものと考えられた。

次に使用量については内科系集計担当者の三木助教授は2~4gはやや少なすぎたと思われるので投与性を考えながら増量投与を検討する必要があると述べ、外科領域では白羽教授から研究会段階で2~4g/日が適当であり場合によりそれ以上が必要であろうとの発言があり、また小児科領域ではかなり大量が使用されていたことを総合して未だ検討を要するが、だいたい通常1日2~4gを1~2×に静注または点滴静注し、重症の場合はさらに増量することもできるとするのが良いであろうと結論された。

なお dose response がひじょうにはっきりしているとは言い難い面があり、成人には少なくとも1g以上が1日量として使用されており、軽症疾患にはそれで治癒するものもあり、重症、難治例には大量が必然的に使用される傾向にあるので、この点は将来の検討を要するが、ただこの物質の細胞内とりこみの特異性から言って、使用量には能率的な上下の限界があるのかも知れない。

なお one shot か点滴静注かは何れでもよいようであった。

広領域であるが、ことに緑膿菌や常用抗生物質に耐性のグラム陰性杆菌により治療成績が得られていること、また *Serratia* に対する臨床効果も注目すべきであろう。

吸収排泄は分子量の小ささが組織間移行に有利に働き、羊水移行では従来の物質にみられない高値となり perinatal infection に対する適応が新しく考えられた。

いちばん問題となるのは副作用であるが、この点 GOT、GPT 値に与える影響は、経口剤のさい詳しい検討を行なって他の多くの新抗生剤との間に差がないことを見たように、この場合も問題となることはなく、肝障害作用があるとすれば、静注時にはいっそう強いものと思われるが、かえって経口時よりも異常値頻度は低かった。

またアレルギー反応は本剤が抗原性がないといわれるにも拘らず僅かにみられたが、本剤に基づくものか否か明らかでない。

Phase I の研究段階で静注時注入速度が早すぎると心臓の異和感を感じるとい報告があったのでこの点を注意して研究をすすめたが本日の 630 例の発表中 5 例において reversible な上記の副作用があった。

また研究会段階で問題となった小動物静注時にみられた ECG の変化は、長崎大 松本教授による指摘があり研究会でなされた約束に沿って、荒谷助教授および明治中研のうさぎとビーグル犬の動物実験により 50, 100, 200 mg/ml の濃度で行なわれると少なくとも 100 mg/ml まではそのような作用がないことと、また FOM Na 相当量の Na を食塩水として一時に注入して、いっそう激しい変化をみたところから、大量を一時に投与する時の Na の影響であると考えられた。また、松本教授の特志者による人体実験では一般用法用量による限り ECG 上の変化は認めていない。なおこの実験は 30 ml に溶解されたので普通用量の 20 ml について、さらに追試されるよう要望した。

本物質は分子量が小さく 1 g 中 0.3 g の Na を含有するのと毒性の低いため大量が不必要に用いられるおそれがあるので、この点は将来とも留意すべきであろう。

なお本物質は天然の抗生物質としては最終に近いものがある、しかも最後まで残る抗生物質であろう。本物質のもつユニークな特性は本抗生物質が将来の重要な物質として評価されることを保証しており、現在多数の抗生物質がある際にいそぐ必要はなく、じっくりとこれから検討してゆきたい物質である。

[ラウンドテーブルディスカッション 3]

Carfecillin

(司会) 真下 啓 明

東京大医科研内科

河 田 幸 道

岐阜大泌尿器科

司 会 の 言 葉

真 下 啓 明

Carfecillin (CBPC phenyl ester) は CBPC のエステル誘導体であり、エステル化による極性の変化から吸収が良好となり、経口剤として検討されているものである。

経口投与後、主として腸管壁、その他血液、肝などで水解され、CBPC と phenol になる。抗菌活性は CBPC として発揮され、phenol は腸管壁、肝などで抱合され、尿中では CBPC, penicilloic acid, phenol および quinol の glucuronate, sulfate が検出される。その系路は下図のように考えられる。

本剤の経口投与後の CBPC の体内動態から主な適応は尿路感染症であろうと考えられる。尿路感染症のなかでも複雑性慢性尿路感染症では緑膿菌、変形菌、大腸菌などによる場合が多く、重篤な場合はとうぜん注射剤が優先するが、以後の再発、再感染防止には本剤のような Carbenicillin 経口剤の役割が考えられる。

この討論においては抗菌力、臨床薬理学的諸問題、臨床治験成績の解析、比較試験成績を発表していただき本剤の役割を評価したい。

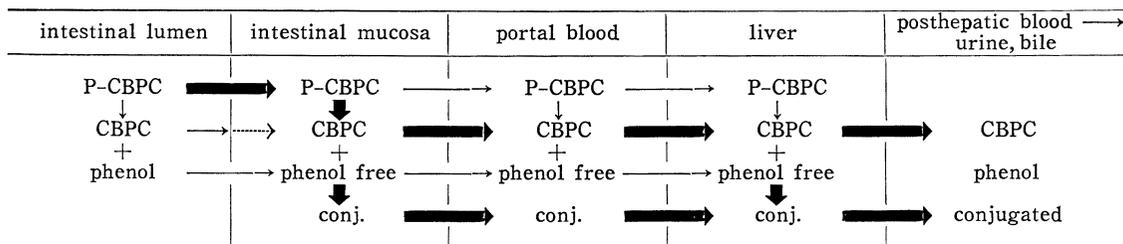
1) Carfecillin の細菌学的評価

西 野 武 志

京都薬科大微生物

Carfecillin (P-CBPC) は CBPC の経口用として開発された CBPC のフェニールエステルである。この P-CBPC に関する細菌学的評価を既知 Carbenicillin (CB-

Metabolism of CBPC phenyl ester



PC), Carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) を比較薬剤として検討を行ない、次のような成績を得た。

1. 抗菌スペクトラムは、ブドウ球菌などのグラム陽性菌では P-CBPC のほうが CBPC より優れた抗菌力を示したが、I-CBPC よりは劣っていた。グラム陰性菌ではその抗菌力は 3 剤ともほぼ同程度であった。

2. 臨床分離ブドウ球菌、大腸菌、変形菌、緑膿菌の感受性分布はブドウ球菌の場合 $6.25 \mu\text{g/ml}$ に、大腸菌の場合、 $25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、変形菌や緑膿菌ではそれぞれ $1.56 \mu\text{g/ml}$ と $200 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。また CBPC との間に相関関係が認められた。

3. ブドウ球菌の増殖曲線に及ぼす影響を生菌数測定により検討をおこなったところ、P-CBPC では CBPC よりも強い殺菌作用が認められ、しかも作用後 4 時間目まで作用させた濃度間に差がみられず、すべての濃度において同様な殺菌パターンが見られた。これはブドウ球菌では P-CBPC の分子全体が作用するものと思われる。

4. 大腸菌の増殖曲線に及ぼす影響では P-CBPC は約 1 時間の静菌的作用の後、殺菌的に作用した。CBPC では作用してすぐ殺菌的に作用しており、従って大腸菌では P-CBPC が加水分解を受け CBPC として作用するものと思われる。

5. マウス実験的感染症に対する経口による治療効果は大腸菌の場合、P-CBPC は比較対照とした CBPC よりは優れているが、I-CBPC と比べると少し弱い成績が得られた。また緑膿菌を用いた場合も同様な傾向を確かめることができた。

6. マウスに 10 mg 経口投与をおこなった時の血清中および腎内濃度は、I-CBPC のほうが P-CBPC よりも高かったが、持続性にはほとんど差がなかった。

2) Carfecillin の吸収、排泄、体内分布、代謝

三木文雄

大阪市立大内科

(抄録未着)

3) Carfecillin の臨床治験集計成績

名出頼男

名古屋保健衛生大泌尿器科

Carfecillin の臨床評価を行なうため 30 施設から使用例の成績を戴き、集計を行なった。全部で 532 例が集計されたが、尿路感染症が最も多く 444 例、他の部位の疾患が 48 例、また他の薬剤 (主として aminoglycoside 系薬剤により、基礎疾患を有する感染症を治療したも

の) により、いったん治療効果あったものを、再発抑制 (suppression) の意味で用いたいわゆる Follow 投与例 40 例の内訳であった。尿路感染症の 444 例は、内容を詳細に検討の結果、78 例に評価不能の点が見出され脱落とし、残る 366 例について評価が下された。その内訳は急性単純性炎 177 例、基礎疾患の上に成立した急性性炎 20 例、慢性単純性炎 38 例、基礎疾患を伴った慢性性炎 131 例であった。症例数、薬剤の薬理学的特性から、尿路感染症を中心に評価を下すこととした。

急性症は、本来この薬剤の特徴を生かしたものとはなり難いが、いちおう薬効の有無判定の screening として治験段階では必要なものである。なお、この薬剤の試験管内抗菌 spectrum は広く腸内細菌および緑膿菌に汎っているが、penicillinase 産生菌には無効で、また cephalosporinase 産生菌もかなりのものは耐性を示す。従って対象疾患は実際に用いる場合にはある程度限定されるが、試験段階では at random に用いてその反応を見るのも、また止むを得ない場合が多い。とくに Carbenicillin では、感受性 disc 内の薬剤の安定性が低く、検査室からの報告を詳細に検討して適応を決定しなければならない場合があることに注意しなければならない (腸内細菌等で Ampicillin 感受性、Carbenicillin 耐性という理論上および経験上あり得ないような報告に接することが時がある。これは disc の安定性の差に由来する誤認と考えるべきであろう)。

尿路感染症の結果判定に当っては次の指標を重視した。(1) 尿中細菌: 完全消失、または 1 ml 当り 10^8 以下の菌数となったもので、使用中止直後には再増菌を見ないこと。これを細菌学的有効とした。(2) 炎症反応: 尿中白血球数の減少はいちおう参考資料と考えた。急性症では細菌減少と同時に 3 日以内に速やかに減少するのが通例で、減少の遅れがひどいものは、治癒傾向の中に自然治癒要因が多く含まれているものと解釈した。慢性症ではこれとやや異なって基礎疾患の種類によって白血球減少率と見かけ上の細菌学的反応の相関が異なり、両者の不一致の著明なものほど再発率が高いという印象を有する研究者は多い。1 週以内に減少すれば有効と考えてよいことが多い。この 2 つの所見を主とした判定基準は次のとおりである。

[有効]: 細菌学的反応、尿中白血球減少ともに有効と考えられたもの。

[やや有効]: 菌の減少を見ても 1 ml 当り 10^4 台と汚染との区別がややつけにくいもの。白血球減少が速やかでないか、全く見ないもの。

[無効]: 細菌学的反応、尿中白血球減少ともに見ないもの。

この基準により判定した結果をまとめた。本邦の習慣を考慮し、[やや有効]を加えた率も算定したが、本来は明らかな有効だけを採り上げて算定すべきものと考えられる。急性症に対しては有効ではあるが、penicillin 耐性菌による感染 (Disc 感受性判定) が比較的多く、反応も悪いことに注目すべきであろう。基礎疾患ある慢性症で成績の悪いのは当然であるが、Disc 感受性のない株による感染でも有効例が見られるのは、緑膿菌のように耐性分布が広い範囲に汎っており、感受性群または耐性群を明らかに分け得ないのと、Disc 内薬剤の崩壊の早い現象が相俟ったものと考えられる。慢性症の有効率 30% 前後は、非経口投与時 (薬剤量が 1 日 4g 前後まで与えられ、吸収効率も 3 倍くらい良い) の成績とほぼ対比し得るものと考えられる。投与量別に有効率を算定したところでは dose-response は全く見られなかった。

尿路感染症以外の疾患に用いたものは、症例数も少なく、基礎疾患別に効果を云々できるには至らず、minor infection では有効率は高いと言える程度の集計結果に過ぎない。

注射後の follow 投与では、前投与薬による効果が認められた 40 例に使用され、非再発 72.5% と高率であった。これら症例の前投与薬は Aminoglycoside, Carbenicillin, Cephalosporin が使用され、菌消失例 30, 菌減少例 10 例で、再発抑制効果は予想されたように、菌消失群において 80% と菌減少群 50% に比し高率であった。また、follow 投与中に *Pseudomonas* による再発例は無かった。しかしこのような形の評価は同時に薬剤非使用群を置くかどうかして、対照をうまくとることが重要であろう。

副作用は経口剤の常として消化器症状が主で、8~9% に見られた。発疹 2 例、神経系副作用 1 例も見た。Transaminase の明らかな上昇例 2 例 (GOT 単独, GPT 単独上昇は各 1, 2 例), BUN, クレアチニン等の軽度上昇が各 2 例あった。

総括的に言えることは次のとおりである。

(1) 試験管内耐性検査は、ディスクの保管が良く行なわれてディスク内薬剤の有効含有量が保たれているように注意した上、行なう必要がある。

(2) この試験管内感受性検査に基づいて使用症例を決定すべきである (とくに腸内細菌群) が、緑膿菌は基礎疾患が重いことが多いのを考慮して低濃度ディスクの阻止円の大きさを考慮して判定させた上用いる (非経口投与時にはこの限りでない)。

(3) 重症度の高い (難治性) のものはこの種の薬剤の適用外と考えるべきで、これらには症例によっては注射後の Follow 使用が適用となる。中等度、軽症感染症

には患者の background によって異なるであろうが、2g/日が標準投与量と考えられ、反応によっては 4g/日くらいまで試みることは副作用発生率から見て可能であろう。

(4) 非経口投与薬剤による治療 (良い反応を見た場合) 後の follow 投与は、菌の重感染等のない状態で行なえばある程度意味はあろう。

4) 比較試験

石 神 襄 次

神戸大泌尿器科

Carfecillin の有用性を検する目的で、女子急性単純性膀胱炎を対象とし、二重盲検法により本剤と Cephalexin の効果を比較検討した。研究協力施設は、京都第二赤十字病院、大阪医科大学、久留米大学、鹿児島大学、神戸大学各泌尿器科および須磨赤十字病院内科である。女子急性単純性膀胱炎を治療対象とし、16 才以下の者、来院 5 日以内に抗生剤の投与を受けた者、妊婦および授乳中の婦人、肝疾患ないしその既往歴のある者、Penicillin, Cephalosporin 製剤に対しアレルギーの既往のある者はすべて除外した。

投与薬剤は Carfecillin 500 mg, Cephalexin 250 mg を各 1 tablet とし、両者を識別不能の形とし、それぞれの 12 錠, 16 錠を小袋とし、さらにその 1 袋ずつを大袋に入れて 1 症例分とした。ついで両薬剤は 4 例中 2 例はいずれかの薬剤になるよう無作為に割付け、治療に供した。なお、コントローラーには神戸大学微生物学教室 堀田進教授に依頼し、上記割付け、キーコードの保管、判定時の開封は直接コントローラーにより行なわれた。

上記薬剤を初診時、毎食後および就寝前の 1 日 4 回、1 錠ずつ内服させ 3~4 日連用後来院させ、ついで検査結果のいかんを問わず、さらに 4~3 日投薬し、計 7 日間連日服用させることを原則とした。すなわち、検査日は投薬開始、4~5 日および 8 日目でさらに投薬中止後 7 日目に再検して再発の有無を比較検討した。検査項目としては、尿所見 (混濁度、白血球、細菌鏡検)、細菌培養 (菌量および両剤に対する MIC 測定)、自覚症状 (頻尿、排尿痛、残尿感) について、投薬前およびそれぞれの検査に検索し、効果判定の資料とした。なお随時、各種臨床検査をも必要に応じて施行し、副作用の有無を検討した。

検討症例は総計 134 例 (Carfecillin 以下 B, 65 例, Cephalexin 以下 X, 69 例) で、うち副作用検討症例は 126 例 (B, 62 例, X, 64 例)、効果判定可能例は 116 例 (B, 56 例, X, 60 例) であった。これらの症例の年令、

起炎菌の種類、重症度などの背景について検討したが、いずれも両群間に有意差はなく均一性が認められた。

効果判定は、尿所見、自覚症状、菌の消失状態についてそれぞれ検索し、総合効果としては、そのいずれもが消失したものを著効、2つ以上の消失をみたものを有効、他を無効とした。総合効果では、4~5日判定の結果は、B群55例中、著効37例、有効14例、無効4例、X群58例中、著効48例、有効10例、無効0で、危険率5%でCephalexin群優位の差を認めた。しかし、8日目判定では、B群49例中、著効45例、有効2例、無効2例、X群53例中、著効48例、有効4例、無効1例で両者間に有意差を認めなかった。尿中の除菌効果については、4~5日目判定で大腸菌群および全体において、両者間に有意差を認め、Cephalexin群の消失率が高い結果をえたが、8日目判定では両群間に有意差を認めなかった。自覚症状の改善度については、4~5日目、8日目ともに両者に有意差はなく、尿所見については、混濁度、白血球の消失率において4~5日目判定でCephalexinが同様5%の危険率において高率の差を認めたが、その他はいずれも両者間に有意差を認めていない。さらに再発検討例は、B43例中4例、X46例中5例に再発を認めており、これも両者間に有意差は認められない。副作用については4~5日目ではB群61例中1例、X群63例中1例で差を認めなかった。7日連用後では、B群51例中1例、X群51例中3例、投薬中止例はそれぞれ1例ずつ認められた。

ついで総合判定の結果と起炎菌の両薬剤に対するMICの関係を比較検討したが、B群無効4例は1例を除きいずれも400 μ g/ml以上の菌であり(4~5日目判定)、臨床効果との間にかなりの相関が認められた。初診時の尿中分離菌に対する両薬剤のMICを検したところCarfecillinは6.25 μ g/ml、400 μ g/mlにピークのある2層性であり、Cephalexinは12.5 μ g/mlの1つのピークを持つ1層性を示した。

MIC 50 μ g/ml以下の菌と、100 μ g/mlおよびそれ以上の菌について両者を比較したが、100 μ g/mlおよびそれ以上の株が、Carfecillinでは51株中13株、Cephalexin55株中5株で両剤間に有意差が認められた。以上の結果から、初診時MIC測定によって、とうぜん無効と考えられる症例を除き、それぞれの薬剤につき50 μ g/ml以下の起炎菌による症例についてだけ比較検討した。このばあいの検討症例は総計134例(B65例、X

69例)で効果判定は85例(B37例、X48例)についておこなった。その結果は、4~5日目、8日目判定とも、総合効果、尿所見、除菌効果、自覚症状のいずれにおいても両者間に有意差を認めなかった。

討 論

司会 真下啓明(東大医科研内科)

Indanyl-carbencillinと同様にこのような経口剤で*in vitro*ではグラム陽性球菌に対してCarbencillin自体よりも感受性が良かったという結果が出ている。これをどのように説明すればよいか、

西野武志(京大微生物)

脂溶性を見た結果では、RF値はindanyl 0.03, Carfecillin 0.07, Carbencillin 0.9であり、ブドウ球菌に対する感受性と相関が見られる。

司会 血中濃度等を考えると適応はどのように考えるか。

三木文雄(阪市大内科)

緑膿菌、変形菌が対象になると考える。有効濃度から考えると、尿路感染症が対象となる。

司会 代謝の問題としてfreeのphenolがあるが、門脈血ではほとんどconjugateされているという報告がある。Free phenolの問題は解消したと考えている。

名出先生、こういう経口剤の臨床でのもっとも良い適応は。

名出頼男(名古屋保健衛生大泌尿器科)

疾患としては重症度あるいは起炎菌の問題があるが慢性症と考える。術後経過したもので経口剤に切り代える場合等が対象となる。

司会 Double blindはどういうふうに取り組むべきか。

石神襄次(神戸大泌尿器科)

Cephalexinを対照薬とし、急性症を対象とする意義については問題がある。

Double blindをする場合、慢性複雑性疾患で重症な感染が終ったあとで症状の残っているような場合に投与する。現在計画している。MICと臨床効果をはっきりクリヤーカットに出たということは経口剤としては有用性を示している。

司会 まとめ

本剤は水解されてactiveになる。現在まで成人に対してだけ使われている。主にはsuppressive therapyとしてreinfectionあるいはrelapseをおさえる場合に経口で有用性がある。