

第 23 回 日本化学療法学会 総会

期 日 昭和 50 年 5 月 22~24 日

会 場 神戸文化ホール, 神戸市医師会館 (神戸)

会 長 石 神 襄 次 (神戸大学教授)

招 請 講 演

COMBINED ANTIBIOTIC THERAPY

FRANCIS O'GRADY

T. D., M. D., F. R. C. Path.

Department of Microbiology, University of Nottingham, City Hospital, Nottingham NG 5 1 PH, England

Combined antibiotic therapy is widely used to control the emergence of resistant strains, as in the treatment of tuberculosis; to obtain activity against an extended range of bacteria, as in the combination of penicillin with gentamicin when the cause of severe infection is unknown but a possible streptococcal cause is considered; and to obtain synergy, as in the widely and successfully used combination of sulphamethoxazole with trimethoprim. When antibiotics are combined in order to obtain such beneficial antibacterial effects, unrelated and often undesirable interactions may also occur. Such interactions may be pharmaceutical, as in the deterioration of gentamicin when mixed with a penicillin in intravenous infusion fluid (NOONE and PATTISON, 1971), pharmacokinetic, as in the competition between protein-bound penicillins for albumin binding sites (KUNIN, 1966), or toxic, as in the renal damage that may result from combined therapy with gentamicin plus cephaloridine in doses that would not be expected to cause impairment of renal function when the agents are given alone (HEWITT, 1974). A few examples will serve to show how complex the interactions between antibiotics can be and how detailed microbiological study can assist in identifying the best use of combination therapy.

One of the best known and clinically most important examples of synergic interaction is that between penicillin and streptomycin in the treatment of enterococcal endocarditis. As is well known, this beneficial interaction arises from the fact that while most cells of a large bacterial population of streptococci, such as that present in an infected

lesion, are killed by exposure to penicillin, a significant number of 'persisters' survive to re-establish infection when penicillin treatment is withdrawn. In the presence of penicillin these persisters are killed by streptomycin and the antibiotic combination is totally bactericidal. A good example of the clinical importance of microbiological study is provided by this interaction in the case of streptomycin-resistant streptococci. These fall into two groups one of which consists of strains inhibited by concentrations of streptomycin below about 1,000 $\mu\text{g/ml}$ and the other consists of strains inhibited only by higher concentrations. Synergic interaction with penicillin can be obtained with the less resistant, but not with the more resistant strains (STANDIFORD *et al.*, 1970). The reason is that the more resistant strains are mutants which synthesise a new ribosomal protein such that they no longer bind streptomycin and are consequently indifferent to its action. The less resistant strains on the other hand have normally sensitive ribosomes and owe their resistance to reduced permeability to streptomycin. By its action on the cell wall, penicillin increases the permeability to streptomycin which then exerts its bactericidal effect. As a result of this fundamental difference in resistance mechanisms between the two groups of streptococci, synergy with penicillin occurs in the less resistant but not in the more resistant strains and this important clinical distinction can be made very simply by testing the susceptibility of the strains to 1,000 μg streptomycin/ml (ZIMMERMAM *et al.*, 1971).

A good example of complex interaction and of the role of microbiological study in the elucidation of its clinical significance is provided by the combination, commonly used in the U.K., of the potent anti-staphylococcal agent sodium fusidate with penicillins. The reason for using this combination is that in the laboratory resistance to sodium fusidate emerges very readily and this can be prevented by the simultaneous use of a penicillin (WATERWORTH, 1963). This interaction can readily be shown by growing staphylococci in a continuously recording

Fig. 1 Exposure of *Staphylococcus aureus* to sodium fusidate causes profound collapse of the normally spherical cells.

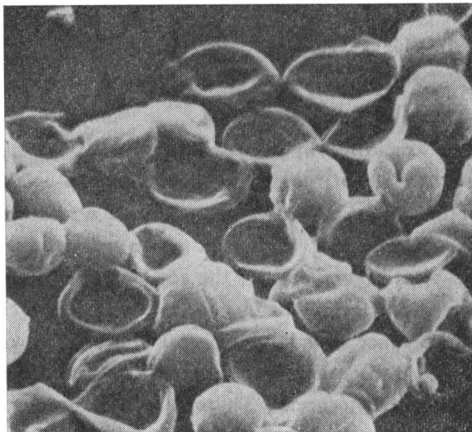
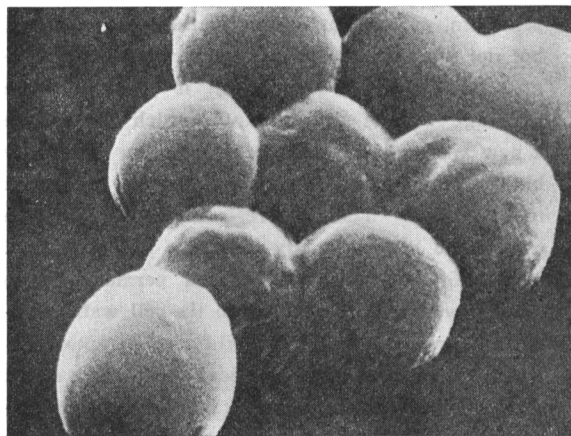


Fig. 2 Addition of cloxacillin to the sodium fusidate prevents the collapse of the cells seen on exposure to sodium fusidate alone.



opacity system. When sodium fusidate is added, there is an immediate deviation from the normal growth curve and the opacity later declines due to collapse of the cells under the influence of the drug, as can be clearly seen on stereoscan electron microscopy (Fig. 1). After a few hours the opacity again rises and follows a normal growth curve. Organisms recovered at the end of this second period of growth are completely resistant to sodium fusidate. When a penicillin is added alone to a culture of staphylococci in the same system more profound lysis than that seen with sodium fusidate occurs. When the two antibiotics are added together, no resistant mutants emerge but the degree of lysis obtained is less than that from penicillin alone. It appears therefore that there is antagonism be-

tween the two compounds and this has naturally given rise to some concern.

In a study of a random selection of staphylococci from recent infections we found that antagonism between the two compounds commonly occurred, but that no less than three types of interaction could be demonstrated. The commonest interaction was two-way antagonism, in which the number of survivors recoverable from staphylococcal cultures after overnight incubation in the presence of both drugs was more than that recoverable after incubation with either drug alone. Staphylococci incubated in the mixture showed neither of the characteristic injuries inflicted by penicillins or sodium fusidate when examined by stereoscan electron microscopy (Fig. 2). Less common was one way antagonism in which the number of survivors was intermediate between these resulting from exposure to the agents separately. In these cases the action of the more potent drug of the pair (which was for some strains the penicillin and for other strains sodium fusidate) was reduced by the presence of the other agent. With rare strains, indifference or synergy was found, in that the number of survivors was equal to, or less than, that resulting from exposure to the more effective agent of the pair.

The lessons to be drawn from this study are threefold. First, the beneficial effect desired from the combination is obtained at the expense of an unwanted and undesirable effect. Second, the nature of the interaction between the two agents is complex and varies from strain to strain. Hence the importance of testing in the laboratory the response of individual infecting strains to any combination of antibiotics it is pro-

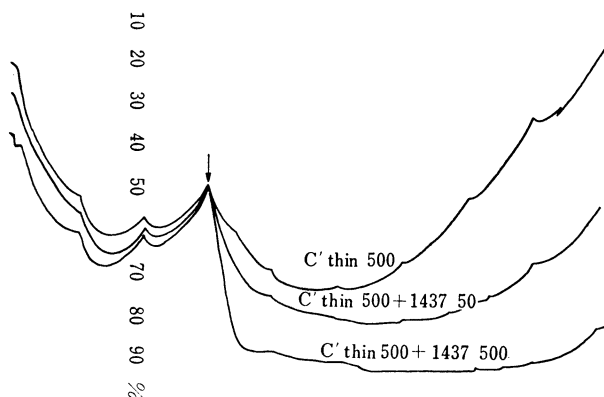
Table 1 Amongst 10 strains of *Staphylococcus aureus*, 6 showed 2-way antagonism, 2 showed antagonism of methicillin by sodium fusidate, 1 showed antagonism of sodium fusidate by methicillin and 1 showed indifference or marginal synergy.

Number of strains	Average number of survivors from inoculum of 10^8 after overnight exposure to		
	Methicillin	Fusidate	Methicillin plus fusidate
6	77	104	10^8
2	2	101	31
1	534	199	275
1	82	208	67

posed to use for the treatment of severe infection notably endocarditis. Thirdly, the laboratory study resolved the question whether the occurrence of antagonism precludes the use of a penicillin to control the emergence of fusidate-resistant mutants because even where two-way antagonism occurred, the bacterial population exposed to the two agents was still reduced at least a thousand fold, a reduction which is generally accepted as indicating a clinically effective degree of bactericidal activity in laboratory tests of synergic combinations (JAWETZ *et al*, 1955). We conclude, therefore, that while the occurrence of antagonism and its possible mechanisms are of great microbiological interest, the clinical significance is trivial compared with the important benefit of prevention of resistance.

One other form of antibiotic interaction has had limited clinical application in the past which may perhaps increase in the future. This is the ability of certain antibiotics to protect others against degradation by bacterial enzymes. Much clinically important resistance is due to this mechanism which is well illustrated by the resistance of many entero-

Fig. 3 Continuous records show that the concentrations of bacteria in the 'bladder' of the mechanical model fall rapidly from the overnight value when hourly micturition begins, but that after the third micturition no further fall occurs. On the addition of cephalothin (upper curve) the concentration falls rapidly at first but growth is soon resumed as the antibiotic is destroyed by bacterial β -lactamase. When a potent β -lactamase inhibitor is added at a concentration of 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (middle curve) the initial lytic effect of the cephalosporin is enhanced and regrowth is delayed. When the concentration of the β -lactamase inhibitor is raised to 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (lower curve) there is profound lysis and prolonged inhibition of bacterial growth.



bacteria to cephalosporins (GREENWOOD and O'GRADY, 1973). The high affinity of some penicillins, for example cloxacillin or nafcillin, for many of these enzymes (O'CALLAGHAN and MORRIS, 1972) makes it possible by simultaneous administration of the penicillin (which is in itself inactive against the organism) to protect the cephalosporin against destruction for sufficient time to allow it to bring about the lysis of the intrinsically sensitive enterobacterium. High concentrations of the penicillins are required to produce sufficient enzyme inhibition and the only possible foreseeable therapeutic use of such a combination at the present time is in urinary tract infection (SABATH *et al*, 1967).

Because of the difficulty of comparing a variety of penicillin cephalosporin combinations in patients, we have constructed a mechanical model that simulates in many important respects the complex conditions of bacterial growth that exist in the infected urinary bladder (O'GRADY *et al*, 1973). This model consists of a vessel which represents the bladder and in which the concentration of bacteria is continuously recorded. Fresh medium is added at the rate at which ureteric urine enters the bladder, and at intervals the bladder is automatically emptied, as in micturition, leaving a standard residual volume. When this 'bladder' is infected, a fully or near-fully grown culture develops during the overnight period just as it does in the human bladder. During the day when the bladder is regularly emptied, the concentration of bacteria falls, just as in many patients but infection cannot be eliminated without the assistance of antibacterial agents. If a cephalosporin is used to treat an infection of this system due to an organism capable of degrading it, there is at first a rapid fall in the concentration of bacteria as the cephalosporin takes effect but bacterial growth very soon recurs as the antibiotic is destroyed. If cephalosporin treatment is combined with nafcillin, or even more strikingly with one of the more potent naphthyl-penicillins developed specifically as enzyme inhibitors (COLE *et al*, 1972), the initial lytic effect of the cephalosporin is much enhanced and its overall inhibitory effect greatly prolonged (Fig. 3). At present, these compounds have not been developed to the point at which they are available for clinical use, but they clearly show that in

principle it is possible by combination therapy to overcome the most serious defect of currently available cephalosporins their susceptibility to degradation by bacterial enzymes.

It appears likely, therefore, that our current valuable uses of antibiotic combinations will be extended as new compounds with novel properties become available. As with existing antibiotic combinations, the possibility that interactions other than those desired may greatly influence the clinical usefulness of the combinations will have to be thoroughly explored. In conducting that exploration, detailed microbiological studies will surely play a very important part.

References

- COLE, M., ELSON, S. & FULLBROOK, P. D. (1972) *Biochem. J.* **127**, 295
 GREENWOOD, D. & O'GRADY, F. (1973) *J. Infect. Dis.* **128**, 211
 HEWITT, W. L. (1974) *Postgrad. Med. J.* **50**(Suppl. 7), 55
 JAWETZ, E., GUNNISON, J. B., COLEMAN, V. R. & KEMPE, H. C. (1955) *Amer. J. Clin. Path.* **25**, 1016
 KUNIN, C. M. (1966). *Clin. Pharmacol. Ther.* **7**, 166
 NOONE, P. & PATTISON, J. R. (1971) *Lancet* **2**, 575
 O'CALLAGHAN, C. H. & MORRIS, A. (1972) *Antimicrob. Agents & Chemoth.* **2**, 442
 O'GRADY, F. & GREENWOOD, D. (1973) *J. Med. Microbiol.* **6**, 441
 O'GRADY, F., MACKINTOSH, I. P., GREENWOOD, D. & WATSON, B. W. (1973) *Brit. J. Exp. Path.* **54**, 283
 SABATH, L. D., ELDER, H. A., MCCALL, C. E. & FINLAND, M. (1967) *New Engl. J. Med.* **277**, 232
 STANDIFORD, H. D., DEMAINE, J. B. & KIRBY, W. M. M. (1970) *Arch. Int. Med.* **126**, 255
 WATERWORTH, P. M. (1963) *Clin. Med. Winnelka* **70**, 941
 ZIMMERMANN, R. A., MOELLERING, R. C. Jr. & WEINBERG, A. N. (1971) *J. Bact.* **105**, 873

特別講演 I

抗ウイルス剤の探求

堀田進

神戸大学医学部微生物学教室

抗ウイルス剤の研究は主としてウイルスの増殖阻止に重点をおいて進められ、すでにいくつかの物質の有効性が報告されている。また抗ウイルス剤に関する国際的なシンポジウムが開催され (たとえば、ニューヨーク科学アカデミー主催によるもの)、広範な研究の成果が発表された。しかしながらこれらの物質のうちで病原ウイル

スに対して、ちょうど病原細菌に対する化学療法剤のように厳密な意味での選択的作用を示し、臨床的適用にまで持ち来たされたものはほとんど無いといってよい。近時インターフェロンないしインターフェロン誘発物質が見出され、その抗ウイルス作用は現在疑いの無いところであるが、これは独自の展開を示した領域であり、ここではいちおう除外して考えることとする。ところで上記のように、ある程度の抗ウイルス効果の認められた物質のほとんどは合成物質、あるいは比較的複雑な微生物の代謝産物(抗生物質)であり、細菌(Eubacteriales)の代謝物質ないし菌体成分についてこの種の作用を検討した研究はきわめて少数である。われわれは数年来細菌、とくに人体常在菌と称されるものと人体病原ウイルスとがどのようなかわり合いを持つかについていくつかの実験を行ってきた。また、このような研究を通して狭義の細菌学とウイルス学との1つの接点をさぐるというのがわれわれのひそやかな意図でもあった。現在までに得られた成績によれば *Streptococcus faecalis* などのある種の菌体成分が、2, 3の人体病原ウイルスの活性に一定度の抑制的效果を示すことを知ったので、ここにその概要を述べ抗ウイルス剤としての可能性の有無を考察してみたいと思う。

Streptococcus faecalis, *Lactobacillus acidophilus* および *Bifidobacterium bifidum* の各培養濾液に数種の病原動物ウイルスを混合すると、ウイルスの感染力は急速に失われた。しかしこの効果は実際上菌の産生する乳酸など有機酸の作用に他ならないことが明らかとなった。

いっぽう、これら培養菌体の超音波破砕物を membrane filter で濾過した液は Herpes-HeLa, Chikungunya-BHK, Japanese encephalitis-BHK などの感染系においてウイルスの plaque 産生を阻害した。この作用はとくに *Str. faecalis* の抽出液に著しかったが、われわれの供試した限りの他種菌 (*E. coli*, *Proteus* など) のそれには全く認められないか、あるいは微弱であった。すなわち、ある程度の菌種特異性の存在が推定された。

つぎに *Str. faecalis* の菌体抽出液から硫酸分画沈殿法および Sephadex G-200 カラムクロマトグラフィーを併用することにより、比較的高い活性の画分を得ることができた。本物質(仮りに Antivirus substance と命名し、AVS と略記する)をヘルペスウイルス感染マウスに投与すると一定条件の下でその発症死亡を有意に抑制した。すなわち、*in vivo* での効果も認められた。AVS はアンスロン反応陽性の両性物質であり、95°C, 5分間の加熱で失活せず、trypsin, pronase により不活化されるが、RNase, lipase によっては不活化されな

った。また、現在までの実験条件下における限り培養細胞ならびにマウスに対して見掛け上毒性を示さなかった。

ここに述べたウイルス抑制物質の化学的本態ならびに作用機序の詳細については引続き検討中であるが、現在のところ本物質は glycoprotein と考えられ、その効果はインターフェロン（現行の検出方法に関する限り）によるものとは考えられない。また本物質のウイルス粒子に対する直接の不活化作用は認められないが、ウイルスの宿主細胞への吸着、侵入を阻害するのではないかと思われる結果を得ている。これが果して抗ウイルス剤としてどの程度の意義と可能性をひそめているかは今後の課題である。しかし比較的限定された細菌種、しかも人体常在菌と考えられるものの菌体成分が、インターフェロンとはまず無関係に、病原動物ウイルスの活性を阻害し、かつ見掛け上ある程度の感染抑制力を示す事実は将来さらに追求の価値があるのではないかと考えられる。

共同研究者

神戸大学医学部微生物学教室

竹原 学, 松村武男, 児島正己, 藤崎正弘

内田慎輔, 山本由紀子

神戸女子薬科大学微生物学教室

黒田久寅, 難波宏彰, 木内美代子

ビオフェルミン製薬研究部

浜田小弥太, 前山友亮, 香川孝子

特別講演 II

癌化学療法の問題点

酒井 克治

大阪市立大学医学部外科学第2教室

1. はじめに

悪性腫瘍に対する化学療法は、はじめ細菌性疾患に対して EHRlich が提唱した化学療法とおのずからその趣きを異にしているが、しかも感染の場における病原細菌と宿主との相互関係にひとしく、悪性腫瘍においてもその生物学的単位である腫瘍細胞を寄生的存在とみなし、宿主の正常細胞と腫瘍細胞の薬物に対する態度の差を利用して腫瘍細胞の発育・増殖を選択的に抑制、死滅させようとするものである。しかし、現有の制癌剤はなお理想にほど遠く、多くの問題点をかかえている。本講では、実地臨床の立場から当面の制癌化学療法の問題点をあげ、制癌剤の弱点を補うためにわれわれが対応して来たいくつかの試みをのべる。

2. 癌化学療法の問題点

今日、临床上にひろくもちいられている代表的な制癌

剤は、いずれも実験腫瘍細胞の発育を強く抑制・停止させて、いちじるしい抗腫瘍性を発揮することができる。しかし、これらの有効な薬剤を臨床例に応用しても、実験腫瘍でえられた結果に匹敵する制癌効果がつねにえられるとはかぎらない。その理由の1つとしては、現今の制癌剤をヒトにもちいる場合の中毒量と薬用量とのあいだの幅が狭いために、宿主生体の薬剤からうける中毒作用がいちはやくあらわれることをあげなければならない。すなわち、今日の制癌剤は投与を重ねるにつれて、骨髄障害や消化管障害などを主とする重篤な副作用を招来し、ひいては制癌効果をみるにいたらない治療なかばで、すでに投薬を中止しなければならない事態にしばしば遭遇する。

もともと、悪性腫瘍は全身性疾患の1つであるから、患者はすでに貧血、白血球減少、低蛋白血症、肝機能障害など一連の悪液質症状を示して、各種臓器の機能は低下している。しかも、さらにこれらを助長するような毒作用をもつ薬剤を投与すれば、中毒症状がより早く、かつ重篤にあらわれるのは当然であり、ときにはこれが致命につづくことすらありうる。この問題に関連しては、制癌剤の副作用をなるべく少なくするために、薬剤の投与方法ならびに投与経路についていろいろな工夫がなされて来た。

また、治療の対象となる腫瘍細胞と生体が制癌剤に対して示す反応を治療前に適確に予知しえないことも、今日の制癌化学療法をはばむ大きな理由の1つである。臨床で採取された悪性腫瘍組織および宿主生体組織を対象として、今日までは数多くの制癌剤感受性試験法が報告されているが、いずれもその手技が複雑で、実地临床上にひろく活用されるに到っていない。ひいては経験的に選択使用されて来た制癌剤の評価はまちまちであり、ことに根治手術に併用された制癌化学療法に対して、疑問をもつものも少なくない。

3. 制癌剤の局所性投与方法

悪性腫瘍の治療においては、腫瘍組織内にかぎって集中的に薬剤をおくりこみ、正常組織を薬剤から遮断して、正常組織におよぼす薬剤の副作用をすくなくできれば好都合である。また、実験腫瘍とヒトの癌腫とは異なっているとはいえ、治療実験にもちいられている薬剤量、もしくはそれをこえる薬剤量を安全にヒトに投与できるならば、さらに制癌剤の効果が期待される。ここに制癌剤の局所性投与方法に関する一連の研究が台頭、発展して来た。

1) 動脈内挿管投与方法

すでに 1950 年 KLOPP らは、悪性腫瘍の治療にあたって薬剤を動脈内に投与するために、polyethylene (PE)

管を動脈内に挿入・留置し、この管を通じて制癌剤を投与する制癌剤の動脈内挿管投与方法を考案、発表した。わたくしは、本法を臨床例に応用しようとして昭和30年、まずこれを基礎的に検討したが、その結果を要約すると、およそ次のようである。

i) 移植腫瘍に対する nitrogen mustard N-oxide および mitomycin C (MMC) の動脈内挿管投与の効果を検討したところ、同剤の全身性投与時にくらべて、本法では制癌剤の抗腫瘍性がいちじるしく強化して発揮された。

ii) イヌを被検動物として PE 管を挿入された動脈内膜の状態をしらべたが、長期間にわたって PE 管を動脈内に留置しても挿管部位の動脈内膜以外には著変をきたさなかった。

以上の結果から、PE 管の動脈内留置は安全であり、本法によって制癌剤を投与すれば薬剤の作用は強化して発揮されることから、われわれの教室では本法を末期悪性腫瘍患者の治療に応用して来た。

乳腺に対する動脈内挿管：頭部、顔面あるいは四肢など栄養血管の単純な臓器に対する動脈内挿管は容易である。しかし、dual blood supply をうけている肝や肺の悪性腫瘍に対しては、どの血管を選んで挿管するかなお結論がなく、さらに検討する必要がある。また、栄養血管の複雑な乳腺、胃などに対する挿管法も種々工夫されているが、なお確立された方法のないのが現況といえよう。

乳腺を栄養する動脈は、いずれも鎖骨下動脈から分枝している。この鎖骨下動脈内へ挿管するためには種々の分枝を利用することができるが、われわれは、深上腕動脈枝、頸横動脈および内胸動脈を利用している。ことに、乳癌に対する制癌剤の動注療法に当っては、動脈の分枝位置からみて、鎖骨下動脈内および内胸動脈内へそれぞれ別途に挿管し、2本の管を通じて薬剤を注入して、相互に補い合うことがのぞましい。

われわれの教室では炎症性乳癌、授乳期乳癌および進行乳癌症例に対し、乳房切断術を行なうに当り、本法を併用して来たが、たしかにその予後を好転させることができる。

亜選択的腹大動脈内挿管投与方法：腹腔内臓器の進行癌あるいは再発癌では、周囲組織への浸潤や肝転移あるいは播種性転移のみられることが多く、単一臓器に対する選択的動注だけでは十分に治療目的に達することができないものと考えられる。また、症例によっては選択的動脈内挿管さえ困難な場合が少なくない。このような症例に対する治療としてわれわれは亜選択的腹大動脈内挿管投与方法という1法を考案、報告した。すなわち、これは

腹大動脈内に挿入された1本のPE管を通じて制癌剤を注入し、腹腔内臓器および組織内に比較的少量の制癌剤をひろく流入させようとするものである。

昭和31年来われわれは、腹腔内臓器の進行癌あるいは再発癌290例を本術式によって治療してきたが、290例中39例(13.5%)がKARNOFSKY基準で1-A以上と判定された。胃癌の症例にかぎってこれをみると、200例中27例(13.3%)が1-A以上と判定されている。

本術式によってMMCを動注されたもののうちもっとも多かったのは胃癌135例なので、これらの症例について検討したところ、MMCのような濃度依存性薬剤は、これを少量連日投与するよりも間歇的にone shot動注したときのほうが有効例をみる事が多く、また白血球減少などの骨髄障害も軽微であった。さらにその投与総量からみると、MMC1mg/kg以上を投与された症例に有効例が多くみられた。

さらに胃癌の進展状態から、それぞれ癌性腹膜炎、肝転移および胃周辺臓器への浸潤を主な病態とするものの3つにわけて、MMC動注の効果を検討した結果では、肝転移型に対する本動注法の効果がもっとも不良であった。これは、本法によって腹大動脈内に注入された薬剤のうち肝内に到達する部分がすくなく、ひいては制癌効果があらわれにくいのではないかと考えている。

2) 腫瘍局所灌流

腫瘍局所灌流とは、悪性腫瘍が存在する領域を体循環から遮断して腫瘍領域を栄養する動・静脈を人工心肺装置に接続し、この体外循環内に高濃度の制癌剤を灌流させる方法である。本法は、1.腫瘍が存在する領域に高濃度の制癌剤を局所性かつ選択的に作用させることができる。2.灌流域外の正常組織は、制癌剤の作用をうけることが少ない。3.しかも、一定時間内にかぎって制癌剤を腫瘍組織に作用させたのちには、薬剤をふくまない血液をもちいて、灌流域組織内の薬剤加血液を洗いたすことができる、などの利点をもっている。

さて、頭部、四肢、骨盤内および腹部臓器を栄養する動・静脈は、これを選択的に遮断することができるので、これらの部位に発生した悪性腫瘍に対しては定型的灌流を行なうことができる。またこのような定型的腫瘍灌流を行ないにくい上半身の悪性腫瘍に対して、われわれは、域外低温下腫瘍灌流という特殊灌流を考案し臨床例に応用した。しかし、四肢灌流以外の定型的腫瘍灌流および域外低温下腫瘍灌流では、灌流開始後30分ですでに灌流薬剤の40%以上が灌流域外に漏洩してくる。またこれらの腫瘍灌流を頻回にくりかえすことも難しく大きな問題点をのこしている。

4. 補助的制癌化学療法

悪性腫瘍に対する最良の治療はいうまでもなく根治的な切除療法である。近年における麻酔学の進歩と相まって、手術の技術は向上し、切除手術の対象となる領域も拡大された。根治手術の目的は、悪性腫瘍組織を1コの腫瘍細胞に至るまで残さず剔出することであり術後には完全な治癒を目標にしている。しかし、悪性腫瘍の性格からみれば、このような真の意味での根治手術を外科医に期待することは無理である。ひいては、当然このような根治手術に併用される制癌化学療法への期待が大きくなる。

われわれの教室では昭和32年来、乳癌根治術後にはほとんどの症例に補助的制癌化学療法を併用して来た。すなわち、昭和32年から昭和35年までの期間には、術後第1日からMMC 2mgあるいはEndoxan 100mgを連日静脈内へ、白血球数が3,000以下になるまで投与した。また、昭和35年以降昭和43年までの症例には、術後第1日からMMC 6mgを週2回、間歇的に静注し、やはり白血球数が3,000以下になるまで投与した。

Stage別に5年生存率および5年内再発率を求めると、表1, 2および3に示すとおりである。たしかに補助的制癌化学療法が行なわれたものの再発率は低く、またその生存率が高い。しかし、stage Iの症例のなかにも少数例ではあるが死亡例のみられること、また再発

表1 Stage I 乳癌の5年生存率と再発率

化学療法	症例数	生存数(%)	再発数(%)
あり	51	47 (92.2)	6 (11.8)
なし	5	4 (80.0)	1 (20.0)
計	56	51 (91.1)	7 (12.5)

(1957~1968)

表2 Stage II 乳癌の5年生存率と再発率

化学療法	症例数	生存数(%)	再発数(%)
あり	41	35 (85.4)	9 (22.0)
なし	13	9 (69.2)	4 (38.8)
計	54	44 (81.5)	13 (24.1)

(1957~1968)

表3 Stage III 乳癌の5年生存率と再発率

化学療法	症例数	生存数(%)	再発数(%)
あり	48	28 (58.3)	27 (56.3)
なし	4	2 (50.0)	2 (50.0)
計	52	30 (57.7)	29 (55.8)

(1959~1968)

の多くが血行性転移としてあらわれていること、さらにわれわれはほとんどの症例に補助的制癌化学療法を行なったために、化学療法を行なわなかった場合との比較がむづかしいなどの理由から、昭和44年以降は新しい補助的制癌化学療法を計画し、封筒法をもちいて、乳癌の術後治療をはじめた。

すなわち、A群には乳癌根治術中および術後2日間、計3回、Endoxan 10mg/kgを点滴静注したのちは1カ月休業、以後Endoxan錠100mg/日を2分服して40日間投与し、2カ月間休業、再びEndoxan内服をくりかえす。この内服療法は乳癌術後の観察期間、すなわち5年間つづける。B群は5-FU投与群で、5-FU 12mg/kgを術中、術後第1日および第2日の3回点滴静注するだけで、以後制癌剤を投与しなかった。C群は制癌化学療法を全く行なわない対照群であるが、 n_2 以上のリンパ節転移が証明されたものには術後放射線療法を追加した。

各群とも17例からなっており、封筒の開封を終ったのが昭和48年2月で、最終例の追跡はまだ2年2カ月にすぎない。それで現在の患者の状態は○は再発なく健康にすごしているもの、△は再発を認め現在加療しているもの、●は死亡例として記載した。なお、A群17例中2例は術後、肝炎を来し、Endoxanの内服ができなかった症例で、これらは脱落例とした。全例について1~2カ月毎に観察し、再発の有無をcheckしている。

新しい補助的制癌化学療法が行なわれた乳癌患者の術後経過は表4に示した。すなわち、A群15例中2例に再発をみているが、未だ死亡例はない。B群では4例が死亡、1例が再発治療中であり、C群では3例が死亡、2例に再発をみている。再発までの平均月数は、A群35.5カ月、B群12.4カ月、C群20.6カ月であり、A群であきらかに再発までの月数が延長している。

また、各群の症例をstage別に分類してその予後を見ると、表5に示すようである。B群には、stage IIおよびstage IIIのやや進行した症例が多くみられるが、A群とC群ではほぼ同じ症例分布を示した。しかも、C群のstage I 8症例中1例が死亡、1例が再発を来している。表6は、n-numberおよび腋窩リンパ節転移の個数からみた各群の術後経過を示している。A群中 n_0 の1例は、旁胸骨部郭清が不十分であったためか、術後29カ月目に到り旁胸骨部に再発を来した。いっぽう、C群中の n_0 症例にみられた再発例、死亡例とも血行性転移を来したものである。なお、Endoxan内服療法をうけたA群15例の白血球数はしばしば3,000以下にまで減少したが、2カ月間の休業により回復するのが常であった。また、A群15例中8例は閉経前患者であっ

表 4 新しい補助的制癌化学療法が行なわれた乳癌患者の術後経過

封筒法割付	症例数	術後経過年数					
		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~
A	15			○○○○	○○△	○○○○	○○△
B	17	●	●●	○○○○●	○○○○△	○○	○
C	17		●	○○○○	○○○○○○△●●	○△	○

○：再発の徴なし △：再発あり ●：再発後死亡

(1975.4)

表 5 Adjuvant Chemotherapy が行なわれた乳癌患者（病期別術後経過）

封筒法割付	病期	症例数	術後経過年数					
			0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~
A	I	4			○		○○	○
	II	6			○	○△	○○	○
	III	5			○○○	○		△
B	I	1			○			
	II	7	●		○	○○△	○	○
	III	5		●●	○○○●	○○	○	
C	I	8			○○	○○○△●		○
	II	4			○○	○○		
	III	5		●		○●	○△	

○：再発の徴なし △：再発あり ●：再発後死亡

(1975.4)

表 6 Adjuvant Chemotherapy が行なわれた乳癌患者（リンパ節転移進展度からみた術後経過）

封筒法割付	リンパ節転移		症例数	術後経過年数					
				0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~
A	n ₀		8			○○	○△	○○	○○
	n ₁	α	3			○○		○	
		β	3			○	○	○	
	n ₂		1						△
B	n ₀		6			○○	○○	○	○
	n ₁	α	2	●		○			
		β	6		●●	●	○○△	○	
	n ₂		2			○○			
C	n ₀		11		●	○○○	○○○○○△		○
	n ₁	α	3			○	○●		
		β	3				●	○△	
	n ₂		0						

○：再発の徴なし △：再発あり ●：再発後死亡

(1975.4)

たが、Endoxan 内服療法、40 日 1 巡回量を 2~4 回終了したところから全例無月経となった。これは薬物による去勢が行なわれ、ひいては乳癌患者の内分泌環境に変化を与え予後に好影響をもたらすのではないかと考えられる。このようにいままでえられた結果からみて、長期間にわたる補助的化学療法は、乳癌患者の再発の防止、延長、ひいては生存率にもよい結果をもたらすのではないかと考える。

む す び

Nitrogen mustard がはじめて臨床例に応用されて以来、すでに 30 年を経過した。この間、新しい制癌剤の探索と、その治療実験に多大の努力がはらわれて来た。しかしなお、今日われわれが使用している制癌剤は理想にほど遠く、多くの問題点をかかえている。このようななかで最近癌の免疫療法がにわかに注目をあびて来た。ことに、宿主の免疫力をたかめる治療と制癌化学療法との併用、すなわち免疫化学療法に大きな期待がよせられている。

謝 辞

本講演の機会を与えられた会長 石神 襄次 教授ならびに座長の労をとっていただいた石山 俊次 教授に深甚の謝意を表す。

シンポジウム

特殊病態下の化学療法シリーズ

1. 肝障害時の化学療法

(司会) 大久保 澁

関西医大内科

はじめに

大久保 澁

肝は腎とともに薬剤の代謝ないし体内動態にもっとも影響する臓器であり、化学療法剤もその例外ではない。しかも肝は物質代謝の主座であり、その障害はあらゆる臓器の機能障害をおこしうる。すなわち、肝障害では化学療法剤の吸収、代謝、排泄に変化をきたし、その結果、体内の抗菌活性が正常と異なることが考えられ、いっぽう、肝障害による脳症には腸内細菌が重要な役割を演じているとされ、また、肝障害のために感染防御能が低下していることなど、肝障害は多くの面で化学療法とのかかわり合いを持っている。しかしながら、この領域における検討は未だ充分であるとは言い難い。

このシンポジウムで取扱いうる範囲は、主題の大きさ

にくらべては限られた一部分に止まるが、この領域における mile stone となれば幸いである。

(1) 肝障害時における化学療法剤の代謝

国 井 乙 彦

東京大学医科研内科

抗生物質を生体に投与すると、一部の抗生物質は生体内で代謝 (transformation) を受けることが知られている。一般には代謝を受けると不活性化ないしは活性低下をみるものが多いが、中には逆に抗菌力の強くなるものや、代謝を受けて始めて抗菌力の出てくるものもある。生体側の条件が代謝を行ないにくいような病的な場合には前者に属する抗生物質では原物質が高濃度に体内に分布し、生物学的活性のものの半減期が延長し、薬効を求める立場からは有利であるが、反面副作用が出現し易い可能性もある訳である。後者に属する抗生物質では逆のことが考えられる。

肝機能障害が基礎にあって、感染症を合併し、化学療法を必要とするような症例に遭遇することも少なくない。この場合、肝は生体における最も主要な代謝器官の 1 つであるから、正常の場合と比較して、抗生物質はどのような代謝を受けるのか、代謝負荷が障害肝に対して悪影響を及ぼすか否かなどの点について検討することが必要である。この点について従来からある程度検討されているが、一部の抗生物質を除いては、正常時、腎障害時の成績に比して肝障害時の知見が乏しいのが現状である。

今回演者は抗生物質のうち Cephalothin (CET) と Rifampicin (RFP) を選び、正常および肝障害時におけるそれらの代謝態度を実験動物 (ラットおよびモルモット) および肝疾患患者について検討した。

方法 CET はラットおよびヒトに投与すると 3 位の acetyl 基がはずれて Desacetyl-CET (DACET) になり、RFP はモルモットおよびヒトに投与すると 25 位の acetyl 基がはずれて Desacetyl-RFP (DARFP) になり、これらが主な代謝物であることが知られている。

正常および CCl₄ 肝障害動物に CET または RFP の投与を行ない、総胆管カニューレーションによる胆汁採取を行ない、また一定時間後に膀胱尿を採取し薄層クロマトグラフィー (TLC) および Bioautography により原物質と代謝物の比率を測定した。CET については動物はラット (ウイスター系体重約 300 g ♂) を用い、展開溶媒として醋酸エチル:醋酸:水=8:1:1 の溶液を、検定菌として *Bacillus subtilis* PCI 219 を用いた。RFP についてはモルモット (静岡実験動物、体重 400 g 前後

の6)を用い、展開溶媒としてクロロフォルム：エタノール=9：1の溶液を、検定菌として *Sarcina lutea* PCI 1001を用いた。TLCには Kieselgel 60 F₂₅₄ Merckの Plate を使用した。

また正常および CCl₄ 肝障害動物の肝エマルジョンを用いて CET あるいは RFP を添加、インキュベートし、代謝させ、その代謝物につき同様に測定した。

CCl₄ 肝障害はラットでは CCl₄ を 1 ml/kg 筋注を3日間行ない4日目に、モルモットでは 0.1 ml 1回筋注48時間後に実験に供した。

臨床例については、対照患者および肝疾患患者に CET 1 g を静注し、2時間尿を採取し動物の場合と同様に CET/DACET を測定し、4時間までの尿中回収率は CET equivalent として *B. subtilis* を用い平板カップ法で測定した。RFP については、450 mg を経口投与し、6時間尿の RFP/DARFP を測定し、6時間までの尿中回収率を RFP equivalent として、*Sarcina lutea* を用い平板カップ法で測定した。

成績

ラットに CET を 100 mg/kg 静注した時の胆汁および尿中の CET および DA-CET の濃度とその比率をみると、対照ラットでは胆汁中に CET は証明されずすべて DACET になっているが、CCl₄ 肝障害ラットでは1時間と2時間まで CET が証明された。つまり胆汁に排泄される代謝物からみると、障害肝では代謝がおくれていると考えられる。4時間尿の CET/DACET は対照群では 0.152, CCl₄ 群では 0.169 で大差は認められなかった。

モルモットに RFP を 30 mg/kg 経口投与した時の胆汁および尿中の RFP および DARFP の濃度およびその比率をみると、CCl₄ 肝障害群では胆汁中への DARFP の排泄が著明に減少かつ遅延しており、肝における RFP の代謝の低下、および胆汁への排泄障害が考えられる。4時間尿については、対照群では RFP 0.79 μ/ml, DARFP 3.12 μg/ml で胆汁に比して RFP 濃度が低く RFP/DARFP の比は 0.25 であった。CCl₄ 肝障害群では RFP, DARFP とともに検出不能で、腸管からの吸収障害の可能性も考えられた。そこで RFP を 2 mg/kg 静注を行なってみた。CCl₄ 群では胆汁の排泄量も著しく減少しているが胆汁中 RFP の濃度は 20~30 μg/ml と高く、DARFP の濃度は低く RFP/DARFP の比は対照群 (1.6~3.0) に比して大きく (4.6~8.3) になっている。このことから CCl₄ 群では RFP の腸管吸収および胆汁内排泄の障害のほかに、RFP の肝における代謝障害のあることが考えられる。

次に *in vitro* でラット肝 homogenate と CET を

incubate し経時的に CET の残存率をみると、対照群に比して CCl₄ 群のほうがやや高く、代謝がやや遅くなると考えられる。またモルモットの肝 homogenate と RFP を incubate して、同様に RFP の残存率と DARFP の生成率をみると CCl₄ 処置群のほうが RFP の残存率が高く、かつ DARFP の生成が少くない。すなわち *in vitro* における代謝も低下していると考えられる。

ラットの腎と CET を、モルモットの腎と RFP を incubate して同様の比較を行なったが対照群と CCl₄ 群との間にほとんど差を認めず、また、ラット、モルモットおよびヒトの血清と CET, RFP を incubate してみた結果、1時間まではいずれも代謝物が証明されなかった。

肝疾患で入院し、腹腔鏡施行後に感染予防のために CET 1 g を静注した患者の2時間尿の CET/DACET の値は平均値は肝硬変 (6例) 2.18 (範囲は 1.71~2.71), 慢性肝炎 (5例) 2.22 (1.60~3.29), 対照例 4例 2.13 (1.76~2.72), 脂肪肝 1例 1.76, 閉塞性黄疸 1例 3.76 で相互間に著差を認めなかった。4時間尿中回収率は CET equivalent として、肝硬変 46.8% (34.9~65.3%), 慢性肝炎 43.3% (31.1~56.3%), 閉塞性黄疸 3例 44.8% (37.4~56.3%), 対照例 49.4% (35.0~71.1%), 脂肪肝 47.0% でこれも相互間に大差を認めなかった。

同様に RFP を 450 mg 経口投与した際の6時間尿の RFP/DARFP の比をみると、肝硬変 5例平均 2.58 (1.58~4.51), 慢性肝炎 7例 2.70 (1.58~3.90), 閉塞性黄疸 1例 1.30, 胆石症 2例 1.67 (1.16~2.18), 胆嚢切除後症候群 1例 1.08, 対照 6例 1.80 (1.25~2.28) で肝硬変、慢性肝炎では対照に比してやや大であるが、個々の例をみると必ずしも大きくない例もある。また6時間尿中回収率を RFP equivalent として測定してみると、肝硬変 16.6% (4.3~24.4%), 慢性肝炎 23.7% (5.7~66.7%), 対照 16.6% (7.2~53.2%) その他であり、RFP/DARFP の値と直接的な相関は認められない。

RFP/DARFP の比と GPT, Al-P, 黄疸指数, 血清総蛋白, 硫酸亜鉛試験, アスピリンエステル、フェニルアセテートエステルなどとの関係を検討したが、結局これらのいずれとも明白な相関関係は認められなかった。

総括および結語

以上の成績を要約すると ① CCl₄ 肝障害ラットでは肝における CET→DACET の代謝が *in vivo*, *in vitro* ともある程度低下する。② CCl₄ 肝障害モルモットでは肝における RFP→DARFP の代謝が *in vivo*, *in vitro* ともに低下し、かつ RFP, DARFP の胆汁中への排泄も

著明に減少する。③各種肝疾患患者の尿中CET/DACETの比および尿中回収率(CET equivalent として)は正常対照者と比較して著明な差は認められず、また肝硬変、慢性肝炎等の相互間にも著明な差は認められなかった。④肝硬変、慢性肝炎患者の尿中 RFP/DARFP の平均値は対照例のそれに比してやや高く、代謝低下を示唆しているが個々の症例についてはかなりの開きが認められた。⑤尿中の CET/DACET あるいは RFP/DARFP と各種肝機能検査成績との間で明らかな相関関係を示すものは認められなかった。

肝障害動物では CET および RFP の desacetylation の低下、遅延が考えられる成績が得られたが、今後はさらにヒトの肝疾患に、より近似した動物肝障害モデル(例えば慢性肝障害、肝硬変など)での検討も必要と考えられる。肝疾患患者の尿中における原物質と代謝物の比を平均値でみると RFP で肝硬変、慢性肝炎の場合にはやや大きい値となっているほかは大差がみられず、また個々の例についてみるとかなりの開きが認められた。このことは肝疾患の中でも各症例によって病態、病期、障害の程度が多様であるためと、他臓器における代謝も関係する可能性が考えられること、さらに各病態によって吸収、体内分布、排泄などの変化も複雑に関与することなどによるものと考えられる。

肝における化学療法剤の代謝の変化と、一般肝機能検査成績との関連性についても検討したが、今回の範囲では明確な相関が認められなかった。将来もし何らかの相関を示す parameter が見出されれば、肝障害時の化学療法に際し有用と思われる、今後さらに研究すべき課題の1つであろうと考えられる。

(2) 灌流実験における肝と化学療法剤との相関

山本俊幸

名古屋市立大学第一内科

各種抗生物質と肝との相関を知る目的で、ラット別出肝灌流を行ない、灌流液ならびに胆汁中の抗生物質濃度から肝における各種抗生物質の不活性化量および率を算出し、正常肝、急性ならびに慢性四塩化炭素障害肝について比較検討した結果について報告する。

実験方法

ラット別出肝灌流は MILLER らによって考案された Liver perfusion aeration apparatus の改良型を用い、装置内温度 41°C、灌流液圧 14 cm 水柱、灌流液は SD 系ラットのヘパリン処理後の血液を生理的食塩水で 1.2

倍に稀釈したもので行なった。

実験動物はウイスター系雄性ラットを用い、障害肝は 20% 四塩化炭素オリーブ油を 5 ml/kg の割合で皮下注射し、48 時間後のものを急性障害肝とし、同一量を週 2 回、13 週間投与したものを慢性障害肝として使用した。

検討の対象とした抗生物質はペニシリン系 5 剤(PCG, ABPC, CBPC, AMPC, MFIPC)、セファロスポリン系 5 剤(CET, CER, CEZ, CEF, CEX)、クロラムフェニコール系 2 剤(CP, TP)、アミノグリコシッド系 2 剤(KM, GM)、テトラサイクリン系 1 剤(MINO) の計 15 薬剤である。なお、これらの抗生物質は肝灌流の開始約 30 分前にいずれも 150 ml の灌流液に 50 μg/ml の濃度になるように調製の上使用した。灌流液は灌流開始後各 30 分毎、胆汁は 60 分毎 3 時間まで採取し抗生物質濃度の測定に供した。抗生物質の濃度測定はクロラムフェニコール系 2 剤は *Sarcina lutea* ATCC 9431, 他の 13 剤は *B. subtilis* PCI 219 をそれぞれ検定菌とする平板ディスク法によって行ない、標準曲線の作成は pH 7.2 の磷酸緩衝液で稀釈して行なった。

肝不活性化量の算出は灌流開始前の抗生物質量から、無肝灌流時の減少量、胆汁中への排泄量、灌流終了の灌流液中の残存量を引いたものを不活性化量とした。

実験成績

1) 灌流液中抗生物質の半減期について

無肝灌流時の半減期は CET, CER, CEX, CP, TP で 300 分前後の値を示したが、他の 10 薬剤は 3 時間の灌流ではその濃度は不変であった。

正常肝灌流時の半減期は MFIPC が 18 ± 1 と最も短かく、他のペニシリン 4 剤と CET, CP, MINO がほぼ同程度(30~50 分)であり、CET を除くセファロスポリン 4 剤および TP の半減期は 200 分前後とかなり大であった。

急性障害肝においても正常肝と同様 MFIPC が 19 ± 2 分と最も短かく、ペニシリン 5 剤および CER, CP, TP, MINO の半減期は正常肝灌流時と大差なく、CET, CEZ, CEF では 1% 以下、CEX では 5% 以下の危険率で有意の延長が認められた。

慢性障害肝では MFIPC, CP だけが正常肝とほぼ同一の値を示したが、他はいずれも延長する傾向を認め、とくに ABPC, CET, CEZ, CEF では 1% 以下、CBPC では 2% 以下、CER では 5% 以下の危険率で有意の延長がみられた。

しかし、KM, GM の 2 剤では正常肝、急性および慢性障害肝いずれも無肝灌流時と同様 3 時間の灌流ではその濃度の変化を認めなかった。

2) 胆汁中排泄量ならびに排泄率

正常肝における肝 1g 当りの胆汁中排泄量は CEZ (289.8±68.6 μg) が最も多く、次いで MFIPC (251.0±52.5 μg), CBPC (240.2±70.2 μg), PCG (214.2±22.9 μg), CEX (180.2±34.2 μg), CEF (158.3±37.8 μg), AMPC (151.2±52.2 μg), ABPC (149.0±17.5 μg) の順であり、他はいずれも 30 μg 以下の低値であった。これを排泄率として高率のものからの順位をつけてみると、MFIPC=CEZ=CBPC>PCG=CEF=CEX=ABPC=AMPC>TP>CET=CP=MINO=CER>KM>GM の順となる (不等記号は有意差)。

急性障害肝では ABPC (233.4±40.3 μg), MFIPC (221.6±35.0 μg), CBPC (194.9±24.6 μg), PCG (191.9±54.5 μg), AMPC (159.8±41.6 μg), CEZ (121.5±25.4 μg), CEF (74.8±32.0 μg), CEX (50.3±7.5 μg) の順となり、他はいずれも 25 μg 以下であった。この成績を正常肝と比較すると明らかにセファロスポリン系の胆汁排泄は減少したが、ペニシリン系は不変であった。また、排泄率による順位としては MFIPC=PCG=ABPC=CBPC=CEZ=AMPC=CEF=CEX=TP=CET=CER=MINO>CP>KM=GM の順であり、CEZ, CEF, CEX が低率となった。

慢性障害肝では MFIPC (295.8±56.6 μg), ABPC (208.1±119.2 μg), CBPC (181.9±33.5 μg), PCG (74.8±32.7 μg), CEX (74.6±21.9 μg) の順であり、他はすべて 20 μg 以下であった。この成績は慢性障害時においてもペニシリンの胆汁排泄は著しい減少を示さないが、セファロスポリン系は著明に減少することを示すものである。さらに、排泄率による順位は MFIPC=ABPC=CBPC=PCG=CEX>MINO=AMPC=TP=CP>CEZ=CER>KM=CET=GM=CEF となり、MINO および KM の増加が著しい。

3) 不活性化量ならびに不活性化率

正常肝における肝 1g 当りの不活性化量はペニシリン系では PCG (688.0±109.2 μg), AMPC (624.6±240.3 μg), CBPC (567.2±93.9 μg), ABPC (526.7±118.2 μg), MFIPC (405.3±88.9 μg) の順であり、セファロスポリン系は CET (579.6±87.9 μg), CER (232.8±86.5 μg), CEX (204.0±83.5 μg), CEF (175.0±49.4 μg), CEZ (172.1±82.8 μg) であり、明らかにペニシリン系が高値であった。MINO, CP, TP ではそれぞれ 423.2±174.8 μg, 393.5±119.0 μg, 266.1±160.3 μg であり、かなりバラツキが大きい。ペニシリン系とセファロスポリン系の中間に位置する成績であった。また、KM, GM はいずれも不活性化量は 0 であった。この成績を不活性化率で高率のものから順位をつけると CP=MINO=PCG

=MFIPC=CET=CBPC=AMPC=ABPC=TP=CER=CEF=CEZ=CEX>KM=GM の順となる。

急性障害肝ではペニシリン系は ABPC (648.7±64.0 μg), CBPC (588.1±84.6 μg), AMPC (552.6±70.8 μg), PCG (525.6±59.2 μg), MFIPC (349.2±84.3 μg) であり、正常肝との比較では MFIPC で軽度減少を認めただけで大きな差はみられなかった。しかし、セファロスポリン系においては CET (274.4±105.5 μg), CER (149.4±26.7), CEX (95.8±36.0 μg), CEF (83.6±24.7 μg), CEZ (52.4±27.8 μg) であり、CET が最も高く、CEZ が低値を示し、いずれも正常肝に比して有意の低下を認めた。MINO, CP, TP についてペニシリン系と同様ほとんど変化をみなかった。不活性化率による順位は PCG=CBPC=ABPC=CP=MINO=AMPC=MFIPC=CET=TP>CER>CEF=CEX=CEZ>KM=GM であり、ペニシリン系が高率であり、正常肝に比して CP, MINO が低下した。

慢性障害肝ではペニシリン系で CBPC (654.9±88.4 μg), ABPC (473.8±134.8 μg) は正常肝とほぼ同レベルであったが、PCG (351.0±85.9 μg), MFIPC (273.7±64.0 μg), AMPC (232.0±2.0 μg) は軽度の減少を示した。セファロスポリン系では CET (259.0±45.5 μg), CEX (175.7±46.7 μg), CEZ (110.6±56.8 μg), CER (85.2±23.6 μg), CEF (55.2±73.4 μg) と一定の傾向をみなかった。MINO は 26.39±82.0 μg と正常に比して減少を示し、TP は 259.5±43.9 μg と不変であり、CP は 517.4±132.0 μg と増加の傾向を認めた。KM, GM については急性障害肝、慢性障害肝ともに不活性化は 0 であった。不活性化率の順位は CP=CBPC>PCG=MINO=ABPC=MFIPC=TP=CET=AMPC>CEX=CEZ=CER=CEF>KM=GM となり、順位としては正常肝の順位にはほぼ一致する結果を得た。

以上の結果から半減期では正常肝で MFIPC が最も小さく、他のペニシリン 4 剤と CET, CP, MINO がほぼ同程度であり、CET を除くセファロスポリン 4 剤および TP はかなり大きかった。また、障害肝では MFIPC および CP で急性、慢性ともに正常肝と変わらず一定の半減期を示したが、他剤では急性、慢性ともに半減期が大となる傾向を示し、とくにセファロスポリン系で著しかった。KM, GM はいずれの状態でも ∞ であった。

胆汁排泄率は正常、急性、慢性ともにペニシリン群で高率であり、とくに MFIPC で著しかったが、PCG, AMPC は慢性障害肝で著しく低下した。セファロスポリン系では正常肝で CEZ, CEF, CEX で高率であったが、障害肝では低下し、とくに慢性で著明であった。また、KM, MINO は慢性障害肝で僅かであるが増加する傾向

がみられた。

不活性化率では、正常、急性、慢性障害肝で順位に大差はなく、いずれもペニシリン系および CP, MINO の不活性化が高率であったが、セファロsporin系は低率であり、TP はその中間に位置し、KM, GM はほとんど不活性化を受けなかった。

以上の成績はラット剔出肝灌流という特殊な条件下のものであり、この結果を直ちに臨床に応用することは困難であるが、肝障害時の化学療法において薬剤の選択に際し示唆に富む成績と考える。

(3) 肝障害時における化学療法剤の体内分布

岡本 緩子
関西医科大学内科

肝障害における抗生剤の体内分布を知るため、四塩化炭素を用いてラットに肝障害をおこさせ、その臓器内濃度をしらべ、いっぽうヒトの各種肝炎時の血中濃度ならびに尿中排泄を検討した。

方法は帯培養法により、抗生剤としては代謝される度合いのつよいものとして JM を、ほとんど代謝されないものとして CEZ を主に用い、かつ注射剤をおもに使用した。

まず動物実験であるが、四塩化炭素オリーブ油溶液を 6.7 ml/kg 1 回筋注し(以下、これを CL 群と略す)、いっぽう対照としてオリーブ油だけを筋注した。24 時間後に脱血死させ、各臓器ならびに血清を採取し、実験に供した。その血清の諸検査成績は、GOT, GPT は CL 群では無処置群ならびに対照群に比し高値を示し、ALP は対照群にも上昇を認めた。総ビリルビンは 3 群ともほぼ同値を示している。BUN は CL 群も対照群もともに上昇し、クレアチニンも同様傾向にあった。総蛋白量は 3 群とも著変がない。蛋白分画では Alb および β は 3 群とも変化なく、 α_1 および α_2 は CL 群ならびに対照群ともに無処置群に比し低く、 γ -gl では逆の傾向にあった。組織像は、CL 群に肝小葉全体にわたる強い脂肪変性、壊死、出血および細胞浸潤を認め、グ氏鞘周辺にも強い脂肪変性および細胞浸潤が起っている。腎組織では、さきに述べた検査結果で、BUN およびクレアチニンの上昇が対照群にもみとめられたが、いずれも軽度のうっ血、尿細管の混濁腫脹および一部空胞変性があるが、肝の著明な変化に比し、腎はほとんど変化を受けていないのが特徴的である。

諸種抗生剤の CL 群と対照群との諸臓器エマルジョンからの試験管内回収実験を行なった。CEZ では理論値

40 ないし 4 μ g/ml と回収率は 90~100% 以上で、各臓器とも不活化を認めず、また CL 群と対照群に差を見なかった。

CET では 4 μ g/ml と 40 μ g/ml では前者のほうが不活化が著明で、その回収率は 25% 前後であった。なお CL 群と対照群では差をみとめない。JM では理論値 8 μ g/ml と 80 μ g/ml の両者とも力値の低下が著明で、とくに肝、腎にそれが目立つ。GM では 40 μ g/ml のほうが 4 μ g/ml よりつよく、CL 群と対照群との差は CEZ でも GM でもやはり見られなかった。

諸種抗生剤のラット臓器内濃度を測定した。CEZ では CL 群と対照群の間に差はなく、CET では CL 群が肝で 30 分に低く、他の臓器では 15 分にむしろ高くなっている。JM では肝、脾、腎、肺に CL 群のほうが 30 分に高く、GM では肝に 30 分に CL 群が高く、しかも経過とともに停滞する傾向を示している。なお腎では 1 時間目に CL 群が低い。

つぎにヒトにおける成績である。JM 200 mg 静注の血中濃後は、肝硬変、慢性肝炎および慢性肝炎の極期に、当教室の正常人における平均値(以下、標準値という)より高く、回復期には、ほぼ正常に近い値にある。JM 静注時血中濃度の 15 分値と肝機能成績および血清蛋白像との関係を見たもので、 γ -gl では相関し、Alb および Cholin Estelase では逆相関を示している。同じことを ICG の成績でもしらべたが、例数が少なく、一定の傾向は認め難いが、肝硬変でやや相関している。CEZ 500 mg 筋注時の血中濃度は肝硬変の極期には標準値をはるかに上まわり、しかも 8 時間目に著明な差を示している。慢性肝炎では退院 2 週前と退院当日のものを比較すると、前者の血中濃度は標準値よりやや高く、しかもそのカーブに段を生じているが、後者ではむしろ標準値を少し下まわっている。急性肝炎では活動期には標準値より高く、肝機能所見の落ち着いたときには、そのピークも標準に近づいている。

つぎに CEZ 血中濃度と各種肝機能検査成績との関係をしらべた。一般的に肝障害時には、はじめの 30 分までと 4 時間以後の血中濃度が標準値より上まわっている。GOT および GPT では目立った相関はみられず、Tot. Bil. と CEZ 血中濃度とは 2 時間目までに相関して高い傾向にあるが、6 時間以後にはむしろ逆相関の傾向を示す。LAP では腫瘍において 3 時間以後に相関関係にあるが、急性肝炎では逆になっている。LDH は 3 時間以後の値が、肝腫瘍で相関、肝硬変および慢性肝炎ではやや相関状態がみられた。ALP は肝硬変の 6, 8 時間に相関し、腫瘍および急性肝炎では逆の関係にあるようだ。Cholin Estelase では慢性肝炎と肝硬変の 4 時

間以後、急性肝炎の 30 分まで、および 8 時間目に逆相関の傾向がある。ICG は肝硬変で 1~2 時間に相関、6, 8 時間では逆相関を示している。蛋白分画と CEZ 血中濃度との関係を見ると、Alb では慢性肝炎および肝硬変の 6~8 時間目にやや相関があり、 γ -gl では慢性肝炎および肝硬変の 3 時間以後の血中濃度で相関があり、急性肝炎では 6, 8 時間目に逆の関係が見られる。

同一の慢性肝炎で経過を追って各種抗生剤を投与して血中濃度を見ると、JM 800 mg 内服血中濃度は活動期は標準値よりはるかに高く、CEZ でも GOT, GPT 上昇時は標準線より高く、しかも段を形成した経過をとっているが、やや病状のおちついた時はピークは高いが、2 時間以後、標準線に近づいている。GM でも標準よりピークが高く、かつ持続している。CLDM 600 mg 内服および JM 200 mg の静注では標準線と大差がみとめられない。

肝腫瘍の 7 例では JM 静注、GM および CEZ 筋注のいずれにもその経過曲線に段が目立つことは興味深い。

尿中排泄では CEZ で肝疾患時に尿中排泄の低いもののがかなり見られるが、これらは血中濃度の持続が長くなっている。JM では尿中排泄率の多いものがあり、これは血中濃度のピークも高く、持続も長いものであった。

pH 7.2 の磷酸緩衝液、正常ヒト血清および γ -gl が 4.2 g/dl の肝硬変者血清で standard curve を作製比較した。CEZ では帯培養法ならびに Cup 法ともに高 γ -gl 血清では正常血清より緩衝液の curve に近づき、阻止帯は長くなり、このことは先きの臨床例で血中濃度と Alb 量とが逆相関、 γ -gl 量では相関関係を示したことと一致し、蛋白との結合が悪いことによるかと思われる、standard curve を作製した血清と同じもので限外濾過法で蛋白結合率をみると、高 γ -gl のほうが結合率が低くなっていた。同じことを JM および GM でおこなったが、JM では 3 つの線がほぼ同様な曲線を示し、GM では差がみられた。このような血清蛋白の差による standard curve の変化は測定上の問題も考えられる。

以上、動物実験で臓器エマルジョンからの抗生剤試験管内回収率では CL 群と対照群との間に差を認め、CEZ では差がなかった。この動物実験は急性肝障害であり、ヒトの肝疾患と直ちに結び付けることはできないが、JM は CL 群ではすべての臓器に 30 分値が高く、ヒトの肝疾患で血中濃度の持続が長かったことは、いずれも JM の代謝が障害されたことによるものと考えられる。

そのほか、ヒトで肝障害時の血中濃度には種々の異常が認められ、それは肝障害の回復とともに正常化するのがみられた。

CEZ は動物実験では、ほとんど差を認めなかったが、ヒトの場合 CEZ でも血中濃度の異常がみられた。

また血中濃度と肝機能検査との間には一部相関がみられ、ことに血清蛋白分画異常との関係が顕著であり、これは蛋白と抗生剤との結合率の変化による可能性が考えられる。

(4) 肝不全時の腸内細菌叢と化学療法

多羅尾和郎

横浜市立大学福島内科

我々の教室では数年来、肝障害時における腸内細菌叢の変動について研究してきたが、今回はその結果を次の 7 項目に分けて発表した。すなわち、I. 肝障害例における小腸内細菌叢の変動、II. ビリルビン代謝と小腸内細菌、III. コール酸代謝と小腸内細菌、IV. 正常人と肝硬変症の糞便中細菌叢、V. 肝硬変症の抗生剤および Lactulose 投与前後の菌叢の変動、VI. 検出菌の抗生剤感性(とくに耐性株の出現)、VII. 検出菌の urease 活性、グルタミン酸およびリジン脱炭酸能、VIII. 結論、の順に述べた。

I. 肝障害例における小腸内細菌叢の変動

① 肝障害例 28 例および非肝障害例 23 例の小腸内細菌叢の変動を検索した。

② 小腸内細菌検出率 (0.5 ml 中 10^5 個以上) を、肝障害例と非肝障害例とで比較すると、肝障害例で嫌気性菌が著明に多かった。

③ 菌種別にみると、肝障害例で好気性菌ではグラム陰性桿菌が多く、嫌気性菌では球菌が少なく、桿菌が多い。

④ 肝障害例の中では、肝硬変例で好気性グラム陰性桿菌の検出率が極めて高い。

⑤ 検出菌と肝機能障害との関係では、好気性グラム陰性桿菌では、硫酸亜鉛試験、アルカリフォスファターゼ、A/G が関連し、嫌気性グラム陽性桿菌ではアルカリフォスファターゼ、チモール混濁試験が関連する。

⑥ 胃液 pH の 4 以上と以下の例と菌検出率との関係を見ると、低酸例で好気性グラム陰性桿菌と嫌気性グラム陽性桿菌とが多い。

⑦ 小腸液検出菌の抗生剤感性は一般臨床分離菌と大差はない。

⑧ 筋注では、ペニシリン G およびセファロジン は、血清中には有効濃度が維持されても、小腸液中には極めて微量に排泄されるに過ぎない。

II. ビリルビン代謝と小腸内細菌

① *In vitro* でのビリルビンからウロビリノーゲンへの還元能は、*E. coli*, *Bacteroides*, *Propionibacterium*

等の検索した8菌種の多くの株が多少の差はあれ持っていた。

② *In vivo* では、盲管症候群9例のうち5例にウロビリノーゲン1日排泄量の著増を認め、空腸液中にビリルビン還元能を有する細菌と多量のウロビリノーゲンを検出したが、抗生剤 (ABPC 1.0) 内服により正常化した。尿中ウロビリノーゲン排泄量の増加は小腸内細菌増殖によることを推定した。

III. コール酸代謝と小腸内細菌

① *In vitro* での抱合胆汁酸脱抱合能は、菌種別に全株分解するか、全株しないか、あるいはそれに近い。好気性菌は、3菌種が分解し、7菌種が分解せず、嫌気性菌は5菌種が分解し、1菌種が分解しなかった。

② *In vivo* の抱合胆汁酸脱抱合の検索は、Glycin-1-¹⁴C cholate を内服させ、腸内細菌により分解され呼気中に出る ¹⁴CO₂ を測定した。肝硬変27例中4例、盲管症候群7例および腸閉塞例5例の全例、全身性硬皮症2例中1例に ¹⁴CO₂ の増加が証明され、脱抱合の亢進が推定されたが CP の内服により正常化した。

IV. 正常人と肝硬変症の糞便中細菌叢

糞便培養を行なった研究対象症例は26例で、症例①～⑥は正常群、⑦～⑳は乙型肝炎変群で、肝硬変群を、フラジオマイシン投与群、パロモマイシン投与群、ミノサイクリン投与群、ラクチュロース投与群の4群に分けた。研究方法は、早朝起床時に糞便を採取し、なるべく速やかにその1gを生理食塩水で11¹¹倍まで10倍階段希釈し、各奇数乗階段希釈液の1白金耳を好気性および嫌気性菌選択培地に接種し、菌を検出した(なお、嫌気性菌は Gas Pack 法で培養し、ペイロネラ培地はパンコマイシンを入れずに使用した)。肝硬変患者の抗生剤および Lactulose 投与期間は2週間とし、Lactulose 投与量は下痢の出現しない程度に調整した。分離菌の抗生剤感性は平板希釈法で測定し、好気性菌は化学療法学会標準法で、嫌気性菌は岐阜大微生物学教室法を参考にした。

結果：検出好気性菌および嫌気性菌の各菌種別検出菌数の総和を、それぞれ、好気性菌および嫌気性菌総菌数とすると、好気性菌では、正常群と肝硬変群の間に総菌数の差は無いが、嫌気性菌では、正常群に比し、肝硬変群が著明に多かった。また、糞便1g当りの菌数の指数の平均をみると、正常群6例では、好気性菌で8.3、嫌気性菌で9.7であり、嫌気性菌が好気性菌より1乗以上多い。肝硬変群20例では、好気性菌の平均指数は8.5と、正常例とほぼ等しかったのに対し、嫌気性菌では10.7と正常群の9.7より1乗多い。

いっぽう、検出菌数と食道静脈瘤の程度およびγ-グ

ロブリン%の関係では、嫌気性菌が10¹²個以上と多数検出された例に高度の食道静脈瘤を有するものが多かった。

また、各菌種別に糞便中に主であった症例数では、好気性菌では正常群、肝硬変投与前群ともに、*E. coli* が主であった症例が、それぞれ6例中3例、20例中12例と半数以上で最も多かった。また、肝硬変投与前群では *Strept. faecalis* が20例中6例と、*E. coli* に次いで多かった。いっぽう、嫌気性菌では、正常群、肝硬変投与前群ともにほとんど全例に *Bacteroides* が主であり、*Bifidobacterium* がこれに続いた。

糞便中の菌種別検出例数では、好気性菌では *E. coli* およびその他の G(-) rod は両者ともほぼ同じ頻度に検出されたが、*Streptococcus faecalis* は肝硬変症に検出例が多かった。いっぽう、嫌気性菌では、*Bacteroides* および *Bifidobacterium* は両者ともほとんど全例に検出されたが、*Peptococcus*、*Peptostreptococcus*、*Veillonella* は肝硬変群に多かった。

V. 肝硬変症の抗生剤および Lactulose 投与前後の菌数の変動

① Fradiomycin 2.0 投与前群8例では、好気性菌では、投与後菌数の減少を示す例が多く、8例中5例で減少したのに対し、嫌気性菌では菌数不変のものが多く、8例中5例が不変であった。② Paromomycin 2.0 投与前群4例では、好気性菌、嫌気性菌とも、投与後に菌数が減少したものが多く、ともに4例中3例で減少した。③ Minocycline 投与前群6例では、好気性菌、嫌気性菌とも、菌数の減少した症例としない症例が相なかつた。④ Lactulose 投与前群5例では、好気性菌、嫌気性菌とも投与後で菌数の減少したものが多く、好気性菌では5例中3例、嫌気性菌では5例中4例で減少した。

いっぽう、薬剤投与前後における、菌種別に糞便中で主であった症例数の変動をまとめると、肝硬変症で、抗生剤投与により、好気性菌では、*E. coli* が投与前の20例中12例から、投与後は18例中6例に減少したのに対し、*Strept. faecalis* 例はやや増加した。いっぽう、嫌気性菌では、*Bacteroides* は抗生剤投与によっては減少しなかったが、Lactulose 投与によって減少した。また、Lactulose 投与により *Bifidobacterium* 例は増加した。

いっぽう、薬剤投与前後における糞便中の菌種別の検出症例数の変動をみると、好気性菌では、Lactulose 投与前群で、*Lactobacillus* 検出例が増加し、抗生剤投与前群で *Lactobacillus*、*Streptococcus faecalis*、*E. coli* 検出例が激減し、*Klebsiella*、*Streptococcus*、*Candida* が増加した。いっぽう、嫌気性菌では、Lactulose 投与前群で

は、*Clostridium*, *Peptococcus* 検出例が増加し、抗生剤投与群では、*Peptococcus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium* が減少した。

VI. 検出菌の抗生剤感性(とくに耐性株の出現)

肝硬変例における投薬前後の検出菌の抗生剤感性では、Fradiomycin と Paromomycin に嫌気性菌は感性が無かったが、その他の薬剤に対しては、好気性菌、嫌気性菌とも、検索したほぼ全薬剤について、投与前に比し、投与後で耐性株の出現頻度が高かった。

VII. 検出菌の urease 活性, グルタミン酸およびリジン脱炭酸能

④ 検出菌の urease 活性では、好気性菌の *Streptococcus faecalis* に約 25%, 嫌気性菌の *Bacteroides* に約 10% に活性株が認められた。また、グルタミン酸脱炭酸能では、*E. coli*, *Bacteroides* で共に 40% 以上の株が陽性であり、*Klebsiella*, *Bifidobacterium* がこれに続いた。また、リジン脱炭酸能では、好気性菌の *E. coli* で 42%, *Klebsiella* が 33% と高かったが、嫌気性菌は低率であった。

VIII. 結論

① 肝硬変患者では、正常者に比し、小腸内では嫌気性菌検出症例が著明に増加し、糞便中では、嫌気性菌数が著増する。② 菌種別にみると、肝硬変例では、小腸内で、好気性グラム陰性桿菌と嫌気性グラム陽性桿菌検出例が著増し、糞便内では、嫌気性菌(主として *Bacteroides*) が著増する。③ 腸内細菌によるビリルビンの還元は、腸内細菌のほとんどの菌種がビリルビンを還元する。従って肝硬変例では小腸内でも大腸内でもウロビリノーゲンの産生が増加する。④ 胆汁酸の脱抱合作用は、菌種別に全株あるか全株ないか、またはほとんどこれに近い。大部分の嫌気性菌はこの作用を持つが好気性菌は少ない。従って、肝硬変症では小腸内におけるコール酸の脱抱合が亢進し、遊離胆汁酸が増加する。⑤ 腸内細菌の urease 活性は、*St. faecalis* と *Bacteroides* に認められた。従って肝硬変例では、アンモニアの産生が増加する。⑥ 腸内細菌のグルタミン酸脱炭酸能は、*Bacteroides*, *E. coli* を初めとして嫌気性菌および好気性菌の多くの株が持っている。従って肝硬変症ではγ-アミノ酪酸の産生が増加する。⑦ 腸内細菌のリジン脱炭酸能は、*E. coli*, *Klebsiella* 等の好気性菌が持っている。従って肝硬変症では Cadaverine の産生が増加する。⑧ 広域抗生剤の内服は、小腸内細菌を減少させ、その結果ウロビリノーゲンの産生が減少し、胆汁酸脱抱合の亢進が正常化した。⑨ 腸内細菌の感受性は、他からの分離菌と同様であり、嫌気性菌は Fradiomycin と Paromomycin には耐性であった。また、抗生剤内服に

より耐性株の増加がみられた。⑩ 糞便中の菌は Lactulose, Paromomycin, Minocycline の内服により、好気性菌、嫌気性菌ともに減少し、Fradiomycin では好気性菌だけが減少した。

追加発言. 1

閉塞性黄疸における化学療法剤の動態

三木文雄

大阪市立大学第1内科

閉塞性黄疸における化学療法剤の体内動態について、私共の教室で今までに得た成績を基にして述べる。

まず、総輸胆管結紮により黄疸を惹起させた家兎に抗生剤を one shot で静注した場合の血中濃度の推移を、正常家兎および四塩化炭素肝障害家兎での成績と対比し、いっぽうにおいて、総輸胆管結紮家兎と正常家兎に抗生剤を筋注し、各臓器内濃度を比較検討した。

PCG では、総輸胆管結紮群(以下、結紮群と略す)は、四塩化炭素肝障害群(以下、 CCl_4 群と略す)と同様に、静注 30 分以後、正常群に比して、かなり高い血中濃度を維持し、各臓器内濃度も、結紮群が正常群のほぼ 2 倍の値を示す。

MPIPC では、PCG とやや異なり、 CCl_4 群では正常群と大差を示さないが、結紮群では PCG 同様に血中停滞を示し、各臓器内濃度も高値を示す。

CP でも、結紮群は CCl_4 群と同様に、かなり強く血中停滞を示し、臓器内濃度も高値をとる。

TC では、結紮群、 CCl_4 群ともに、正常群での血中濃度の推移と大差がなく、臓器内濃度は、肝において正常群よりかえって低い値を示し、他の臓器では、正常群と大差を認めない。

SM でも、結紮群、 CCl_4 群、いずれも正常群とほとんど同一の血中濃度の推移を示すが、肝、肺内濃度は正常群のほぼ 2 倍の値を示す。

正常群、 CCl_4 群、結紮群の 3 群について、血中濃度の半減期を比較すると、TC, SM では 3 群間にほとんど差がなく、MPIPC では CCl_4 群、正常群に比して、結紮群で半減期の延長を示し、PCG, CP では、正常群より CCl_4 群で、さらに、結紮群で、血中半減期の延長が認められる。

以上のとおり、肝を経て、胆汁中への排泄の少い抗生剤は、閉塞性黄疸に於いても、血中濃度の推移に大した影響は認められないが、胆汁中への排泄の多い抗生剤では、胆管閉塞により血中停滞が認められ、それに伴い、各臓器内濃度も高値をとる。

つぎに、抗生剤の体内動態にかんしてある程度関連を

もつ、抗生剤の蛋白結合が、黄疸に際して、どのような影響をうけるかの検討成績を示す。

PCG および MDIPC の血清蛋白結合率は、黄疸を有する患者血清において、かなり低下する。

家兎およびラットの胆管結紮を行ない、黄疸を惹起させた血清と MDIPC との結合率は、正常家兎およびラット血清との結合率に比して低下する。

すなわち、閉塞性黄疸において、抗生剤の蛋白結合率が低下することは明らかであるが、この現象が閉塞性黄疸にともなう血中ビリルビンの上昇によるものか、あるいは胆汁酸の鬱積によるものかを検討する目的で、*in vitro* で、アルブミンにビリルビンと胆汁酸をそれぞれ単独に、あるいは両者を同時に添加して PCG と MDIPC の結合率に対する影響を検討した結果、MDIPC においては、ビリルビンと胆汁酸のいずれもが結合率を低下させ、PCG では、ビリルビンは結合率を低下させるが、胆汁酸の影響は少いことを認めた。

いずれにしても、胆管閉塞により、抗生剤の結合率が低下するので、これによる抗生剤の血中から病巣への移行の程度、病巣内での抗菌活性などへの影響を、先に示した胆管閉塞に伴う抗生剤の血中停滞とともに、閉塞性黄疸を伴う感染症患者への抗生剤の投与に際して考慮すべきであると考ええる。

追 加 発 言 . 2

肝硬変症における特発性腹膜炎

伊 藤 憲 一
京都大学第二内科

肝硬変症の際は種々の合併症が認められるが、感染症の合併は最も重大なもの1つと考えられた時代があり、またその当時から合併する感染症の中では気管支肺炎、次いで非結核性腹膜炎の頻度が高いことが統計上示されていた。しかしその後有力な抗生物質の出現とともに感染症の合併頻度は減少し、感染の合併に対する臨床家の注目も減少しつつある。しかし肝硬変症における特発性腹膜炎は CONN らの年次別の発生頻度報告を見ても減少しておらず、非代償性肝硬変症ではその約5%に特発性腹膜炎の発生が見られている。本講演においては腸内細菌による特発性腹膜炎の自験3症例を示し、腹膜炎発生の機序について考察することにした。

3症例はいずれも臨床像の上でも検査成績の上でも典型的な肝硬変症であり、腹水を認めている。ただ経過中に37~38.5°Cの発熱、下痢を繰返しており、また軽い腹痛を訴えている点が他の肝硬変症に比して特異である。その他、ある時期になると軽いDéfence, Blumberg

徴候、腸雑音の消失等、腹膜炎の症状を認めている。

またこれら腹膜炎の症状が軽い1因として細菌が腹水により稀釈されていることがあげられるかも知れない。腹水穿刺を行なうと混濁し、多数の好中球を認める液が得られ、1例では *Klebsiella* 他の2例では *E. coli* を証明し得た。

しかしこれらの所見は初期では得られるとは限らない。また比較的早期に本症と診断し化学療法を開始した1例では腹膜炎は全治させ得た。

さて、このような肝硬変症、とくに非代償性の肝硬変症の経過中に見られる腸内細菌由来の腹膜炎はどのような機序に基づくのであろうか。従来から門脈血における細菌の検索成績や実験的な成績から次にあげる諸機序が想定されている。第1は肝硬変症に基づく門脈高血圧のため腸管に浮腫その他のぜい弱性を来たし、そのため腸内細菌が直接腸壁を通して腹膜腔に浸入しやすい。第2は正常人でも門脈血中には少数の細菌が存在する。しかし肝内を通過するさい、リンパ装置あるいは網内系により殺菌される。しかし肝硬変症では上記の理由で腸内細菌が門脈内に入り易い上に、上記の殺菌機構の機能が低下しているため殺菌されない。また腹水は肝表面からのリンパのろう出が重要な成因の1つと考えられているので、細菌がリンパとともに腹腔内に浸入する。第3には Shunt を通って全身に広がり、その結果、腹膜炎をおこす、等の見解である。

私は Boyden chamber を用いて各種肝疾患で血清中に存在する chemotactic factor を測定し、全身性の免疫能からこの問題を検討して見た。急性肝炎、とくに subacute hepatitis、劇症肝炎ではかなりの程度に chemotactic index は低下しているが、肝硬変症、とくに非代償性の肝硬変症では chemotactic factor の低下は著しく、また特発性腹膜炎を発生したような症例では血中の chemotactic factor は零に近い数値であった。換言すると、感染したさい防衛に参加すべき好中球を局所に集中させる因子が肝硬変症とくに特発性腹膜炎をおこすような例ではほとんど認められないことになる。従ってこのような免疫能の低下が腹膜炎の発生を容易にし、また炎症反応を乏しくさせて通常の腹膜炎のさいに比し、修飾された病状を惹起していると考えたい。また腹膜炎の発生には従来考えられていた肝硬変における局所的な特殊な要因だけでなく全身免疫能の低下を重要な1要因にあげたい。

肝硬変症、とくに非代償性肝硬変症の経過中に見られる腸内細菌由来の特発性腹膜炎はこれを見逃すことなく、早期に治療を開始すれば予後は必ずしも不良ではないとされる。日常の診療で常に念頭に置く必要がある点

を強調しておきたい。

討 論

座長：まず、化学療法剤の不活性化について演者間の討論を願いたい。

国井乙彦：山本氏に——抗生剤は添加直後に不活性化されるものがあると思うが、貴実験ではどう扱っておられるか。山本俊幸：灌流のはじめから不活性化する部分はとらあげていない。

座長：三木氏に——岡本氏は高 α グロブリン血の血清で抗生剤の結合率が低下するという所見を述べられたが、それについての貴見はいかが。三木文雄：自分も同様の経験があるが、それはむしろ低アルブミン血のためではないか。岡本纒子：そのとおりと考えられるが、同じ高 α グロブリン血でも骨髄腫のものでは肝硬変ほどの結合率低下はみられなかったので、低アルブミン血のためだけとはいい難い点があり、グロブリンの性質も関係しているかも知れない。

座長：岡本氏に——三木氏はビリルビンが抗生剤の蛋白結合率に影響するとの成績を発表されたが貴見は如何。岡本纒子：蛋白分画異常のない黄疸でやはり蛋白結合率の低下をみている。

座長：肝機能の Parameter と抗生剤代謝との関係について、国井氏はとくに関連を認めなかったとのことであるが、岡本氏は血中濃度の高さとの間に一部関連を認めている。これについて伊藤氏の意見は。伊藤憲一：肝機能の parameter には肝細胞自身の機能によるものと肝血流に関係するものがある。肝硬変では shunt が発達しているので血流の影響が大きいと考えている。

座長：本シンポジウムの成績、ことに岡本氏のデータでは肝で代謝されないとされている抗生剤（例：CEZ）でも肝疾患の場合にはその動態に変化がみられている。それについて国井氏の意見は。国井乙彦：やはり血流の変化が関係しているのではないかと考える。

座長：多羅尾氏に——肝性脳症には腸内における嫌気性菌の増加が関与していると考えられ、またその嫌気性菌、ことにその主役を演じている *Bacteroides* は Fradiomycin 耐性のものであるとの成績を示された。そうすると、腸内殺菌の目的を達するには Fradiomycin だけでは不充分であると考えられるが、どうすればよいか。多羅尾和郎：それには lactulose の併用がよい。また、嫌気性菌の感受性からみると LCM の併用もよからう。

座長：真下教授に、このシンポジウムについての感想を伺いたい。

真下啓明：興味ある企画であった。肝障害時の pharmacokinetics はかなりわかってきたが、今後、障害さ

れた肝細胞によって薬物がどのように代謝されるかという問題にとり組む必要があろう。

座長：肝障害時の化学療法という問題は関連領域が広く、しかも化学療法剤の種類によっても肝の関与に相異があり、今回のシンポジウムによって一定の結論に達し得ないことはいうまでもない。しかしながら、化学療法における生体の関与という問題の一環として、現段階における問題提起ならびにその解決への方向づけということにはいささかでも寄与できたと考える。

2. 悪性腫瘍時の感染症と化学療法

(司会) 柴田清人

名古屋大第1外科

はじめに

抗菌化学療法剤の進歩、普及につれて感染症の変貌がおこるとともに、原発性の感染症の減少に反して、宿主側の各種疾患に起因する2次的感染症、とくに宿主の抵抗力減退や免疫機能の低下にもとづく感染例の増加が著明になってきた。悪性腫瘍に合併する感染症も腫瘍による1次的の抵抗力の減退と悪性腫瘍に対する現時点の各種治療法が宿主の防御能の減退をきたすことにより易感性をいっそう助長して発現するものである。またこれが1度、発生すれば患者の予後を悪化して重要な治療上の問題となるものである。この悪性腫瘍時の感染症の現況とその化学療法について検討するのが本題であるが、極めて広範囲であるので、今回は白血病、悪性リンパ腫のような全身的系統的悪性腫瘍と小児悪性腫瘍は除外し、主として高齢者の固形悪性腫瘍患者だけとし、これに合併発来する感染症の病態とその化学療法について内科、外科、老人病科、泌尿器科の立場からそれぞれ問題点を提起していただきたい。

(1) 悪性腫瘍時感染症の総括的考察

坂部孝

日本大学医学部第3外科学教室

悪性腫瘍時の感染について、教室で検討してきた臨床的、実験的成績を報告する。

1. 胃癌患者の術後感染について

胃切除術後感染の頻度を胃癌例と潰瘍その他の良性疾患例とに分けて比較すると、胃癌 217 例中 51 例(23.5%)、良性疾患例 350 例中 38 例(10.9%)で、胃癌例に有意に術後感染の頻度が高い($P < 0.05$)。術前に貧血(Hb 10 g/dl 以下、RBC $250 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下)や、低蛋白症(TP 6.0 g/dl 以下)を合併しない症例だけについてみると、

胃癌例 153 例中 29 例 (19.0%)、良性疾患 277 例中 25 例中 25 例 (9.0%) で、有意の差がみられる ($P < 0.05$)。

術後感染の種類別頻度では、創感染と腹膜炎、すなわち、手術局所の感染が胃癌例で 15.2%、良性疾患例で 4.5% で、有意の差がある ($P < 0.01$)。いっぽう、呼吸器ならびに泌尿器のように手術部位とは直接関係のない遠隔臓器の感染頻度は、胃癌例 10.1%、良性疾患例 6.6% で、前者に多い傾向がみられる。

胃癌例に手術局所の感染頻度が著しく高いことは、良性疾患に比し手術侵襲が大きいのも 1 因であるが、担瘤という全身性の宿主条件と、胃内細菌が著しく多いという局所条件とによるものと思われる。

2. 剖検例における感染症

消化器癌を主とする剖検例の感染症について検討した。症例は、すでに石山らによって報告されたものに近い症例を追加した 116 例である (表 1)。

剖検時に何らかの感染の認められた症例は 116 例中 63 例 (54.3%) で、このうち、感染が直接死因となったと考えられるもの、あるいは、直接死因ではないが死期を早めたと思われるものを重症感染とすると、26 例 (22.6%) が死因に直接関連する感染である。

癌の原発臓器別に感染の発生頻度をみると、脾を除く消化器癌ではほぼ同率 (52~64%) であるが、肺癌の 4 例は全例に呼吸器感染がみられた。

感染臓器別にみると、呼吸器感染が全剖検例の約半数を占めており、重症感染も高率である。

死亡前の制癌剤使用と感染との関係は、制癌剤使用例 85 例中 45 例 (52.9%)、非使用例 31 例中 18 例 (58.1%) にそれぞれ感染がみられたが、非使用例には全身状態不良の症例と、放射線の単独療法例とが含まれているので、感染頻度が高率であった。

制癌剤の総使用量と感染との関係は、大量使用例 (MMC \geq 70 mg, 5-FU \geq 10,000 mg, EDX \geq 7,000 mg) 16 例中 14 例 (87.5%) に感染がみられ、極めて高率であ

表 1 癌の原発臓器と感染

	剖検例数	感染例 (%)	呼吸器	泌尿器	肝・胆道	その他
胃	54	28 51.9	26(7)	5(1)	2	4(2)
直腸・結腸	18	11 61.1	10(4)	5(1)		1
食 道	11	7 63.6	7(6)			
脾	11	4 36.4	2(1)	1	1(1)	1
肝・胆道	5	3 60.0	2		2(1)	
肺	4	4 100.0	4(1)			1
そ の 他	13	6 46.2	6(2)			1
計	116	63 54.3 (%)	57 (21)	11(2)	5(2)	8(2)

(): 重症感染

る。なお、Endoxan (EDX) 使用例と放射線照射例とに頻度の高い傾向がみられる。

剖検時に感染巣から菌検索の行なわれた 23 例から得られた検出菌 42 株のうち、*E. coli* 10 株が最も多く、*Cloaca*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter* などのグラム陰性桿菌が 35 株 (83.3%) で、いわゆる opportunistic infection が大多数を占めている。

検出菌と感染臓器との関連は、とくになかった。

3. 動物実験成績

教室の岩本は DD 系マウスを羊赤血球で感作し、血清抗体価の測定、蛍光抗体法によるリンパ節内 γ -グロブリン保有細胞の検索などを行ない、制癌剤の影響を追究した。

非担瘤マウスでは、追加免疫後 7~10 日で抗体価は最高 1,280 倍に達するが、OK-432 使用群 (0.001 KE/day) もほぼ同様の抗体価が得られる。5-FU 使用群 (15 mg/kg/day) は最高 640 倍、EDX 使用群 (4 mg/kg/day) は最高 320 倍で、それぞれ抗体産生の低下がみられる。

追加免疫と同時に EHRlich 腹水癌 10^7 /ml を腹腔内に移植した担瘤マウスでは、制癌剤非使用群と EDX 使用群は抗体価の上昇は低く、最高 80 倍であるが、5-FU 使用群では 320 倍、OK-432 使用群では 640 倍に達した。

腸間膜リンパ節内の γ -グロブリン保有細胞の検索は追加免疫後 21 日に行なった。非担瘤マウスの制癌剤非使用群では、 γ -グロブリン保有細胞が集簇をなして多数認められるのに対し、OK-432 使用群および 5-FU 使用群では γ -グロブリン保有細胞は少しく減少し、EDX 使用群ではその減少は明らかである。

担瘤マウスの制癌剤非使用群では、 γ -グロブリン保有細胞は著しく減少し散在性に認められるにすぎず、EDX 使用群でも同様の所見である。これらの 2 群に比し、OK-432 使用群と 5-FU 使用群では、 γ -グロブリン保有細胞は比較的多数認められる。以上の蛍光抗体法で得られた腸間膜リンパ節内 γ -グロブリン保有細胞の減少の程度と、血清抗体価の上昇の程度とはよく平行している。

そこで、この実験に用いた EHRlich 腹水癌に対する使用制癌剤の効果を、移植後 22 日の生存率で検討すると、OK-432 使用群は 100%、5-FU 使用群は 90% であるが、EDX 使用群は 50% と低く、制癌剤非使用群は 40% である。すなわち、OK-432 と 5-FU は実験腫瘍に対し抗腫瘍効果が高く、EDX のそれはほとんど認められない。

以上の実験成績から、担瘤状態では腫瘍自体によっておこされる抗体産生能の低下があるが、抗腫瘍効果のあ

る制癌剤が使用されると抗体産生能の改善がみられ、いっぽう、抗腫瘍効果のない制癌剤が使用されると、抗体産生能の改善がみられないばかりでなく、制癌剤による抑制が加わって、制癌剤非使用群よりもさらに抗体産生能は低下するようである。

4. 癌患者の免疫能に関する臨床的検討

制癌剤を使用した胃癌切除不能例のうち、臨床的に明らかに効果の認められた有効群と、全く臨床効果の認められない無効群とに分けて、末梢リンパ球数と、*in vitro*のPHA刺激によるリンパ球の幼若化率の変動を検討すると、有効群では制癌剤の使用開始後リンパ球数は著しく増加し、幼若化率の上昇が認められるのに反し、無効群ではリンパ球数の減少と幼若化率の低下がみられ、この両群では明らかに異なった変動を示している(図1)。

この検索は、主としてT-リンパ球の機能の変動を検討する目的で行なったものであるが、有効群では免疫能が全般的に改善されるように推測される。

いっぽう、教室では末期消化器癌に対し、5-FU(10 mg/kg×2/W)、MMC(4 mg×1/W)、Vincristine(1 mg×1/W または 2 mg×1/2 W)の3者併用を行なってきたが、最近この3者にOK-432(0.2~0.4 KE×2/W)を加えた4者併用療法を試みているので、この両者の骨髄に対する副作用を検討した。3者併用84例の白血球減少(3000/mm³以下)は30例(35.7%)、血小板減少(10×10⁴/mm³以下)は24例(28.6%)であるのに対し、

4者併用29例では白血球減少6例(20.7%)、血小板減少5例(17.2%)で、副作用の頻度が低い傾向がみられる。さらに、症例を胃癌切除不能例および術後再発例にしぼって、3者併用と4者併用との白血球数とリンパ球数の変動を比較すると、4者併用のほうが白血球減少の程度が少く、リンパ球数の制癌剤使用前値に復するものが約2週間早い。この成績からOK-432併用の有用性が推測される。

以上の臨床成績は動物実験成績に一致するように思われる。

5. むすび

悪性腫瘍時には、呼吸器感染が頻発し、死因に直接関連する重症感染が少なくない。

感染巣からの検出菌はグラム陰性桿菌が著しく多い。

担癌生体では、腫瘍による免疫能の低下があり、有効な制癌剤により改善されるが、無効の場合はさらに低下し、感染症発生の危険性が増加するように推測される。

文 献

- 1) 山口, ほか: 抗癌剤使用と感染症。小児科臨床 26:1135, 1973
- 2) 石山, ほか: 悪性腫瘍患者における末期感染症。外科 36:564, 1974

(2) 老年癌患者の菌血症 老年非癌患者の菌血症との対比

島 田 馨

東京都養育院付属病院内科

I. 癌患者の菌血症の頻度

菌血症の年齢別の発生頻度をみると、高年齢層にその山があり、老年者に好発する重篤な感染症の1つであるが、また癌患者の末期にも菌血症を合併することをしばしば経験する。

1972年8月から1974年11月までの2年4カ月間の東京都養育院付属病院での剖検例461例を癌のある群と癌のない群に分け、入院中に菌血症をおこしたか否かを検討すると、菌血症の発生頻度は両群に差がなく、ともに12%台であった(表1)。つまり死に至るような重篤な病状の患者では8人に1人の割合で菌血症をおこしており、このような状況下での菌血症の発生は癌のあり、なしに関係がないという成績であった。

これは剖検例をもとにした菌血症の頻度であるが、では入院患者全体のどのくらいに菌血症がみられるかというと、東京都養育院付属病院では1972年から2年間に全入院患者の3.8%に菌血症が発生している。この3.8%という数字自体も決して低いものではなく、老年

図1 胃癌切除不能例のリンパ球数と幼若化率

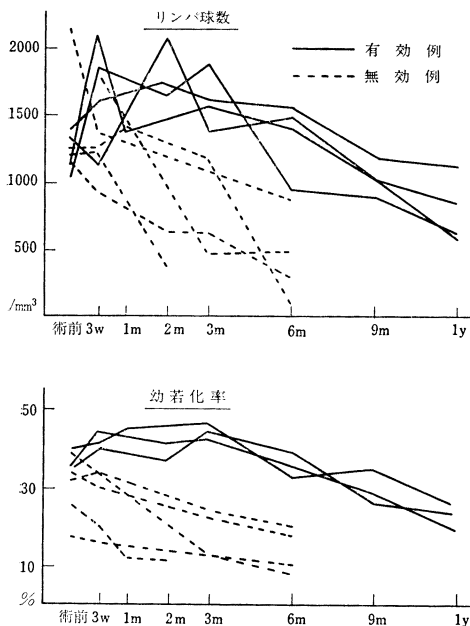


表 1 剖検例からみた菌血症の頻度
461 剖検例(1972年8月~1974年11月)
東京都養育院付属病院

	老 年 非 癌 患 者	老 年 癌 患 者	計
剖 検 数	309	152	461
菌 血 症 例	37	19	56
%	12.0	12.5	12.1

(参考) 東京都養育院付属病院入院患者の菌血症の頻度 (1972年6月~1974年5月)
入院患者 2,193名のうち 83名(3.8%)(

者に菌血症が多いことを裏づけているが老人の癌患者,あるいは癌がなくても予後の重篤な疾患を有する老人では菌血症の発生が飛躍的に増加しており,このような状況下では感染防御能がとくに低下していることを物語っている。

II. 癌患者の感染防御能

そこで癌患者に合併した菌血症例について感染防御能の低下という観点から,2,3の検討を行なった。過去2年半に当院で発生した菌血症110例のうち,癌を基礎に有していたものは28例——消化器癌22例(うち胃癌14例),肺癌4例,乳癌,腎癌各1例——,非癌82例であった。感染防御能の低下という点から免疫機能の低下とか悪液質がその要因にあげられており,確かに担癌生体や老年者では外来抗原刺激に対する液性抗体産生能の低下や,リンパ球幼若化率の減少など免疫機能が減弱していることを示唆する成績は少なくない。しかし実際の臨床例で個々の免疫機能を正確に測定することは容易なことではなく,菌血症をおこした例につき,その発症前1カ月以内の白血球数やリンパ球数をみると,白血球やリンパ球が減少して免疫不全の存在を示唆する場合は何例かに見られ,また癌のある例ではリンパ球数の平均値が1,100と低下して細胞性免疫機能の低下を疑うことはできるが,個々の例でのバラツキが大ききはっきりした一定の傾向を得るには至らなかった。

次に比較的バラツキの少ない総蛋白,アルブミン,γグロブリンの値をみると,菌血症例では癌のあるなしにかかわらずγグロブリンは対照とほぼ同じかやや高めであるが,菌血症例での総蛋白は6g/dlと対照の6.5g/dlよりやや低く,アルブミンの平均値は菌血症群で3g/dlを切ってかなり低値をしめしていた。

血液への菌の侵入門戸をみると癌のない群では尿路,褥瘡,腹腔内臓器の順であり,癌のある群では腹腔内臓器,呼吸器,褥瘡の順であった(図1)。この菌の侵入門戸と悪性腫瘍の存在する臓器とは直接関係ない場合が多かった。担癌生体での菌血症の直接の発生要因は何かと

図 1 菌の侵入門戸

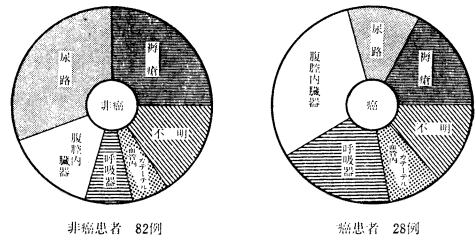


表 2 胃癌患者の菌血症の背景 (14例)

- I 癌が直接原因
 - 門脈領域へ転移→胆道圧迫→胆道感染 (1)
 - 消化管穿孔→化膿性腹膜炎 (1)
- II 治療からの菌血症
 - 血管内留置カテーテル (輸液) からの感染 (2)
- III 合併症からの菌血症
 - 肺 炎 (3)
 - 胆 囊 炎 (1)
 - 中枢神経障害→褥瘡 (3)
 - 下部尿路疾患 (1)
- IV 不 明 (2)

() : 症例数

の問題を症例数の最も多い胃癌の菌血症14例について検討した。胃癌患者の菌血症を,1)癌が菌血症の直接の原因であった例,2)治療行為から誘発された菌血症,3)合併症からの菌血症,4)侵入門戸不明,の4群に分けてみると,第1の胃癌の存在自体あるいは胃癌の浸潤が菌血症成立の直接の原因であったものは2例にすぎなかった。第2の治療行為からの菌血症は輸液のため血管内に留置したカテーテルが原因となったものが2例みられている。胃癌患者の菌血症の過半数は第3の合併症から由来しており,癌患者に対しては全身状態を上手に管理して合併症の発生や悪化を防ぐことが菌血症の防止につながることを示唆している(表2)。

以上,ここまでの事柄をまとめると,老人では癌,あるいは癌以外でも死に至るような重篤な病状の時は菌血症の発生頻度は極めて高く,感染防御能は明らかに低下している。この感染防御能の低下の要因を臨床面から把握しようとする,血清アルブミンの低下に代表される栄養状態の低下とこれに伴う合併症の発生や悪化が菌血症成立の因子として浮び上がってくる結果となった。いっぽう,感染防御と大きな関係のある免疫機能の低下は,今日ルーチンに用いられる臨床検査では証明できぬ例が多いことも現状で,今後この方面の検査方法の開発が望まれる。

図 2 菌血症例の血中分離菌

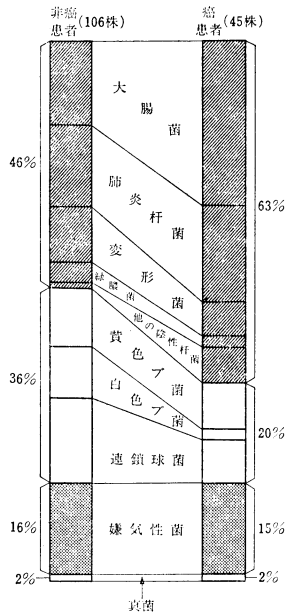
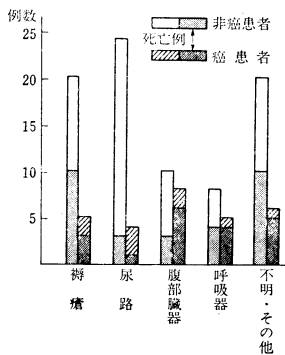


図 3 菌血症発症 1 カ月以内の死亡例

非癌患者： $\frac{30}{82} = 36.6\%$
 癌患者： $\frac{19}{28} = 67.9\%$
 計： $\frac{49}{110} = 44.5\%$



III. 起炎菌の問題

血中分離菌は癌のある群も癌のない群もグラム陰性桿菌が最も多いが、癌患者の菌血症ではグラム陰性桿菌の占める割合がより多くなっている。嫌気性菌や真菌が血液から検出される頻度は癌のあり、なしと無関係であった(図 2)。

IV. 予 後

剖検例からみた菌血症の頻度は癌のあり、なしにかかわらず同程度であったが、菌血症がおきた場合、その予

表 3 菌血症と DIC

	非癌患者	癌患者	計
症 例 数	82	28	110
D I C 例	13	11	24
%	15.9	39.3	21.8

後が癌のあり、なしでどのように異なるかを検討したが、図 3 である。菌血症が発症して 1 カ月以内に死亡した例は癌患者では 67.0% と約 2/3 の例が死亡しているが、同じ期間の癌のない例の菌血症の死亡例は約半数であり、癌患者に菌血症が合併した時の予後は遙かに重篤であることを示している。

V. 菌血症と血管内凝固症候群

癌患者の菌血症の予後が悪い理由には基礎疾患の重篤さのほかに、グラム陰性桿菌の分離頻度が高いこと、また癌患者の菌血症では血管内凝固症候群の合併頻度が著しく高くなることが挙げられる。当院の患者についての集計でも菌血症患者で基礎に癌がある場合の血管内凝固症候群の発現は、癌のない菌血症に比して 2.5 倍も増加している成績であった(表 3)。

(3) 泌尿器系悪性腫瘍の術後感染と化学療法

三 田 俊 彦

神戸大学医学部泌尿器科学教室

進行した悪性腫瘍患者は栄養状態が悪いばかりでなく、治療として用いられる制癌剤、放射線、副腎皮質ホルモン等の免疫抑制因子の作用が加担され、さらに手術的操作、留置カテーテル等により、強力な化学療法を行なっても感染症が反復して、通常では人体で起すことはないと考えられていた、いわゆる弱毒菌感染が増加し、難治性で、終末感染という形をとり、臨床的意義をもつようになってきた。

そこで、これら弱毒菌の神戸大学における現況を検討すると同時に、過去 3 年間の当教室入院患者を、

- ① 悪性腫瘍群
- ② 前立腺肥大症を主体とした良性腫瘍群
- ④ その他の疾患群

に分け、種々の因子について検討した。

1) 神戸大学付属病院尿中分離菌の変遷

まず初めに、本学中検において尿中から分離された菌の変遷を、1967 年から 74 年までの 8 年間について検討した。1967 年から 69 年にかけて、グラム陽性菌が少しずつ増加傾向を見せていたが、70 年から、再度減少傾向を示し、74 年ではグラム陽性菌 15%、陰性菌 85% の

割合であった。

グラム陽性菌では、*Strept. faecalis* が多く認められ、いっぽう、グラム陰性菌では *E. coli* がいちばん多く、ほぼ 25% 前後を占め、次いで *Klebsiella* が 15% 前後の割合を示し、*Pseudomonas* は 1971 年まで約 6% であったが、72 年から急激な増加傾向を示している。注目されるのは *Enterobacter* 属が 1970 年から急増し、さらにその減少した 72 年から *Serratia* が出現し、74 年には、ほぼ、*Pseudomonas* と同程度にまで増加している点である。1972 年における *Enterobacter* の急減と *Serratia* の急増は、従来の同定方法から、*Enterobacter* 中に *Serratia* が誤って含まれていたと考えられ、従って *Serratia* の出現は、すでに 1970 年代から始まっていたものと推定される。

2) 尿中分離菌と疾患

Serratia, *Pseudomonas*, *Enterobacter* については、悪性腫瘍患者から分離される場合が約 50%、良性腫瘍群からは約 30%、その他の疾患群からは約 20% の割合で、*E. coli*, *Strept. faecalis* では 3 群からほぼ同程度に分離されており、*Klebsiella* は良性腫瘍群から約 50%、悪性腫瘍群とその他の群では各約 25% ずつとなっている。

3) 疾患別尿中分離菌

次に、逆に疾患別に尿中分離菌をみると、悪性腫瘍群で菌陰性が 32% であるのに対し、その他の疾患群では 60% が菌陰性で、また悪性腫瘍群では *Pseudomonas* 19.1%、*Serratia* 17.6%、*Enterobacter* 11.7% の順で、ほぼ 50% を占めており、それに次いで *E. coli* が 11.2% であるのに対し、その他の疾患群では *E. coli* が 25.2%、次いで *Klebsiella*, *Pseudomonas* の順で、明らかに両群間に差を認めている。また、良性腫瘍群では前立腺肥大症患者が主体となっているため、その他の 2 群と異なったパターンを示し、*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Serratia* の順で、他の 2 群の中間型と思われる。

4) 単独感染と混合感染

疾患別に混合感染の頻度をみると、明らかに悪性腫瘍群に高頻度で 37.0%、次いで良性腫瘍群で 29.6%、その他の疾患群では 14.1% にすぎなかった。

5) 術前検出菌および術後検出菌

次に手術による影響を検討してみた。

悪性腫瘍群、良性腫瘍群では、術前、術後において菌陰性の頻度に明らかな差を認めなかった。

悪性腫瘍群では術前検出菌が *E. coli*, *Strept. faecalis*, *Klebsiella* の順であったが、術後では *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* の順に変わり、その他の疾患群で

は *E. coli*, *Klebsiella*, *Strept. faecalis* が、*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Strept. faecalis* に変わっているが、明らかに悪性腫瘍群の術後に弱毒菌が多く認められる。

6) 留置カテーテルによる影響

以上のような結果は、留置カテーテルによる因子もひじょうに大きなウェートを占めていると思われる。そこで留置カテーテルとの関係を 2, 3 検討した。1974 年当教室入院患者中、尿培養が充分検索されていた 188 例について、カテーテル留置期間をみてみた。

良性腫瘍群の主体は前立腺肥大症で、悪性腫瘍群は膀胱腫瘍が主体で、そのためかなり高率に留置カテーテルが置かれている。そのうち 30 日以上留置がなされた症例は両腫瘍群で 30~40% に対し、その他の疾患群では 5.9% と明らかに差異があり、また永久的留置症例は膀胱全摘出術後の尿路変更のため悪性腫瘍群に 13 例と多く認められた。

尿中分離菌別に留置カテーテルとの関係をみると、*Serratia*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* 等の弱毒菌は留置例からの検出が約 80% と明らかに多く、*E. coli* は留置例が約 30% と逆で、*Klebsiella*, *Strept. faecalis* は留置と関係ないようであった。

次に、留置カテーテル (一) 時と (+) 時に分け、それぞれ疾患別に分離菌の頻度をみると、(一) 時では、いずれの疾患群でも菌陰性例が多く、*E. coli*, *Klebsiella*, *Strept. faecalis* 等が主体となっているが、(+) 時では悪性腫瘍群で菌陰性例が 30% ほど減少し、*Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* 等の弱毒菌で 50% も占めているのに対し、その他の疾患では *Pseudomonas*, *Strept. faecalis*, *Klebsiella* の順で、*Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* の占める割合は 25% で、悪性腫瘍群の約半分ほどであった。

7) 分離菌の感受性

最近、当教室を訪れた入院および外来患者から分離した尿中分離菌 1,951 株の感受性を、SM, CP, TC, AKM, GM, CEX およびグラム陰性菌では ABPC, CBPC, CL, グラム陽性菌では PCG, MIPIC, JM の各 9 剤について Disk 法で検討したところ、外来では全感受性株がいちばん多いのに対し、入院では 5 剤耐性株のところにピークを認めている。そこで、この入院患者からの分離菌 1,489 株を疾患別に分け検討した。

悪性腫瘍群では耐性が 3 剤以下の比較的感受性の良い分離菌が 23.1% と少いのに対し、良性腫瘍群では 31.4% とやや増え、さらに、その他の疾患群では 50% も認められ、逆に 5~8 剤耐性の多剤耐性株は良性腫瘍や、その他の疾患群に比し、明らかに悪性腫瘍群に多く認められる。

そこで、このように多剤耐性の *Pseudomonas* や、*Serratia* 等の弱毒菌の増加傾向の著しい 1972 年、73 年の入院患者に対する抗生剤の使用頻度を調べると、72 年、73 年ともにセファロスポリン、アンピシリンの使用が全体の 40% にも及んでいた。そこで年 74 度は極力両薬剤の使用を制限したところ、その使用頻度は全体の 30% にまでおさえることが出来た。その結果、当教室における *Pseudomonas* の検出頻度は当大学全科の下降傾向とほぼ同様の傾向を示しているが、*Serratia* は明らかに全科で増加傾向を示しているにもかかわらず当教室では下降傾向を示した。このようなセファロスポリン、アンピシリンの使用制限のもう 1 つの根拠は 1972、73 年の *Pseudomonas*、*Serratia* 検出前の使用抗生剤として両薬剤が半数以上も占めていたということである。

この *Pseudomonas* は、アミノ配糖体を除く多剤に耐性で、さらに近年 GM 耐性株も検出されだしており、*Serratia* も GM、AKM、ABPC、CER、CEZ、CBPC、CL、SBPC、TC、MNO、EM、NA、Pipemidic acid、Amikacin、Tobramycin、Ceftazidime、Carfecillin、Cephacetrile sodium、Indanyl CBPC 等についてその MIC を検討したが、GM を除く他の薬剤にはほとんど耐性株であり、GM もこのような悪性腫瘍患者には全身状態等により使用できない場合もあり、やむなく SBPC、CBPC 等の大量療法も試みられるが、大量療法も長期続けることはできない。

以上のように、近年悪性腫瘍患者の終末感染症として *Pseudomonas*、*Serratia* 等の弱毒菌感染症の増加が著しく、これらの弱毒菌に対する感受性の高い、しかも毒性の低い抗生剤の開発が望まれると同時に、抗生剤の乱用を慎み、耐性菌の出現を極力おさえ、さらに本日触れなかったが、免疫能の保持、向上をはかる治療手段の開発研究がこれからの課題と思われる。

(4) 肺癌の続発性感染症と化学療法

那 須 勝

長崎大学医学部第 2 内科

固形悪性腫瘍患者では、悪性リンパ腫、白血病などと同様に高頻度に感染症を併発し、これがしばしば死因となっている。この原因は、悪性腫瘍のその発生臓器における局所的障害やこれに伴う栄養障害、貧血などの全身の因子とともに、その治療に用いる制癌剤、放射線、ステロイドホルモンなどの免疫抑制剤が、容易に細胞性ならびに体液性免疫能を低下させ易感染状態を発生させることによることが考えられる。このような 2 次性免疫不全状態下では、いったん感染症を併発すると、種々の

抗生剤療法にもかかわらず治療効果が乏しいのが現状である。

今回、長崎大学病院第 2 内科における昭和 43 年から 49 年までの 7 年間の原発性肺癌症例のうち、剖検、生検、手術などにより組織診断の明らかな 187 症例を対象として、その感染症併発状況を組織型別、治療法別ならびに宿主側、細菌側、使用抗生剤などから分析し、とくに末期状態における肺の細菌感染症について検討を加え報告した。

原発性肺癌患者の臓器別感染症の併発頻度：まず原発性肺癌患者の剖検例で、各臓器を十分に検索し得た 67 例についての感染症併発頻度を検討した。67 例中 40 例 (59.7%) に何らかの感染症合併がみられ、各臓器別にみた感染症併発の頻度は、呼吸器系 71.7%、消化器系 10.0%、尿路系 10.0%、その他 8.3% であった。呼吸器感染症のうち細菌性肺炎 (43.3%)、真菌性肺炎 (23.3%)、結核 (8.3%) がその多くを占めた。原発性肺癌の terminal infection は呼吸系に最も多いことから、以下肺感染症に限定して検討を加えた。

組織型別にみた肺感染症の併発頻度：入院時に自・他覚的ならびに検査所見、胸部 X 線像などから、臨床的に明らかな肺感染像が認められたものは、187 例中 34 例 18.2% であった。組織型別では扁平上皮癌 26.5%、腺癌 12.6%、未分化癌 15.6% に認められた。いっぽう、剖検により組織学的に観察した 82 症例では 36 例 43.9% にみられ、入院時にくらべ高率に肺炎の合併が認められた。組織型別では扁平上皮癌 59.3%、腺癌 40.6%、未分化癌 30.4% で、入院時と同様に扁平上皮癌に高率に肺感染併発が認められた。

治療法別にみた肺感染症の併発頻度：剖検例 82 例のうち、放射線療法単独群に最も多く 60.0% が肺炎を併発し、以下、放射線＋化学療法群 46.2%、無治療 41.1%、化学療法単独群 33.3% の順であった。これらの肺癌治療にはステロイド剤、一般抗生物質の併用がほとんどなされているが、ステロイド剤使用の有無と肺感染合併の関連性には、著明な差は認められなかった。

治療法とリンパ球数、 γ -globulin 値の変動：これら悪性腫瘍の治療剤は、細胞性ならびに体液性免疫能の低下を来すことは周知のことである。これを臨床的に知る 1 つの指標としてリンパ球数と γ -globulin 値を取りあげ、治療法別に、また剖検組織学的に肺炎の有無別に治療前、治療中、末期状態の 3 群に分け、その値の変動を検討した。

リンパ球数は、全般に末期に近づくにつれていずれも低下の傾向にあった。末期状態では、肺炎合併例は非合併例にくらべより著明なリンパ球数の低下が認められ、

平均 1,000/mm³ 以下であった。この傾向はとくに放射線療法群に著明で、ほとんど全例 1,000/mm³ 以下の値を示した。すなわち、この事実は免疫能、とくに細胞性免疫能の低下を示唆するもので、放射線療法群により高率に肺感染症が認められた原因の 1 つを裏付けるものといえよう。

γ -Globulin 値の変動は、治療法別にみても肺炎合併との間に著明な関連性はなかったが、全般に末期に近づくに従い低下傾向が伺われた。

免疫グロブリン値の推移を肺炎合併例 5 例と非合併例 5 例について検討したが、両者とも IgG, IgA, IgM は死亡時期に近づくに従い低下し、IgG 1,000 mg/dl 以下の値を示した 4 例のうち 3 例は肺炎非合併例であった。

以上の結果、肺癌の肺炎併発例とよく相関した検査値はリンパ球数の動きであり、これが肺炎併発を知る鋭敏な指標となり得るような成績であった。

喀出痰細菌の変動：肺癌の末期状態では、感染症の予防、治療として多くの抗生剤の投与がなされているが、入院時、入院中、末期状態の 3 群に分け、喀痰検出菌の推移を検討した。入院時に比較的多く分離された肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ桿菌および α -Streptococcus, Neisseria などのいわゆる常在菌の検出率は、末期に近づくにつれ減少し、それに変わって多剤に耐性の緑膿菌、クレブシエラ、エンテロバクター、セラチア、大腸菌その他のグラム陰性桿菌の増加が著明で、末期状態ではこれらの菌が多種類にわたって検出された。

剖検肺からの検出菌と薬剤感受性：末期状態での肺感染の起炎菌を知る目的で、23 例について死亡直後あるいは剖検時に肺穿刺により、菌検索を行なった。緑膿菌 7 株、クレブシエラ 5 株、大腸菌 4 株、エンテロバクター 2 株などグラム陰性桿菌がほとんどを占めた。これは、白血病などの血液疾患における成績とほぼ同様で、これらの菌が喀出痰検出菌とも考え合わせ、末期感染に充分関与していることが考えられた。

剖検肺から最も多く分離した緑膿菌、クレブシエラ、大腸菌の 3 菌種について、3 濃度ディスク法による薬剤感受性率を昭和 49 年 1 年間における一般患者喀痰からの分離菌のそれとを比較した。剖検時の検出菌は、3 菌種ともに全抗生剤に対して感受性は低く、大腸菌は PC 系抗生剤と CP, TC には極めて低率で、クレブシエラは PC 系抗生剤に耐性、緑膿菌は GM, CBPC, SBPC 以外に感受性は低率であった。

剖検肺検出菌と生前使用抗生剤：抗生剤の投与により菌交代症を惹起することがしばしばみられるが、23 例について末期状態で比較的使用されている PC 系使用群と Cephalosporin 系使用群に分け、各種細菌の分離頻

度を検討した。PC 群ではクレブシエラと緑膿菌が最も多く (27.3%)、以下大腸菌 (18.2%)、エンテロバクター (9.1%) の順で、Cephalosporin 群では緑膿菌 (30.8%) が最も多く、以下クレブシエラ (15.4%)、大腸菌、エンテロバクター (7.7%) の順であった。これら使用抗生剤と細菌との相互関係は、宿主要因も加味してさらに症例を増すことにより漸次解明されるべき事柄であろう。

検出菌と末期肺感染症：末期状態における肺感染の起炎菌を決定することはひじょうに困難であり、これら末期に関与するグラム陰性桿菌による肺感染症像および臨床像などはまだ未解決な点である。剖検肺検出菌に対する抗血清を用いて、蛍光抗体法 (間接法) による肺組織内の菌の確認を行なうとともにその組織像、さらに胸部レ線像などにおける臨床的特長を見出すことを試みた。緑膿菌を検出した症例の多くは出血性肺炎の像を呈し、その炎症集中に本法により緑膿菌を多数見出すことができた。大腸菌、クレブシエラについても検討を行なっているが、今後充分に研究されるべき点である。

細菌以外の肺感染症：一般細菌以外のものに起因した肺感染症を肺癌剖検例 82 例、血液疾患剖検例 59 例 (悪性リンパ腫 27 例、白血病 32 例) と比較した。Pneumocystis Carinii 肺炎、Cytomegalovirus 肺炎は血液疾患に 20.3% みられたが肺癌では全くみられなかった。Cryptococcus, Aspergillus, Candida などによる真菌性肺炎は、両者ともほぼ同様 (8.5%) に観察された。その基礎疾患により、これらの特殊な感染症が異なった点は、免疫能の低下と関連はあろうが極めて興味あることと思われた。

(5) 悪性腫瘍時の術後感染と化学療法

由良二郎

名古屋市立大学第一外科

癌患者における感染防禦能の阻害は、各種の細胞性ならびに液性免疫だけでなく、貧血、低蛋白、栄養障害、腫瘍毒素、加齢などの全身的要因や、局所的には腫瘍そのものによる重要臓器の障害によっても惹起されるものと推測され、さらに医原的には各種の免疫抑制的な治療や手術侵襲も大きく関与していると考えられ、その実態を把握することは容易ではない。そこでこれらの関係を明らかにするため癌患者における重症感染症の予後、術後の感染性合併症の実態を調査するとともに、術後の感染防禦能に関する免疫学的事項についても検討を加えた。

(1) 癌患者の急性腹膜炎の死亡率：表1に示すとおり、教室の240例の腹膜炎総死亡率を原因別にみると、悪性腫瘍に起因した腹膜炎の死亡率が最も高く42.9%であり、炎症、潰瘍、外傷等の良性疾患によるものは20%以下で著しい差違が認められる。胃癌、結腸癌の穿孔例がそのほとんどであるが、悪性腫瘍による全身抵抗力の減弱に関連して、グラム陰性桿菌に由来するエンドトキシンショックを来し易いことが死因につながる重要な因子となっている。

(2) 細菌性ショック症例の死亡率：35例のショック

表1 急性腹膜炎の原因別死亡率

原因	総数	死亡数	死亡率(%)
外傷	10	2	20
炎症、潰瘍	113	13	11.5
悪性腫瘍	14	6	42.9
術後	35	9	25.7
その他	68	22	32.5
計	240	52	21.7

註：“その他”は新生児、乳児の穿孔性腹膜炎等

表2 細菌性ショック症例(病巣部位別)~'74.12月

		総数	死亡例	計
悪性疾患	肝、胆、膵系	8	(5)	20(12) 60%
	胃 癌	3	(1)	
	結 腸 癌	6	(4)	
	そ の 他	3	(2)	
良性疾患	肝、胆、膵系	13	(3)	15 (4)
	そ の 他	2	(1)	26.6%
総 計		35	(16)	45.7%

表3 胆道系疾患術後感染合併症の種類

		悪性腫瘍	結石症
合併症の種類(重複例を含む)	創 感 染	7	8
	肺 合 併 症	8(4)	2
	横 隔 膜 下 膿 瘍	2	4
	逆 行 性 胆 管 炎	10	2
	急性化膿性胆管炎	2	0
	限局性腹膜炎	3(1)	0
	敗 血 症	3(2)	3
	そ の 他	0	2
合併症例数		25/58	17/177
感染合併率		43.1%	9.6%

() は死亡例

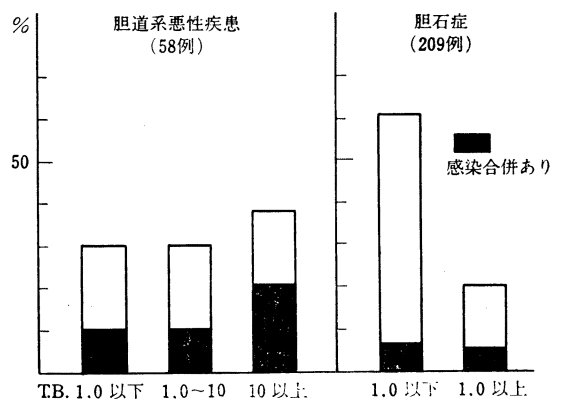
ク症例を基礎疾患別にみると表2に示すとおりで、そのうちの20例は悪性腫瘍症例に発生しており、しかも60%に達する高い死亡率を示している。良性疾患に由来する死亡率の26.6%に較べると著しい差が認められる。また、肝胆道系疾患に多くのショック症例がみられることは、肝がエンドトキシンの処理に関与するところが大きいことからみて当然のことと考えられる。また、ショック例の感染起炎菌は大腸菌、緑膿菌、肺炎桿菌などのグラム陰性の弱毒菌によるものがほとんどで、高齢者ほど発生率が高く死亡率も高い。すなわち高齢の悪性腫瘍症例は感染に対する抵抗性に乏しく、重篤な感染性合併症により死亡する頻度が高いといえることができる。

(3) 肝胆道系悪性腫瘍例の感染性合併症について：術後感染状況を良性疾患と悪性疾患について対比し、感染を惹起しやすい諸因子を分析してみた。悪性腫瘍の58例における各種術後感染はその43%に認められ、高齢者ほど合併比率が高い。これに対し胆石症の177例についてみると、わずか9.6%の合併頻度である。

術後感染症の種類は表3に示すとおりで、悪性例においては肺合併症、逆行性胆管炎、急性化膿性胆管炎、敗血症などの重篤な、しかも個体の抵抗性の減弱に関係したものが多く、25例中7例、28%がそのために死亡している。これに対し胆石症では横隔膜下膿瘍、創感染などの手術手技に関連の深い合併症が多く、死亡例はない。

肝機能と術後感染合併率の関係を血清総ビリルビン値についてみると、図1のとおり悪性例ではビリルビン値が高いほど、合併頻度が高く、明らかな相関関係が認められるが、良性疾患においてはその関係はみられない。10mg以上のビリルビン値を示す高度黄疸例では、感染以外の合併症、すなわち出血傾向、潰瘍出血、肝腎不全をも併発する危険性が高いので、術前におけるPTCドレーナージや外胆汁瘻を造設する必要があることはいうまでもない。

図1 総ビリルビン値と術後感染率



また、血清 GOT, ALP, 血沈値の亢進した症例においても、悪性疾患群では明らかに感染性合併症の頻度が高いことが認められる。

血清蛋白値については 6.0 以下の症例がむしろ低い感染合併率を示したが、これは進行癌症例に対する手術が試験開腹や姑息的な小手術に終わっていることに関係すると思われる。

また、手術時間や出血量との関係についても調査したが、有意の関係は見出せなかった。

以上の事実から悪性腫瘍症例においては、肝機能、血沈値その他の検査成績が胆石症例のそれと同程度であっても、術後感染を併発し易い癌体特有の要因を有するものと考えられる。

(4) 抗癌剤投与と術後感染合併率との関係：術前および術後早期（7 日以内）における抗癌剤使用例と非使用例の感染症発生状況を検討したところ、両群の間に有意の差は認められなかった。もちろん調査対照がほとんど総て腺癌であることから、使用薬剤は免疫抑制の比較的少ない 5-FU が主であり、しかも 500 mg を 5 回程度の使用であることに起因すると思われる。

(5) 胆汁中細菌の種類と感染性合併症の関係：術前あるいは術中における胆汁中細菌の有無は術後感染率に大きく関与しており、しかもその菌種が術後の起炎菌となる確率が著しく高いことは、すでに品川等が報告したが、一般に胆汁中の細菌は良性、悪性疾患ともに大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、*Enterobacter* 等が主な検出菌であり、悪性腫瘍例では肺炎肝菌、緑膿菌などの弱毒菌がより優位に検出され、これらによる重篤な合併症が発来することが多い。最近われわれは老人の十二指腸乳頭部癌による閉鎖性黄疸症例で、再三にわたってセラチア肺炎を繰り返した興味ある症例を経験し、 γ -globulin や冷凍血漿、適切な抗生剤の投与によって、老人における長時間にわたる大手術——膵頭十二指腸切除術でも術後感染に充分に対処できることを述べた。

(6) 悪性腫瘍例の免疫学的な感染防禦能について：血清中の免疫グロブリン値については胆石症では総ビリルビン値に相関して高値を示すが、悪性腫瘍群ではそれがみられず、また胆汁中の IgM も低値を示している。しかし IgA については悪性腫瘍群で血清、胆汁中ともに術後に上昇傾向を示す興味ある所見を得ている。

術後の血清補体価の変動については良性群、悪性群の間に有意の差を認めなかった。

また実験的にエールリッヒ腹水癌移植マウスについて脾臓の抗体産生細胞数を測定したが、腫瘍の発育につれて著しく低下することを立証した。

さらに悪性腫瘍患者における術後の血清糖蛋白の変動

と感染との関係を検討した。 α_1 acid-glycoprotein, α_1 -antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin はともに腫瘍の抽出によって低下するが、術後感染例では著しく上昇する。この物質は腫瘍の進展、予後、個体の免疫力の低下に関係が深いことはすでに舟橋が報告してきたが、術後におけるこの上昇は癌体にとって免疫抑制的に働くとの考えからすると大きなマイナスであり、とくに感染が持続する症例では十分な対策が必要である。

むすび：悪性腫瘍患者における急性腹膜炎、細菌性ショック、肝胆道系腫瘍の術後感染の実態を検討したが、良性疾患に較べると明らかに感染頻度が高く、予後も不良である。とくに肝機能障害、血沈値、血清蛋白値の異常、加齢などが術後感染とその予後に関与する大きな要素である。また免疫学的な面からみても癌体であることが術後の易感性にある程度関与するものとする。

以上から、進行した癌症例ほど十分な術後感染予防対策が必要であり、とくに肺炎桿菌、緑膿菌を念頭においた抗生剤の予防的投与および免疫グロブリン、新鮮血、凍結血漿の投与や免疫学的な賦活などの補助療法も時には必要であることを強調する。

特別発言

斎藤達雄

東北大学抗酸菌病研究所
臨床癌化学療法部

すでに、昭和 47 年 11 月、仙台において開催された第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会において、小山博士と石山教授の司会により、癌化学療法と感染症というシンポジウムが行なわれたさい、当部門の大平助教授が、癌化学療法に合併する感染症と題して、当部門の成績を報告した。

その時の、当部門における癌化学療法施行末期癌における感染症の発生率は、剖検例で 27.6%、癌化学療法施行中、またはその後の発生率 34.8%（臨床例）、胃癌切除後化学療法施行例で 6.0% であるが、プレドニロン投与との関係では、1,800 mg, 2 カ月以上の投与例で、感染症の合併が多くなるとの結果が得られた。

かつ、同じシンポジウムで、白血病および悪性リンパ腫における感染を中心として述べられた国立がんセンター病理部 渡辺漸、馬場謙介先生の成績でも、成人の急性白血病では、プレドニン量にして 1,800 mg を越えるところで感染の頻度が増加し、悪性リンパ腫でも、放射線量が 5,000 R 以下のものについてみると、1,800 mg を境に 4% から 25~30% に増加することを述べている。

さて、私共は、従来、末期悪性腫瘍、ことに末期胃癌を対象として、種々の制癌剤の併用による多剤併用を試みてきたが、これまでのところ、5-Fluorouracil または、FT 207 と、Chromomycin A₃ と Prednisolone の3剤併用が、最もすぐれた有効率を示し、当部門の判定基準によれば、5-FU, FT 207 とともに、単独ではそれぞれ 18.8, 18.1 %台に対し、5-FU, Chromomycin A₃, Prednisolone の3剤併用では 45.7% という高い有効率が得られている。

これらの臨床成績、および種々の動物実験成績により、Glucocorticoid を、有効な他の制癌剤と併用することにより、その効果を高めるものと考えている。すなわち、制癌剤の毒性軽減、宿主に対するステロイド効果、および腫瘍の制癌剤に対する感受性亢進等が、その理由として挙げられる。

以上の、Glucocorticoid 併用のメリットに対しデメリットとして満月様顔貌などの minor side effect の他に major side effect として、糖尿病、高血圧、消化性潰瘍、Withdrawal syndrome などの他、転移の促進、感染症の発生、宿主免疫能低下の問題があると思われる。転移の問題については、これまで胃癌の転移について、病理解剖例を対象に検討した結果、必ずしも転移を助長するとは言えない成績を認めている。

そこで、感染症の発生の問題であるが、Prednisolone 量で総量 1,800 mg, 2 カ月以上投与された場合に、はじめて、非併用例に比べて多発する傾向があるのであるならば、Prednisolone の投与量と投与期間が重要因子となるのであろうと考えるわけである。

従来、私共は、1日 30 mg 経口投与を原則として併用してきたが、これを、無制限に行なうことなく、あるいは、1カ月くらいの併用後漸減して、2カ月の末には、Prednisolone 併用を中止することが望ましいのではないかと考えるわけである。

以上、癌化学療法における Prednisolone 併用をめぐる、感染症発生の問題から発言させていただいた。

発言の機会を御与えいただいた柴田教授に感謝申し上げます。

特別発言

石山 俊次
日本大学第3外科

癌と細菌感染との関係には、拮抗と協和と両面が知られており、BUSH (1868), UHLEHUTH (1910) の接種療法の記載があり、1920年代までに COLEY や CREACH の菌体成分の応用、次いでソビエトでは biotherapy と

して近年まで続けられた。いずれも *Streptococcus*, *Serratia* などの抗腫瘍作用を臨床に応用しようとしたもので、1種の competitive interaction を示すものといえる。近年、抗腫瘍性抗生物質として、次第にその科学性が確立されてきている。

他方、悪性腫瘍は、感染の背景因子として、重要な役割をしており、その終末感染、日和見感染として注目されるようになり、予後にも特徴的な pattern がある。このシンポジウムで、その疫学的病因論的な事情を明らかにされたことは、意義が深い。さらに、病院感染の主要な部門として、積極的な、化学療法対策が望まれるところである。

ここでは、癌の治療中に併発した肝膿瘍、化膿性髄膜炎、脳膿瘍と、2, 3 のエンドトキシン・ショックの症例を提示して参考に供したい。

追加発言

癌化学療法時の感染誘発の原因について

螺 良 英 郎
徳島大学第三内科

癌疾患の末期には疾患自体による原因に加えて癌化学療法に伴ういわゆる2次の免疫不全によって、感染の誘発が問題となる。

その原因には宿主の免疫能の低下もあるが、主として顆粒球、組織球系の抑制(絶対数の減少と、個々の細胞の貧食、殺菌能の低下)が感染誘発の要因としてより重要である。したがって2次の免疫不全というより抵抗力低下 lowered resistance と称したほうがよい状態になる。医原的免疫抑制がマウスリンパ系組織に与える subpopulation の変動と、末梢好中球の殺菌に関する酵素(myeloperoxidase, NBT reductase)の面から解析して、癌化学療法時の末期感染には抗微生物化学療法に加えて、好中球の貧食、殺菌能の活性化因子による予防効果が大切と考える。なお、こういう抵抗力低下症候とも称すべき状態の簡易臨床診断法として purified PHA 皮内反応を推賞したい。

おわりに

司会 柴田 清人

斎藤、石山両教授の特別発言でこのシンポジウムのしめくりはついたように思われるが、一言最後に申し述べる。悪性腫瘍時の感染症の発生には宿主側の要因が大きな比重を占めていることが明らかになり、その対策は予防が治療とともに重要なことである。悪性腫瘍に伴う

感染症の発生機序を充分に調査し、とくに多発すると考えられる呼吸器系にあっては分泌物増加による気道の閉塞、尿路系では尿路閉塞の除去などに細心の注意を払うとともに、このような患者の感染発来予想部位に重点において細菌学的検索を綿密に反覆実施して、早期に感染を発見し、治療手段を考えることが重要である。

いっぽう、必要以上に医原的な免疫抑制的な抗癌的治療因子の継続は中止または軽減しなければならない。それとともに感染予防である限りは患者の環境の消毒、滅菌管理、検査治療器具、器材の無菌、汚物の処理、病室における患者の無菌隔離なども望ましいことである。抗生剤の予防的投与は菌交代現象などの心配もあり慎重に行なわれるべきものとする。

Opportunistic pathogen, なかんずく緑膿菌、肺炎桿菌などを予想しての短期間の予防的化学療法は合理的であるが長期間の慢然とした化学療法はのぞましくない。

治療上の問題となることは悪性腫瘍に対する治療法を常に考えて免疫能抑制の少ない薬剤、たとえば OK-432, 次いで 5-FU 系統のような制癌剤などの適量の投与が最も重要なことである。

制癌剤、ステロイドなどは感染誘発の原因にはなるが量的な問題もあり、坂部博士のお話にもあったように、種類によっては抗体産生にあまり障害にならないものもあるので、感染発症とともに全面的に中止することは原疾患の悪化にもつながり、この点には検討を要する多くの問題が残るものである。

最後に感染と診断しても余り強力な抗生剤の投与にたより過ぎてはならない。宿主の一般状態の改善のための輸血、補液、 γ -globulin の投与など一連の対策が化学療法とともに重要な処置である。その他、緑膿菌、肺炎桿菌などの感染にあたっては能動的、受動的な免疫による療法、LPS, CPS などの特殊な抗原による免疫療法が今後確立されなければならない。

要するに、悪性腫瘍に対する治療の進歩とともにこれらの患者の延命に伴って、特殊な形の感染症の進展、増加は単なる化学療法だけで処理できないところの宿主に直結した多くの問題を含んでいて、これらは今後、順次に明確にされる問題である。

3. 腎不全時の化学療法

司会の言葉

(司会) 上 田 泰

東京慈恵会医科大学第三内科

(司会) 石 神 襄 次

神戸大学泌尿器科

腎不全状態では宿主側の感染防御機構の異常などによって感染は著しく増大し、さらに透析療法(腹膜透析, 血液透析), 腎移植などの普及は腎不全患者に感染の機会、とくに細菌感染をいっそう高める結果となっている。しかも、ひとたび感染を惹起すると病状は急激に悪化して、これが直接死因につながることも少なくない。また、この際の化学療法は著しく困難となり、薬剤の選択、使用量、さらには使用期間などについても格別な配慮が要求される。

「腎不全時の化学療法」を司会するにあたり、まず「わが国の腎不全患者の感染症合併の現況」をアンケート調査から紹介する。次いで、急性腎不全、慢性腎不全ならびに腎移植患者について一般細菌感染症が併発した際の化学療法の問題の諸点を、熊沢(九大泌尿器科)、斎藤(慈恵医大第三内科)、深谷、谷(東大医科研内科)の諸氏がそれぞれの立場から具体的な症例をもとに報告、さらに名出(名古屋保健衛生大泌尿器科)、山作(新潟大第二内科)の両氏が泌尿器科、内科の領野から追加発言する。

本シンポジウムは「特殊病態下の化学療法シリーズ」の一環であるが、著増している宿主因子の大きい感染症の治療対策の1つとして、腎不全時の化学療法が現時点で如何になされるべきかについて多くの示唆がえられるものと思う。

(1) わが国の腎不全患者の感染症合併の現況

上 田 泰

東京慈恵会医科大学第三内科

腎不全状態では皮膚-粘膜関門の障害、炎症反応、喰菌能、抗体産生能の低下、治癒・修復機転の減退などが存在するうえに、低栄養、貧血、代謝性 acidosis に陥っていることが多く、これら諸因子の相互作用によって本症患者が易感染状態におかれていることは周知のところである。さらに透析療法(腹膜透析, 血液透析), 腎移植などの普及によって、腎不全患者に合併する感染症の様相は一段と変貌をとげてきている。このような特殊病態下では、ひとたび感染が惹起されると病状は急激に悪化

して、これが直接死因につながることも少なくない。また、この際の化学療法は著しく困難であり、薬剤の選択、使用量、使用期間などについて格別な配慮が要求される。

今回、演者は腎不全患者に適正化学療法を実施するうえでの参考に供する目的で、全国の13施設からのアンケート成績をもとに、わが国における腎不全患者の感染症合併の現況について調査を行なった。

アンケート調査によりえられた対象は急性腎不全196例、慢性腎不全1,174例である。

これら腎不全患者における感染症の合併頻度を各施設別にみると、急性腎不全では0~100% (平均38.3%)、慢性腎不全でも0~75% (平均19.2%)と施設によって感染症の合併頻度にかんがひのばらつきがみられた。この事実が各施設における感染予防対策の良否によるものか、あるいは感染に対する関心度によるものかは明らかではないが、実際にはかなり高率に感染が合併することが考えられる。

次いで感染症の合併頻度を治療法別に検討したところ、急性腎不全では非透析患者延べ57例中何らかの感染の合併した症例が30例(52.6%)と最も多く、以下、腹膜透析療法を受けているもの33例中13例(39.4%)、血液透析108例中32例(29.6%)の順であった。この傾向は慢性腎不全においても同様であり、非透析患者延べ163例(12施設)中38例(23.3%)に感染の合併を認めたのに対して、腹膜透析を受けているものでは522例中86例(16.5%)、血液透析1,179例では163例(13.8%)にその合併をみたに過ぎず、急性腎不全、慢性腎不全ともに適切な透析療法によって合併症としての感染が多発するとは限らないことがうかがわれた。

治療法と感染病巣との関係は、急性腎不全においては非透析例で尿路感染33.3%、結核以外の肺感染8.8%、腹膜透析例では腹膜炎15.2%、尿路感染12.1%、血液透析例では尿路感染7.4%、敗血症5.6%などが多く、いずれの場合においても尿路感染が多く経験されたほか、腹膜透析例での腹膜炎、血液透析例での敗血症など、治療法と感染病巣の間には密接な関連性が認められた。いっぽう、慢性腎不全の非透析例では尿路感染16.0%、肺感染3.1%、腹膜透析例では腹膜炎9.6%、尿路感染2.9%、血液透析例では肝炎7.2%、透析部位の皮膚・創傷感染3.1%などが多く、ことに血液透析例で肝炎の合併率が高いことは輸血回数の多いことから当然のことではあるが、今後、院内感染の立場からもよりいっそうの予防対策が望まれるところである。

腎不全患者における結核の罹患頻度は対照の非腎不全患者に比して高率であることはすでに明白な事実である

が、今回の調査でも急性腎不全で1.5%、慢性腎不全で1.2%に結核の合併を認めた。腎不全患者の場合には陳旧性結核といえども再燃の危険性が高いので、厳重なfollow upが必要であろう。

諸感染病巣からの検出病原微生物の種類およびその頻度は、急性腎不全では*E. coli*が32.2%と最も高率であり、以下、*Klebsiella-Enterobacter* 22.0%、*Pseudomonas* 15.3%、*Proteus* 群 6.8%とgram陰性桿菌が圧倒的に多く、gram陽性球菌では*Staphylococcus* (10.2%)が比較的多く検出された。慢性腎不全においても全く同様であり、*E. coli* 21.4%、*Klebsiella-Enterobacter* 17.5%、*Pseudomonas* 17.0%、*Proteus* 群 9.2%、*Staphylococcus* 9.2%の割合で検出されたが、急性腎不全にくらべると*Pseudomonas*、*Proteus* 群の検出率がより高まる傾向にあった。

なお、真菌が3.0~5.0%に検出されており、腎不全患者における感染症の診断にあたっては真菌感染のことも常に念頭におく必要がある。

以上、アンケートによってえられた集計成績は、gram陰性桿菌が主役を演じていること、尿路感染、肺感染、腹膜炎、敗血症、肝炎、結核などが多い点で、THATCHERあるいはMONTGOMERIEらの成績と極めて近似したものであったが、今回の成績は今後におけるわが国の基礎データとしても意義あるものと考えられる。

また、これらの成績は腎不全患者に合併した感染症の化学療法実施のうえで、多くの示唆を与えるものと考えられる。

アンケート調査に御協力戴いた下記諸施設に衷心から謝意を表します。

協 力 施 設

長 崎 大 学	腎不全センター
九 州 大 学	泌尿器科
岡 山 大 学	人工腎臓室
神 戸 大 学	泌尿器科
名古屋大学分院	内 科
岐 阜 大 学	泌尿器科
虎 の 門 病 院	循環器科
国立王子病院	内 科
北 里 大 学	腎センター
新 潟 大 学	第二内科
信 楽 園 病 院	腎センター
金 沢 大 学	透析センター

(順 不 同)

(2) 急性腎不全時の化学療法

熊 沢 淨 一

九州大学泌尿器科

急性腎不全時の化学療法について、臨床的実験的な検索を行なったので報告する。

1. 臨床的検索

九大泌尿器科、国立福岡中央病院、浜の町病院、宮崎県立宮崎病院、三信会原病院の5機関において最近経験した急性腎不全症例を臨床的に検索した。

5機関を合せて28例であったが、最も多かったのはKBrO₃服用によるものであり2例の死亡例を含め7例であった。全例ともに感染症は認めていないが1例を除き何らかの化学療法剤が透析中に投与されていた。

婦人科の手術後例が6例認められたが、その多くは大量の出血を来していた。1例を除き他は術創感染か尿路感染を認めており多くの化学療法剤が投与されており、死亡したのは1例だけであった。

出産後症例の2例にも多くの化学療法剤が投与されており、2例とも救命し得ている。外科的手術後症例の3例のうち2例は急性脾壊死と急性胆のう炎に対する手術後のものであり敗血症を来していた。起炎菌の検索は行なわれていなかったが、PC系、Cephalosporin系、CPなどが投与されたにもかかわらず、透析数回で死亡した。

急性腎不全に感染を合併すると予後は不良のことが多いと言われているが、このことを痛切に感じさせられた症例であった。

泌尿器科的術後症例は3例であり、すべて術創感染を来していた。全例救命しえておりPC系、Cephalosporin系、CPが使用されていた。

交通事故後のショック例が2例認められたが、その1例には多尿期に入った時点でGMも投与されていた。

尿路閉塞性の腎後性無尿例が2例と原因不明のものが3例認められたがすべて救命し得ていた。

以上を小括すると、28例の急性腎不全症例に化学療法剤が何も投与されなかったのは1例であり、他の27例には感染の有無に拘わらず何んらかの化学療法剤が使用されていた。延数にすると60例となったが、そのうち40例(66%)がPC系、Cephalosporin系薬剤であり、CPが10例(17%)であった。その他は少数例であったが多尿期に入った折にはGMも4例に使用されていた。作用機序および有効量と中毒量間の幅が広いことによりPC系、Cephalosporin系が、代謝の面から考えてCPが多く使用されたものと思われる。これは

極めて理論的な化学療法剤選択法と言いうるがこの傾向は今回の5機関だけのものでなく一般的なものと考えられる。

ここで注意すべきはPC系、Cephalosporin系にも稀ではあるが腎障害を来すことである。CERはある程度以上の血中濃度になると腎毒性を来す危険性があると言われており、CETの大量とアミノ配糖体抗生物質を併用すると腎障害を来すことがあるとも言われている。CBPC、CBPCなどは比較的大量に投与されているが腎不全例には大幅な減量を行なう必要があると報告されており、GMなどのアミノ配糖体との併用は、やはり避けるべきと言われている。

アミノ配糖体抗生物質に関してはその腎毒性はよく知られているが、アルギン酸ソーダーなど血漿増量剤と併用するとその毒性が増強することはすでに報告した。このような急性腎不全の発生病理などについて考察すると問題が複雑化するので今回は割愛する。

2. 実験的検索

上記のような化学療法剤の選択法が果して本当に妥当なものであるかを動物実験により検索した。

実験方法は雄性ラット(200~300g)を用いグリセロールを875mg/100gの割合で皮下注射し、急性腎不全を作製し、24時間後に化学療法剤を筋注射し一定時間後に脱血屠殺した。ただちにBUNを測定し、血清中の化学療法剤濃度の測定を行ない両腎の摘出を無菌的に行なった。摘出腎は皮質、髄質に分けpH7.2滅菌リン酸緩衝液を入れたガラスホモジナイザー内に投入し十分にホモジナイズし化学療法剤濃度の測定に用いた。化学療法剤濃度測定はカップ法を用い*B. subtilis* ATCC 6633株を検定菌として施行した。なお、標準曲線はpH7.2滅菌リン酸緩衝液を用い作製した。各化学療法剤毎に吸収試験を行ない値の調整を行なっている。

グリセロール注による腎不全作製60匹の屠殺時のBUNの平均は71.6mg/dl、対照40匹は19.4mg/dlであり、腎不全群の摘出腎の肉眼的所見は肥大したものの充血したものなど極めて特徴的な急性腎不全の所見を呈していた。BUN42mg/dlの例の光頭と電頭所見をみると、まず光頭では近位尿細管の上皮細胞は破壊され、一部は剥離されており遠位尿細管にはPAS陽性物質がつまっていた。電頭でも近位尿細管はブラッシュボーダーが壊れて細胞内小器官が遊出しており細胞は変性壊死の状態を示しておりミトコンドリアは膨化して石灰化も認められた。遠位尿細管は細胞は正常だが管腔内にPigment castがつまっており、これは光頭におけるPAS陽性物質に相当するものと思われる。

各化学療法剤毎に腎不全作製群3匹、対照群2匹を用

いておりその平均値で以下の検討を行なった。

CET 100 mg/kg と 20 mg/kg 投与したものの血中濃度は投与 30 分後に腎不全群が高い値を示していたが 4 時間後には 100 mg 群でも 15.3, 20 mg 群では 2.1 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示していた。腎皮質内濃度は 100 mg 群でも 18.5 \rightarrow 11.2 $\mu\text{g/g}$, 20 mg 群では 15.2 \rightarrow 2.9 $\mu\text{g/g}$ と低下しており、対照群は極めて低い値の推移を示していた。腎髄質内濃度も皮質と余り変りない推移を示していた。すなわち急性腎不全を作製したラットにおいては CET の腎内へのとり込みは少ないことが判明した。

CER についても同様の実験を行なったが、CET に比較すると投与 30 分後はもちろん 4 時間後も血中濃度、腎皮質内濃度、腎髄質内濃度ともに高い値を示していた。すなわち同じ Cephalosporin 系薬剤であっても急性腎不全を来した腎内へのとり込み方は決して同じでないことが判明した。

アミノ配糖体抗生物質については KM と GM について実験を行なった。

KM は 300 mg/kg と 20 mg/kg 投与の 2 群で検討したが、腎不全群で 300 mg/kg と大量に投与したものは 30 分後、4 時間後、24 時間後(830, 388, 60 $\mu\text{g/ml}$) と高い値を示しており 20 mg/kg 投与群でも 4 時間後で 85, 24 時間後で 9 $\mu\text{g/ml}$ と高くはないが測定可能な値を示していた。腎皮質内濃度はやはり 300 mg 群で 4 時間後で 367, 24 時間後で 82 $\mu\text{g/g}$ と高い値を示していたが対照群でも 220, 54 $\mu\text{g/g}$ とかなりの値を示しており本剤の腎集中性、蓄積性の傾向の強さを改めて認識させられた。なお、20 mg 群では 4 時間後 40, 24 時間後 9 $\mu\text{g/g}$, その対照群は 42, 6 $\mu\text{g/g}$ であった。腎髄質内は 300 mg 群では 4 時間後 570, 24 時間後 98 $\mu\text{g/ml}$, その対照群も 264, 89 $\mu\text{g/g}$, 20 mg 群では 4 時間後 59, 24 時間後 10 $\mu\text{g/g}$, その対照群は 26, 1 $\mu\text{g/g}$ であり、皮質と同じ傾向を示していた。

さきの Cephalosporin に比すと血中、腎皮質、腎髄質内濃度いずれもが長時間にわたり、かなりの高い値を示していた。

トリチウムラベルした KM を腎不全作製ラット 8 匹に 300 mg/kg 投与し 4 時間目後に屠殺して radioassay で測定したが、血中濃度、腎皮質内濃度、腎髄質内濃度すべて 700 mg/ml or g 前後の値であり、先述の bioassay に比べると高い値であった。Bioassay の不正確さを表わしているのか、radioassay では不活化されたものも測定しているのかなど問題は複雑であり今後の検討を要する。

GM についても KM と同様に実験を行なったが投与量は 10 mg/kg と 1 mg/kg の 2 群とした。両投与量群

ともに急性腎不全群は高い値を 4 時間後、24 時間後にも示していた。KM よりもその傾向は強いようであり、とくに 10 mg 群の腎皮質内濃度の推移をみると、30 分後 397 $\mu\text{g/g}$, 4 時間後 345 $\mu\text{g/g}$, 24 時間後 467 $\mu\text{g/g}$ と時間がたつにつれ蓄積傾向が強くなっているようであり充分留意しておく必要がある。

以上はラットによる動物実験の成績であるので、あくまでも参考資料であることは失念してはならない。しかし急性腎不全においては Cephalosporin 系薬剤もその動態には薬剤間に差があることと、アミノ配糖体抗生物質は急性腎不全症例には出来るだけその使用をさし控えるべきであることの傾向はうかがいえたと考えられる。

多くの老人の報告、今回の実験結果いずれも急性腎不全時の化学療法剤選択に際しては大きな参考資料になり得るものである。しかし実際に急性腎不全に重篤な感染症を合併した症例に対した折、どの化学療法剤をどの程度に投与すべきかはひじょうに困難な問題である。症例毎の bed-side check が絶対に必要になるが、それには血中濃度にしても簡便で迅速な測定方法が必要となる。最後にこのような測定方法が早急に開発されることを祈って報告を終る。

追 加 発 言

名 出 頼 男

名古屋保健衛生大学泌尿器科

急性腎不全と、慢性腎不全とを比較して考える時に、最も大きな違いの 1 つに、前者は reversible な (基本的に) 障害であり、後者は同じく irreversible な障害であるという事実がある。したがって、急性腎不全における化学療法を考えるに当って常に念頭に置くことの 1 つに、この障害腎が revert し、再生しようとする process を障げてはならないという条件があることになる。

障害腎再生に対する抗菌剤の影響を見るには、臨床例の観察は必ずしも充分な data を与えてくれるとは言えず、正常腎もしくはある条件を与えられた腎における薬剤の毒性から類推するか、実験的腎障害モデルを用いて、急性あるいは慢性毒性実験を行なって、腎回復の度を比較するやり方が必要となってくる。

いわゆる薬剤の腎毒性については、慈恵医大上田研究室を始めとし、いくつかの国内の研究が、また欧米の研究もあり、われわれもデキストラン障害腎 (滲透圧性腎症) モデルに、薬剤を投与し、血中 LDH-isozyme pattern から毒性を定量比較する試みを行なってきている。これについては後述する。腎再生モデルとしては、代表的なものとして片腎切除後の残腎代償性肥大が挙げられ、これについては、再生肝と同様な方法論を用いて多

くの実験成績がある。この場合、肥大の指標として腎の外見上の肥大(レントゲン学的観察による場合もある)、核酸含有量の変化(DNA, RNA, m-RNA等)、放射性的の標識化合物を用いた、DNA, RNA, 蛋白等 macromolecule の合成能の変化等が用いられる。また、肥大に伴う腎機能および腎血流量の変化を、肥大初期つまり急性期および後期つまり慢性期のそれぞれにおいて、計測して指標として用いることもできる。これら指標値の変化を対照群および薬剤投与群それぞれにおいて経時的に追跡することで、薬剤の影響を観察することができる。

次に、一定の細胞障害を腎に与えておき、それからの回復に対する薬剤の影響を見るやり方を考える場合、障害モデルとして、最も適当なものは、阻血腎と考えられる。阻血腎を用いる時は、anoxiaによる細胞表面の barrier の破壊から惹起される薬剤の易透過性増加と、細胞内に侵入した薬剤の毒性が、おそらく lysosome の activation を介して enhance される様態の2つの相をそれぞれに観察する方法が考えられる。むしろ、この2つの現象は1つの vicious circle を形成するもので観察法はかなり sofisticate したものが要求される。急性実験では分析的な方法論が可能であるが、慢性実験(機能回復の観察等)では総合的な見方で薬剤の影響を見て行くことになる。ただ慢性実験では微妙な差は個体差に覆われ易く有意のものとしてはとらえられない傾向が予想される。

急性実験では、従来組織学的観察を始め多くの指標が用いられてきているが、そのいずれが毒性を見るに最も良いものであるかは容易には決め難い。いくつかの指標の動きを併行してとらえ、それぞれのモデルに最も適したものを選ぶというのが理想的と考えられる。

われわれは、かつて、デキストラン腎症を基盤に、抗生物質を重ねて毒性発現を容易にさせるやり方で、種々の生化学的指標の動きを検討した結果、ラットにおいては、障害腎組織から血中に遊離する LDH の量を血清中 LDH-isozyme 係数としてとらえる試みを発表したことがある。当時は、LDH 係数の動きが、薬剤投与量と correlate して動く薬剤量の範囲があること、preliminary ではあるが、薬剤種によって係数の動く範囲に大きな差のあることを知り発表した。その後の実験で、GOT 値の動きが、最もよくこの動きに併行することと、組織学的に見た腎の壊死量と、LDH 係数の動きに良い相関の見られることが判明した。ただ、この場合の係数は個々のラットで all or none 的な動きを示す場合もあり、segmental な障害モデルが作製し得るようになって始めて決められると考えざるを得ない。ただ生化学的指標

の変動が、組織学的な所見と一致するのは、障害がかなり進行してからであり、早期に障害を知るには、生化学的指標のほうがより優れたものであると考えられる実験結果も得られている(これらについては共同研究者 福島により、一部学会報告され、近く原著として発表される予定である)。

以上述べたとおり、いくたの方法論が、抗菌剤を始め、各種薬剤の腎障害の促進、再生の阻害を知るために考え得るが、どの方法1つをとっても、いくたの技術的隘路が予想され、今後の研究課題として残されたものと言えよう。

(3) 慢性腎不全

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学第3内科

薬剤およびその代謝物の体外への排泄は、腎を介して行なわれる場合と、腎外性機序とに大別されるが、抗生剤も全くその例外ではなく、とくに腎は多くの薬剤の排泄経路として最も重要な役割を果していることは周知のところである。すなわち、大部分が腎から排泄される aminoglycoside 剤、polypeptide 剤、多くの tetracycline 剤などは腎機能の低下に伴ない、次第に血中濃度は長時間、高濃度を維持するようになり、creatinine clearance(Ccr)が10 ml/min. 以下ともなると、血中半減期は著明に延長するようになる。

そこで、薬剤の主要排泄臓器である腎に障害のみられる場合、とくに慢性腎不全患者に対する抗生剤療法について、以下、主として臨床兼薬理学的な立場から若干の検討を行なった。

細菌感染症に対する抗生剤療法の目的は副作用あるいは毒性の発現をみずに、すぐれた臨床成果を挙げることにある。しかしながら、腎不全患者では薬剤の血中における高濃度持続がみられるために、見かけ上は無作用領域が低くなっており、さらには各薬剤によって有効領域の幅に差があるために、たとえば aminoglycoside 剤のようにその幅の狭い薬剤を不注意に連用すると血中濃度は容易に毒性領域に達して、非可逆性の副作用(毒性)が発揮されるようになる。

腎不全患者に合併する細菌感染症には *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* などの gram 陰性桿菌が主役を演じているという現況を考え合わせると、使用頻度の高い penicillin 剤、cephalosporin 剤による代謝性脳症、血液障害(直接 COombs 試験陽性→溶血性貧血、血液凝固能異常など)、aminoglycoside 剤による第Ⅷ脳神経障害、神経・筋遮断などが副作用として臨床上

とくに問題となってくる。

腎不全患者に対する抗生剤療法には、(1) 初回に full loading dose を与えたのち、薬剤の血中半減期ごとに初回量の 1/3~1/2 量を使用する方法、(2) 初回使用と同量を血中半減期の 2~3 倍の間隔で使用する方法などが比較的良好に用いられている。とくに有効領域の幅が狭く、血中濃度が毒性領域に達しやすい kanamycin, gentamicin については薬動学的検討が数多くなされておらず、腎機能、血清 creatinine 値をもとにした血中半減期の算出法が考案されている。

いっぽう、DETTLI らは薬剤の血中からの消失速度定数 (K) と腎機能 (Ccr) との間には直線関係が認められるという事実にもとづいて、(3) 使用間隔は腎機能正常者と同じであるが、使用量を減じて種々の腎機能障害患者に望むだけの血中濃度がえられる方法を見出し、本法の臨床面での応用を推奨している。われわれも彼等の理論に従い、gentamicin の血中からの消失速度定数を縦軸に、腎機能を横軸にとり、それぞれの値を plot して回帰式を求めたところ、 $K=0.00889+0.00318 \cdot Cr$ ($r=0.992$) の 1 次式をえた。また、同様に cephalothin ($K=0.0947+0.0729 \cdot Ccr$), cephaloridine ($K=0.0571+0.00545 \cdot Ccr$), cefazolin ($K=0.0290+0.00471 \cdot Ccr$) についても、両者間に直線関係のあることが認められた。これらの式から腎機能の程度に応じた初回量および維持量が求められる。

以上、主として用いられている抗生剤の使用法にはそれぞれ一長一短があるが、penicillin 剤、cephalosporin 剤のように有効領域の幅が広い薬剤を使用する場合には (1) あるいは (2) による方法が簡便でよいと思われる。しかし、aminoglycoside 剤使用の場合には、やや複雑ではあっても (3) の方法が有効かつ安全であり、今後広く試みられてよい方法と考える。

腎不全患者に対する抗生剤療法で次に問題となるのは透析を行なっている際の薬剤の膜透過性についてである。血液透析時の膜透過性にかんしては多くの報告があるので、今回は腹膜透過性について 2・3 の検討を試みた。

まず、腹膜透析患者の非透析時および透析時における諸抗生剤の血中半減期を測定したところ、carbenicillin の腹膜透析時の血中半減期は 7.4 時間で、非透析時の 17.0 時間の 1/2 以下に短縮し、本剤は腹膜透過性の極めてよいことが判った。さらに、cephaloridine, kanamycin も非透析時の血中半減期がそれぞれ 18.5 時間、78.3 時間であったのに対して、腹膜透析によって 9.6 時間、32.8 時間に短縮した。いっぽう、tetracycline (非透析時 72.6 時間→腹膜透析時 51.3 時間)、doxycy-

cline (63.3→61.2 時間)、chloramphenicol (6.2→6.0 時間) の血中半減期は腹膜透析によってあまり短縮されず、これら薬剤の腹膜からの透過性のよくない結果をえた。

しかし、抗生剤の腹膜透過性は透析の条件によっても異なり、ampicillin, carbenicillin では高張性透析液を使用することによって等張液使用時より、ともに約 2 倍の高濃度で透析液内に回収された。このことは薬剤の腹膜透過性規制因子の複雑性の一端を示すものといえよう。

われわれの検討成績から抗生剤の腹膜透過性に限らず、血液透析の場合も含めて膜透過性の良否によって各抗生剤を分類すると、よい抗生剤としては広域合成 penicillin 剤、cephalosporin 剤、aminoglycoside 剤など、悪い薬剤は penicillin G, 耐性ブドウ球菌用 penicillin 剤、tetracycline 剤、chloramphenicol, macrolide 剤などとなる。したがって、透析患者に膜透過性のよい抗生剤を使用する際には透析液中に追加使用 (広域合成 penicillin 剤、cephalosporin 剤など) したり、透析後に使用 (aminoglycoside 剤) するなど、薬剤の特性に応じた調整法をとる必要性が生じてくる。

以上、慢性腎不全患者に対する抗生剤療法について、主として penicillin 剤、cephalosporin 剤および aminoglycoside 剤の体内動態の面から検討した成績を報告したが、これらをまとめると、以下ようになる。

1. 薬剤の選択

腎排泄態度からみた抗生剤の分類に従って、腎不全患者に重大な副作用を招来する危険性が少なく、かつ腎外性排泄の主な薬剤 (主として macrolide 剤) あるいは腎排泄のほか他臓器からも比較的速やかに排泄される薬剤 (penicillin 剤、cephalosporin 剤など) を第 1 選択剤とする。

有効領域の幅が狭く、大部分が未変化のまま腎から排泄される aminoglycoside 剤は、原則的には本剤の使用によってだけ救命しようと判断される場合に限って選択されるべきである。

2. 薬剤の使用法

1) Aminoglycoside 剤、penicillin 剤、cephalosporin 剤などは腎障害の程度 (creatinine clearance, 血清 creatinine 値などを指標) に応じて使用量を減じたり、あるいは使用間隔を延長して使用する。

Macrolide 剤は高度腎障害患者にも、ほぼ常用量の使用が可能である。

2) 透析患者に膜透過性のよい penicillin 剤、cephalosporin 剤を使用する際には、透析中に追加調整の必要がある。また、aminoglycoside 剤は透析後に使用するとうよい。

追加発言

山作房之輔
新潟大学第2内科

腎機能障害時には腎機能に応じて抗生剤の使用量を調節しなければならないが、腎機能正常者と等しい使用間隔で、腎機能に応じて1回量を減量する投与法を dibekacin について検討した。

腎機能正常例、障害例を合わせて 32 例に dibekacin 100 mg を 1 回筋注し、血中濃度を測定し、血中濃度半減期 ($T/2$) を求め $K = \frac{\ln 2}{T/2}$ の公式により各例における dibekacin の消失速度定数 (K) を計算した。 K を縦軸、クレアチニンクリアランス (Ccr) を横軸にとったグラフに各例の値をプロットすると K と Ccr の間には直線的関係が認められ、直線回帰すると $K = 0.004 + 0.0043 \text{ Ccr}$ という 1 次式が得られ、この式により計算図表を作製した。

腎機能正常例に対して用いようとする dibekacin の維持量を D 、腎機能障害例に用うべき維持量を \hat{D} 、腎機能正常例、障害例の dibekacin の消失速度定数をそれぞれ K_N 、 \hat{K} とすると、DETTLI らの理論により

$$\hat{D} = D \cdot \frac{\hat{K}}{K_N}$$

の方程式により維持量を計算できる。いっぽう、この維持量を最初から用いた場合に、腎機能障害が強いものほど血中濃度半減期が延長し、血中濃度が steady state level に到達するまでに長時間を要するので、 t 時間間隔で反復使用する際に最初から血中濃度を steady state level にするために用うべき初回量 \hat{D}^* は

$$\hat{D}^* = \hat{D} \cdot \frac{1}{1 - e^{-\hat{K}t}}$$

となる。

腎機能正常例の Ccr を 100 ml/min. とし、腎機能障害例の Ccr を測定してあれば上記の 1 次式、または計算図表により K_N および \hat{K} を求め得るので上記の方程式に代入し、 \hat{D} および \hat{D}^* を計算し得る。

たとえば体重 60 kg, Ccr 30 ml/min. の腎機能障害患者に対して、腎機能正常者に 1 mg/kg の dibekacin を 8 時間ごとに用いた際と同じ血中濃度を得るためには

$K_N = 0.43$, $\hat{K} = 0.13$, $D = 60 \text{ mg}$ であるから \hat{D} は 18 mg となり、 $t = 8$ であるから $\hat{D}^* = 27.8 \text{ mg}$ となる。したがって 28 mg を最初に用い、以後 8 時間ごとに 18 mg を用いればよい。

本法は腎機能障害時に血中濃度半減期が著明に延長する抗生剤、および、腎機能の変化が著しい急性腎不全

の際の感染症に適した調節法と考えられる。

(4) 腎移植患者

深谷一太・谷 莊吉
東京大学医科学研究所内科

腎移植は治療手段としてひろく行なわれているが、そのさい臓器移植免疫反応を抑制するために用いられる薬剤が同時に感染免疫をも抑制するために感染症を惹起しやすくなることが知られている。しかも病院内環境にあって起炎菌としてはグラム陰性桿菌をはじめとし、真菌類・ウイルス・原虫類によるものが大部分を占め、治療上大きな問題を提起している。さらに移植という手術的侵襲による局所の易感染性も加担している。また移植腎の機能は正常以下のことが多く、この点からも使用する化学療法剤の選択にさいして配慮を要する。

谷は第 47 回日本伝染病学会総会シンポジウムのさい、わが国各研究機関にアンケートを送り移植後感染症の実態を調査した成績を報告し、緑膿菌、克雷ブシエラ、大腸菌などを起炎菌とする感染症の発現することが多いこと、皮膚感染症では全例生存し、尿路感染症でも生存例が多いが、敗血症は全例死亡し、肺炎の予後も不良であることを述べた。また治療に用いられた化学療法剤では ABPC, CER が汎用され、次いで CET, CP などの順であり、これらは予後とあまり関連はみられないようであったとしている。

今回は医科学研究所付属病院人工臓器移植科において施行された腎移植患者 21 例を中心として感染症の発症とそのさいの化学療法について調査検討したのでその成績を報告する。

総数 21 例中死亡が 6 例ありすべて感染症死であった。生存 15 例中 9 例には 12 回の何らかの感染症がみられた。あとの 6 例では観察期間中に感染症をみとめなかった。これら感染症の内訳分類では尿路感染が 7 例に 8 回みられ、他は例数と回数が同一であるが創感染 2, 肺感染 3, 敗血症 4 であった。肺感染 3 例中 2 例死亡、敗血症は全例死亡しており、アンケートの成績と同様の傾向を示した。

移植直後からの予防的抗生物質投与としては多くの例で CET 1 日 1 回 2 g 点滴混注が約 1 週間投与され、また抗生物質をほとんど用いなかったが極短期だけ使用した症例もみられた。これらについて 1 カ月以内に感染症の発現をみたか否かについて調べると、むしろ CET 1 週間投与群のほうに発症例がやや多い傾向を示した。

免疫抑制剤として用いられる頻度のもっとも高い Azathiopurine と Prednisolone の使用量と感染症発現

の関連を検討したが、長期生存例ではそれだけ大量に投与されていた。各症例における投与はだいたい類似した方式の下に行なわれているため投与量は生存期間と比例するが感染症発現との相関は見出しえなかった。外に少数例に抗リンパ球グロブリン、cyclophosphamideなどが用いられたが、これにもとくに関連はなかった。

感染症発症後にこれら免疫抑制剤の投与量は一般に減量されることが多かったが、不変のものもみられた。しかし中止例はなかった。感染症発症と拒絶反応との臨床上の鑑別診断が困難な場合には、後者を考えての増量が一時的に行なわれたものもみられた。とくに全身的重篤症状時にそうであるため死亡例において増量が行なわれたものがあつた。

感染症発症時の諸検査所見をみると、白血球数には一定の傾向がみられなかった。血中尿素窒素・クレアチニン値はほとんど全例異常値を示し、とくに敗血症・肺炎例では著しく高値を示したものもあつた。リンパ球数の測定された例は必ずしも多くないが、測定例ではいずれも減少を示し、著しく少数の例もみられた。薬剤の影響下にあり当然の成績であるが、免疫能低下の存在を物語るデータと考えられる。臨床症状として発熱は全身感染症では全例にみられ、一般の症例と大差をみなかった。

感染症が直接死亡原因となつた6例について検討したところでは、起炎菌は緑膿菌2例、黄色ブドウ球菌1例、腸球菌1例、不明2例で、剖検によると重複感染が多く、各種真菌・サイトメガロウイルスをみとめ、1例には *Pneumocystis carinii* をみとめた。治療に用いられた抗生物質は ABPC・MPIPC 合剤、SBPC、CBPC、CET、NA であつた。剖検所見で抗生物質による副作用を示唆する臓器障害をみとめなかった。

尿路感染症8例では起炎菌はすべてグラム陰性桿菌であり、分類でエンテロバクター2、緑膿菌3、大腸菌2、セラチア1となつた。何らかの抗生物質投与により菌数の減少ないし菌交代または菌消失がえられ、いちおうよく反応した。いずれも感受性検査の成績からみると、薬剤の変更の行なわれたものもふくめて全例において適合化学療法が施行されたと考えられた。すなわち尿路感染症においては適合抗生物質投与により、ときに遷延例がみられるが全例治癒に至り、敗血症における治療成績が振わないのと対照的であつた。

これらの患者における化学療法のさい、血中尿素窒素およびクレアチニン値を指標として前後の変動を比較したところ、死亡例では全例上昇したのに対し、治癒例では全例好転した。死亡例における数値の悪化は抗生物質の影響というより、原疾患のためと考えられた。抗生物質投与のさいはほとんど常用量が用いられた。殺菌的作

用が強く、副作用の少いβラクタム系抗生物質が専ら選択されていることも当を得たものと思われた。腎障害のあるとき第8脳神経障害を発現しやすいアミノ糖抗生物質やポリペプチッド系抗生物質とか、蛋白合成阻害作用により免疫能抑制作用を有することが知られており、さらに azathiopurine などの作用を増強するおそれのある CP、TC 系抗生物質があまり用いられていないことも理に適うことと考える。

ま と め

医科研病院における腎移植21例を中心として、移植患者の感染症の実態を調査した。起炎菌としてはグラム陰性桿菌が主体を占め、敗血症は4例全例死亡したが尿路感染では全例をいちおう治癒させることができ腎機能の好転をみ、免疫抑制剤投与下でありながら、β-ラクタム系抗生物質の使用により、投与量をあまり顧慮することなく治療を継続でき、効果をうることができた。また拒絶反応との鑑別をふくめて感染症発症の早期認識が重要であり、治療開始のおくれは、特殊病態下起炎菌の速やかな増殖を来して難治の主因となると考えられる。この点の克服が敗血症の治療成績の向上につながるものとなるであろう。

追 加

緒方弘文・堀田 寛
長崎大学第二内科

腎不全患者に併発する感染症の治療剤として比較的使用される CBPC、CET について、腎機能別、投与量別に血中濃度を測定するとともに実験家兎急性腎不全における臓器内濃度も測定し、これらを参考として腎機能障害患者の抗生剤の投与方法について若干の考察を試みた。測定法は薄層カップ法で、検定菌は CBPC は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490、CET は *Sarcina lutea* PCI 1060 を用い、抗生剤、検体の稀釈には生理的食塩水を用いた。

CBPC 5g を、腎機能正常例と腎機能障害例および透析例に1時間点滴静注し、その後の血中濃度の推移をみた。点滴終了時の濃度は全例ほぼ同程度で、平均 480 μg/ml であつたが、時間の経過とともに、正常者では急速に血中濃度が低下し6時間でほぼ消失したのに比べ、軽、中等度の腎障害例では24時間前後に血中からの消失をみた。また高度障害および透析例では、24時間以後でも高濃度を維持し、とくに透析例では長時間血中に留つた。透析による影響をみると、その除去率は6時間透析によって90%前後であつた。CET 5g および3g 投与においても同様の傾向が認められたが、軽、中等度腎障害例に対する3g 投与では、血中からの消失は

12 時間前後であった。

このようなことは、腎機能障害患者において一定の血中濃度を維持するためには、投与量だけでなく、投与期間、投与間隔も問題となり、軽、中等度腎障害例では、その血中濃度の推移から考えて正常者と同様に大量投与の必要性もあるが、高度障害、透析例では、投与量の減少とともに投与間隔も考慮する必要があると考えられた。そこでわれわれは、透析例では透析中の感染という面も考慮して、透析開始 1~2 時間前に比較的大量（たとえば CBPC 3g）投与を行ない、透析終了時に 1/2 量を追加する方法を提案した。

次に臓器内濃度については、HAWILTON らの方法から作成した急性腎不全家兎（BUN 124~150 mg/dl, Creatinine 8~12 mg/dl）において、CBPC 500 mg 1 回静注後の各臓器内濃度を、健常家兎の胆汁を除く各臓器

内濃度が認められなくなった 6 時間目から測定した。腎不全家兎においては、6 時間目では血液、胆汁、腎、肺、肝の順に高濃度に認められ、この順位は健常家兎の臓器内分布とは大きく異なっていた。12 時間後からは胆汁内濃度が最も高くなり、48 時間目には胆汁、血液、腎だけに本剤を活性値として見出した。健常家兎でも胆汁内濃度は遅れて上昇する傾向にあり、静注 6 時間目に血液、腎、肺、肝から CBPC が消失したときでもなお認められた。しかしそのピーク値を比較すると、腎不全家兎のほうが健常家兎よりはるかに高く、腎障害家兎においては、腎そのものの濃度は低いのに、血液、肺、肝、胆汁では高濃度を維持した。このような実験腎不全家兎における臓器内濃度の推移は、腎機能障害時の感染症治療に際して、参考になる成績と思われた。

お断わり

シンポジウム：特殊病態下の化学療法シリーズのうち

4. 周産期の化学療法

は、本号に掲載できなかったことを、お詫び致します。