

第 25 回 日本化学療法学会総会

期 日 昭和 52 年 6 月 9 日～11 日
 会 場 岐阜市民会館 (岐阜市)
 会 長 西浦常雄 (岐阜大学教授)

〔招 請 講 演〕

THE VALUE OF ANTIBIOTIC
 LEVELS IN TISSUE AND
 URINE IN THE TREATMENT
 OF URINARY TRACT
 INFECTIONS

PETER NAUMANN

Direktor des Instituts für medizinische
 Mikrobiologie und Virologie der
 Universität Düsseldorf

From the time of PAUL EHRlich antibacterial chemotherapy [has been defined as a monocausal treatment employing substances whose direct and selective point of attack is the pathogenic cell. The antibacterial activity of the antibiotic (expressed as MIC) and the "antibiotic level *in vivo*" (as a resultant of the pharmacokinetic properties) are the decisive parameters of its effectiveness. Thanks to them, chemotherapy becomes a "concentration-event at the site of action". It makes it necessary to realize that antibiotic concentration at the site where the infection resides, which ensures an antibacterial effect against the causative organisms. This demand for an "effective level at the site of action" applies in principle also to the chemotherapy of infections of the urinary tract. Depending on the location of the infection, two fundamentally different possibilities of treatment emerge: In acute infections of the lower urinary tract in which the lumen alone is involved, those substances will be sufficient in many cases which are present in an antibacterial effective concentration only in the urine without adequate blood and tissue levels (*e. g.*, nitrofurantoin, nalidixic or oxolinic acid). Their indication continues to be prophylaxis of ascending infections after retrograde instrumentation, since they prevent bacterial contamination of the urine or will at least render such contamination difficult.

Infections of the upper urinary tract with location in the renal parenchyma and in deeper tissue layers, on the other hand, are a definite indication for the use of antibiotics with antibacterial effective concentrations primarily in the blood and hence also in the infected tissue. The chemotherapeutic demand for antibacterial effective levels at the site of the required action is only fulfilled when these antibiotics are used. As a matter of fact, these two different forms of treatment are not diametrically opposed to each other, since almost all antibiotics which are effective also in the tissue and intercellular space *via* high blood levels, are at the same time eliminated *via* the kidneys in an active antibacterial form. Therefore parenchymal action and lumen effectiveness in the urine are combined for most of the antibiotics. This leaves only nitrofurantoin, nalidixic and oxolinic acid, as well as the orally applicable ester forms of carbenicillin, as pure lumen drugs, the effect of which is limited to decontamination of the urine.

〔教 育 講 演〕

化学療法と臨床薬理学

砂原茂一

国療東京病院

化学療法の場合は試験管内抗菌力検査 (ならびに動物試験) のデータをそのまま臨床の場面に横すべりさせれば事足りると考えているひとが多く, そのため臨床薬理学的思考, 臨床薬理学的研究がともすれば軽視されがちである。しかし臨床薬理学のもっとも重要な方法論の 1 つである臨床対照試験が British Medical Research Council によってはじめて確立されたのはまぎれもない感染症である肺結核の化学療法についてであったことを忘れてはならない。

薬物療法は物質としての薬剤が一定の投与方法に媒介されて生物学的, 病理学的, 心理学的, 社会的存在としてのヒトに出会うところに成立する。したがって物質性と生物活性 (薬学的, 基礎医学的情報) だけでは薬の候

補者であることを示唆するに止まる。臨床の有効性（ほかならぬヒトにおける有用性と安全性）が確かめられ、さらにパラツキとしての個体に対する適用の条件が明らかにされてはじめて薬としての市民権が許される。つまり臨床薬理学の手續が不可欠なのである。

種差を克服するためには人間薬理学すなわちヒトにおける Pharmacokinetics, Pharmacodynamics の研究を必要とするし、自然治療、個体のパラツキ、患者と医師の主観性など評価にさいしてのバイアスを排除するためには実験計画法にもとづいた臨床試験を欠くことができないし、治療の最終目標である個別化のためには層別化した上での臨床試験と人体薬理学の双方が不可欠である。

まず私達はいろいろの薬剤の生体利用性を調べたがその中には Chloramphenicol, Erythromycin などがふくまれており、同じ抗生物質であっても市販製品間の治療非等価性を強く示唆している。

私達の人体薬理学的研究は抗結核剤に限定されているが INH については迅速、中間、遅延の3代謝型を分ち、その遺伝法則を明らかにし、臨床効果および副作用との結びつきを検討した。この場合、とくに INH 代謝型と臨床効果とのかかわりあい、INH 1週1回服用というような極端な条件の下でなければあらわにならないことは教訓的である。rifampicin については glucuron 酸抱合に着目し、また連続投与の場合酵素誘導による血中濃度低下を観察した。相互作用については PAS による INH 濃度の上昇、PAS による rifampicin 濃度の低下を認めた。INH と diphenylhydantoin の相互作用は化学療法剤と他の種類の薬剤との併用に慎重でなくてはならないことを数える。

臨床試験は新薬申請用の資料作成のために企業の要請に答えて行われるだけのものであってはならない。私達は1957年わが国に臨床試験を導入して以来今日まで20年、毎年1~3の試験を実施して合計36におよんでいるが、そのうち新薬申請のための頼まれ仕事は8のみであって、大多数はすでに市販され日常の臨床に用いられている薬剤について、より有効、より安全、より経済的な使い方を求めて、いいかえると科学的な治療学の樹立を目ざして行われたものである。INH を例にとると普通量と大量、1日3回分服と1回服用、毎日法と週2回法、長期療法と短期療法、そして各種誘導体間の比較などが無作意に分割された2群間で行われた。患者の年齢、病状、代謝型などの諸条件による層別を行うことによって治療の個別化のためのよりどころを探求したことはいうまでもない。このようにして結核の化学療法は比較的堅固な臨床薬理学的構築をもつに至ったのである。

治療学の正しい進歩、したがって人類の幸福は

1. 奔放な直観、想像力と創造性（基礎研究と臨床経験）
2. 冷厳、綿密な批判（臨床試験）

の均衡を前提としてはじめて期待される。たとえば現代のがん化学療法の如きは1に比し2の比重がいくらか軽きに過ぎるのではないであろうか。また今日までに国、企業、医師が共同被告となった薬害裁判は9件に上るがそのうち5までが化学療法にかかわることを考えただけでも化学療法研究者が臨床薬理学を無視することは到底許されないであろう。

化学療法は前臨床の情報が比較的臨床に役立ちやすい分野ではあるが人間のかけがえなさを考えれば小異をすてて大同につくとうそぶくことは許されない。臨床薬理学的接近を怠ってはならないのである。

なお臨床（対照）試験と二重盲検とを単純に同一視することは誤りであって役者は前者の一部であり、特に評価の主観性を排除するための工夫を伴ったものである。化学療法の場合は臨床効果の評価のためには二重盲検を定則として必要とせず、副作用評価にさいして時として必要となるにすぎない。

〔特別講演 I〕

化学療法剤の聴器毒性

秋吉正豊

東京医科歯科大学難治疾患研究所
機能病理学部門

感染症の治療に用いられている化学療法剤は EHR-LICH による Salvarsan の発見に始まり、その後 Pronto-sil, Sulphonamide の時代を経て、現在の抗生物質の時代にいたっている。現在感染症に広く用いられている抗生物質には、Penicillin 系、Cephalosporin 系、Aminoglycoside 系、Peptide 系、Chloramphenicol 系、Tetracycline 系、Macrolide 系、Lincomycin 系、Rifamycin 系、Polyene macrolide 系、抗真菌性などの抗生物質がある。これらの抗生物質のうちで、アミノ配糖体とペプチドまたはポリペプチドの化学構造をもつ抗生物質は副作用として聴器毒性 Ototoxicity (HAWKINS) を持っていることが明らかにされている。その他の抗生物質には聴器毒化はないか、あるいはあっても筋肉内注射や経口投与の場合には臨床的にはほとんど問題にされるにいたっていない。そこで今回はアミノ配糖体とペプチドの2種類の抗生物質の聴器毒性を取りあげ、これらの抗生物質のうちで研究の進んでいるアミノ配糖体抗生物質による聴器障害の病理を中心にして、これら抗生物質による

聴器障害の特徴とそのような特徴的障害の病理発生、ならびにこれら聴器障害の予防について述べ、若干の考察を加えてみたい。

I アミノ配糖体抗生物質の聴覚毒性

アミノ配糖体抗生物質のうちで最初に開発された Streptomycin (SM) を筋肉内に投与された患者に認められためまい、耳鳴、難聴の臨床症状は、程度の差はあっても、その後に関与されたアミノ配糖体抗生物質とペプチド抗生物質に共通した聴器毒性によることが、その後の研究によって明らかにされてきている。われわれの行なってきた、抗生物質を筋注したモルモットの内耳の病理組織学的検索と Nitro BT の超生体還元反応によれば、SM および Dihydrostreptomycin (DHSM), Neomycin (NM), Kanamycin (KM) 以外の、最近開発された Gentamicin (GM), Sisomicin (SISO), Tobramycin (TOB), Aminodeoxykanamycin (AKM), Aminosidine (AMD) なども程度の差はあっても、聴覚系と平衡感覚系とに毒性をもっていることが明らかにされている。アミノ配糖体抗生物質やペプチド抗生物質は聴覚系と平衡感覚系とに対する毒性をもつ可能性が大きいのであるが、抗生物質の聴器毒性に関しては、米国の F. D. A. が SM よりも聴覚系に対してより強い障害を起こしうる DHSM の使用許可をとり消した経過が示すように、聴覚系に対する毒性を前庭系に対する毒性よりも重視する傾向が強い。これは、聴覚系障害は不可逆的で、しばしば日常会話に大きな障害を起こすことがあるのに、前庭系障害は中枢側の代償によって投与中止によって軽快することが多いためと思われる。

a) アミノ配糖体抗生物質の1次的侵襲部位。GLORIC (1951) がすでに指摘したように、SM によって、平衡感覚系と聴覚系の末梢の有毛細胞が1次的に障害されることは、SM と DHSM とをそれぞれ投与したネコにおいて (MCGEE, OLSZEWSKI 1962), 証明されている。同様な所見は KM と NM とをそれぞれ投与したサルでも認められている (STEBBINS *et al.* 1969)。また、TANIGUCHI *et al.* (1976) の聴覚系末梢から、伝導経路、聴覚中枢で測定した電気生理学的検索では、KM を投与したモルモットでは、末梢の有毛細胞の電気的応答 (CM) の消失が最初に起こり、次いで求心性神経の活動電位 (AP) や中枢側の電気的応答が消失することが明らかにされている。しかしながらわれわれの検索では、KM を硬膜下腔内に直接注入すると蝸牛神経と末梢に1次的障害が認められる。したがって、筋注の場合には末梢部に1次的障害が起こるが、硬膜下腔内注入の場合には蝸牛神経と恐らく前庭神経にも1次的障害の起こる可能性が考えられる。

b) アミノ配糖体抗生物質によるヒトの聴力障害とその進展様式。ヒトでの聴力検査は一般に最高 8 KHz または 10 KHz から最低 125 Hz の範囲で行なわれていて、筋注の場合には聴力障害はほとんど常に最高の検査周波数から始まり、次第に低い周波数へ拡大することが、SM, DHSM, NM, KM などの投与を受けた症例で認められている。一方、KM を投与されたヒトの剖検時の内耳の検索では、聴覚系末梢のラセン器の外有毛細胞の障害が高音感受部位の1回転から起こっていることが認められている (BENITZET *et al.* 1962)。

c) アミノ配糖体抗生物質によるモルモットの聴覚障害とその進展様式。われわれの行なった KM 200 mg/kg と 400 mg/kg をそれぞれ4週間筋注した結果では、モルモットの聴器はラットよりも2倍以上の薬剤感受性を示したので、聴器毒性の実験動物にはモルモットのほうがよい。今回は 350 g 前後の Hartley 系モルモット (299 匹) に、14 種類のアミノ配糖体抗生物質 (SM, NM, KM, AKM, 3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB), Vistamycin (VSM), BB-K 8, GM, SISO, TOB, AMD, KW-1062, Butirosin, AZ-100) の 50, 100, 200, 400, 600 mg/kg をそれぞれ4週間筋注した。聴覚障害の検査はわれわれの開発した、200 Hz から 20 KHz までの範囲における周波数別耳介反射試験により、耳介反射の域値上昇と消失をきたした周波数とその拡がりを毎週測定した。また実験終了後に動物の血管系より生体内灌流固定を行ない、内耳の水平断面セロイジン連続切片を作り、筋注の場合に、抗生物質の障害を最も受け易く、さらに障害の規則正しい拡大を示すラセン器の外有毛細胞の消失を観察した。まず周波数別耳介反射試験では、抗生物質の筋注開始以前では 200 Hz と 20 KHz とで1%の耳介反射消失を認めた他は、すべての他の検査周波数で100%の陽性反射を示した。筋注した上記抗生物質による耳介反射の消失は 20 KHz で98%に起こり、15 KHz で79%、12 KHz で66%、10 KHz で57%、8 KHz と6 KHz で53%、4 KHz と3 KHz で50%、2 KHz で46%、1 KHz で41%、500 Hz で26%、200 Hz で13%であった。20 KHz の耳介反射消失は90%において、より低い周波数へ向って連続的拡大を示した。すなわち、モルモットの聴覚障害も高い周波数に始まり、次第に低い周波数へ向って拡大する特徴を示している。

次に聴覚系末梢のラセン器の障害の parameter としての外有毛細胞の消失の頻度を蝸牛回転の部位別にみると、20 KHz 以上恐らく 45 KHz 位までの高い周波数の感受部位にあたる1回転下端部では100%、20 KHz よりやや低い周波数域にあたる Hook の下部で62%、それよりやや上部で41%、8 KHz 付近の1/4回転で34

%, 6 KHz 近くの 3/4 回転で 24%, 3 KHz 付近の 2 回転の 1/4 で 21%, 2 KHz 近くの 2 回転の 3/4 で 18%, 3 回転の 1/4 と 3/4 でそれぞれ 16% と 11%, 4 回転 1/4 以上で 7% である。すなわちアミノ配糖体抗生物質を筋注した場合の外有毛細胞の消失は高い周波数感受部位の 1 回転下端部に始まり、そこから低い周波数感受部位にあたる上方の回転へ向って拡大してゆく特徴がある。この特徴はすでに ENGSTRÖM らが行なったラセン器の剥離標本の観察によって、KM, NM, Framycetin 投与モルモットのラセン器の障害として報告されている一般の傾向と同じ傾向である。ENGSTRÖM らは外有毛細胞の障害はモルモットでの 3 列の最内列に始まり、次第に外側列の外有毛細胞を冒してゆくことを発見しているが、このような外有毛細胞列における障害の拡がりかたはわれわれの行なった Nitro BT による超生体還元反応によっても認めることができた。

一方、アミノ配糖体抗生物質は前庭系の末梢の半規管膨大部稜の中央部や卵形囊斑や球形囊斑の striola の I 型および II 型の有毛細胞を冒すことが、これまでの諸家の報告によって明らかにされている。われわれの行なった Nitro BT を用いる超生体還元反応によれば、有毛細胞のミトコンドリアにおける電子伝達系の酸化的リン酸化の障害を示す所見が、上記部位の I 型有毛細胞に最も強くみられ、次いで II 型有毛細胞にも認められた。またアミノ配糖体抗生物質を筋注したモルモットのの前庭器では、半規管膨大部稜の中央部や、卵形囊斑や球形囊斑の striola にあたる部位に起こる有毛細胞の散発的消失はかなり頻度が高く、同時に有毛細胞消失部位の支持細胞の消失や再生を伴っていることが多かった。この点はラセン器の有毛細胞の消失が支持細胞の消失に先行すると著しい差異を示していた。この意義については今後の検討が必要である。前庭器の有毛細胞の消失の起こりかたは、従来、半規管膨大部稜中央部が最も冒され易く、次いで卵形囊斑と球形囊斑の striola が冒されることになっているが、有毛細胞の Nitro-BT の超生体還元反応の結果でも、だいたい同じような有毛細胞の障害の起こりかたが認められた。

d) 聴器毒性の増強。(1) 投与量の倍加と聴器毒性の増強。NM, GM, SISO, TOB のように聴器毒性の強い抗生物質では、50 mg/kg 4 週間と 100 mg/kg 4 週間の筋注の結果では聴覚障害の増強は著しいが、聴器毒性の弱い SM や BB-K 8, VSM では 100 mg/kg を 200 mg/kg にして 4 週間筋注しても広範囲周波数の耳介反射消失は起こらない。100 mg/kg から 200 mg/kg への投与量の増加では KM, AKM ではかなり著しい聴覚障害の増強が起こる。すなわち、聴器毒性の dose res-

ponse は、聴器毒性の強い場合には少量の投与量レベルで強く起こるが、弱いものでは軽い。(2) 妊娠後期の 4 週間に投与した、GM 25 mg/kg と TOB 50 mg/kg および 100 mg/kg, ならびに KW-1062 50 mg/kg をそれぞれ、妊娠モルモットの前期 4 週間と後期 4 週間に筋注した実験では、耳介反射消失周波数の拡がり、外有毛細胞の消失の拡がり、妊娠後期投与に増強される傾向を示した。これは妊娠後期の組織液の増加と関係あるものと考えられるが、さらに研究を要する。なお最近では Furosemide との同時使用により抗生物質の聴器障害の増強が報告されている。

e) 聴器障害と腎障害。アミノ配糖体抗生物質やペプチド抗生物質は聴器毒性と腎毒性をもっているが、この 2 つの毒性は抗生物質によって差異を示している。われわれが行なった 200 mg/kg と 400 mg/kg の投与量で 4 週間筋注したモルモットの病理組織学的検索では、腎の近位尿細管上皮の変性壊死や不規則な再生、および間質の細胞浸潤や線維増生などの腎障害と、耳介反射消失やラセン器の外有毛細胞の消失のような聴器障害は抗生物質によって異なり、これらの障害は投与量の倍加によって増殖された。Tuberactinomycin (TUM, ポリペプチド抗生物質) は腎障害も聴器障害も軽かったが、LVDM や KM は腎障害が軽度から中等度の場合でも強い聴器障害を起こすことがあった。腎障害は同じ程度でも、聴器障害が異なる場合、まれには腎障害が軽くて聴器障害の強い場合 (開発中止抗生物質) もあった。

f) 経胎盤性の聴器障害。妊娠前半期または後半期に投与された SM による新生児の難聴が報告されている。われわれの行なった妊娠モルモットへの KM, DKB, BB-K 8, KW 1062, GM, TOB の抗生実験では、新生モルモットの聴器障害は蝸牛 1 回転下端部のラセン器の外有毛細胞の部分的あるいは片耳性の消失として現われることが多く、まれに 4 回転後半のラセン神経節の減形成や、3 回転のラセン器の限局性消失をきたしていた。聴覚系の障害は母モルモットにおけるより一般にはるかに軽度であって、妊娠前半の 4 週間投与では聴器障害はみられず、後半期の 4 週間投与に軽度の障害が低い頻度のみられた。投与期間が妊娠全期間にわたった場合には障害の頻度は軽度ながら高まり、外有毛細胞の消失範囲も軽度の拡大を示した。胎児の聴器障害の発現には投与期間が重要であると考えられる。なお、前庭器にはかなりの頻度に有毛細胞の散発性消失がみられた。前庭器に対する影響については今後の研究が望まれる。

II アミノ配糖体抗生物質の聴器障害の病理発生

細菌の抗菌作用機序と同じように、有毛細胞内の Ribosomes における蛋白合成阻害を重視する SPOENDLIN

(1966) や、有毛細胞の細胞膜の脂質の代謝障害を重視する SCHACHT 1974, 西村ら (1976), または遠心性神経のシナプスとの関係 (ENGSTRÖM ら) や有毛細胞の代謝活性を重要視するものもある。最近の電顕的研究の多くは、ラセン器においても前庭器においても、有毛細胞のミトコンドリアの障害像や、障害をうけたミトコンドリアの自家消化像, Lysosome の増加などが抗生物質による早期の障害像として注目されている。有毛細胞内にはミトコンドリアが多数存在していて、毛のうけた機械的刺激を電気的反応 (蝸牛マイクロホン電位, CM) に変換する場合に用いられる ATP の産生を行なっている。われわれは、ミトコンドリアの電子伝達系における ATP の産生過程の酸化リン酸化に関する還元能を Nitro-BT を用いる生体内還元反応と超生体還元反応とによって組織化学的に観察するとともに、有毛細胞の障害をうけた小器官の自家消化に関連して起こると考えられる lysosome 酵素の活性の変化を標識酵素 (Acid phosphatase) の組織化学反応によって観察した。KM, AMD などを筋注するとともに、1 回転の鼓室階外リンパ内、硬膜下腔内に直接 KM 400 $\mu\text{g/ml}$, 10 mg/ml を注入して、有毛細胞のミトコンドリアの電子伝達系の還元能の障害と、lysosome 酵素の活性の上昇とを観察した。筋注の場合にはラセン器では 1 回転では Nitro BT の超生体還元障害を示す所見は外有毛細胞に起こり、内有毛細胞には起こらなかったし、Acid pasc の活性の増強もみられなかった。硬膜下腔内注入では、ラセン神経節細胞と末梢神経線維、内有毛細胞に Acid pasc 活性の著しい増強がみられ、これらの 1 次的障害が示唆された。また 1 回転の鼓室階外リンパへ注入した場合には、1 回転の末梢神経線維、ラセン神経節細胞、内有毛細胞、外有毛細胞に Acid pasc 活性の増強がみられ、外リンパ小管よりこれらの部位に抗生物質が移行し、1 次的障害を起こした可能性が強く考えられた。これらの結果から、抗生物質による有毛細胞の初期の障害としては、ミトコンドリアの酸化リン酸化の障害による ATP の産生障害と、小器官の障害の処理に関連した lysosome 酵素の活性の増強とが重要な障害像であることが考えられた。また、その部に到達した抗生物質の濃度が障害を起こしうるならば、ラセン神経節細胞や末梢神経線維、内有毛細胞にも 1 次的障害が起こりうると思われた。筋注の場合にはラセン器の 1 回転ではほとんど常に外有毛細胞の障害が、内有毛細胞や末梢神経線維の障害より強く起こるが、これは外有毛細胞に移行する抗生物質の濃度が高いことを示すものと考えられる。

III 聴器障害の予防

薬剤、例えば、パントテン酸、ビタミン B 複合体とア

ミノ酸, Nicotinamide adenine dinucleotide などを用いることによって抗生物質の聴器障害を予防しようという試みは効果をあげていない。グルカロラクトン系化合物を利用した KM あるいは NM の聴器毒性の軽減効果はかなり著しいので、これまでの薬剤のうちでは最も予防効果が期待されるが、その mechanism に関しては今後の研究が必要である。

アミノ配糖体抗生物質による聴覚障害は最も高い頻度が高い周波数に始まり、そこから低い周波数へ向って連続的に拡大してゆくことが多いので、ヒトにおけるアミノ配糖体抗生物質の筋肉内注射または静脈内注射による聴覚障害を予防するには、森山 (1959) が報告したように、ヒトの聴力検査での最高周波数 (8,000 Hz または 10,000 Hz) での聴力損失 (30 dB) の発見が最も必要であることを改めて強調したい。

結 び

化学療法剤のうちで聴器毒性を有するアミノ配糖体抗生物質の聴覚障害の特徴と、その発生機序を明らかにするために、従来の研究報告と、14 種類のアミノ配糖体抗生物質を筋肉内投与したモルモットでの広範な周波数別耳介反射試験と内耳の連続切片による病理組織学的検索と、さらに抗生物質を硬膜下腔、鼓室階外リンパ腔、筋肉内などに投与した場合の内耳を Nitro BT の超生体還元反応および Acid phosphatase の組織化学反応で観察した結果を検討して、筋肉内注射の場合にはラセン器の外有毛細胞の回転下端からの消失に関連して、聴覚障害の周波数の拡がりかたに特徴があること、有毛細胞の障害は初期にはミトコンドリアの ATP の産生障害をきたすこと、内耳の障害は内耳に到達する抗生物質の濃度が障害を起こしうる場合には、内有毛細胞にも蝸牛神経にも 1 次的障害を起こしうることを明らかにした。次いでヒトでは 8,000 Hz での聴力損失 (30 dB) の発見が聴覚障害の予防に最も役立つことを指摘した。

謝 辞

教室員ならびに共同研究者諸氏の御協力と御努力に深謝するとともに、この講演の機会をお与えいただいた西浦常雄会長、理事、評議員の諸先生に心からお礼申し上げます。

文 献

本文中文献は 秋吉正豊：聴器と抗生物質。感染症 7 (4) : 121~132, 1977 を御参照いただければ幸いです。

〔特別講演 II〕

尿路感染症における薬効評価について

河田 幸道

岐阜大学

各種感染症に対する化学療法剤の薬効を正しく評価することが重要であることは、いまさら言うまでもないが、薬効評価法の基準化と普遍化には多くの困難な問題があり、いまだ大多数の研究機関がそれぞれ独自の基準により臨床効果の判定を行なっている現状である。一方、最近の化学療法剤の開発には陸目すべきものがあり、しかも全国的な研究会組織で multiclinical に症例の集積、解析が行なわれている現況を考慮すると、普遍的な薬効評価基準の必要性はますます高まりつつあるものと考えられる。

このような状況にあって、泌尿器科領域では尿路感染症の化学療法に関心を持つ有志が集り、UTI 研究会を組織して、尿路感染症に対する化学療法剤の薬効評価法を基準化する作業をすすめて来た。

現在までに急性単純性膀胱炎を慢性複雑性尿路感染症に対する基準の第1次案が完成しているの、演者は本試案の作製に関連したものの1人として、その内容を説明するとともに、このような基準が作られるに至った経過および根拠について報告した。

1. 急性尿路感染症に対する薬効評価基準

急性症の対象疾患としては、病像の一定した急性単純性膀胱炎をとりあげ、さらに薬効に影響する背景因子を極力一定にするため、患者条件として16才以上60才未満の女子で、発症からの期間が2週間以内の症例に限った。また尿路に確実に感染が存在することの条件として、膿尿が10コ/HPF以上で、かつ尿中細菌数が 10^4 コ/ml以上とした。薬効評価の指標としては自覚症状、膿尿、細菌尿の3者をとりあげることにしたが、薬効を評価するに適切な投薬期間としては、図1のように1日目ではこれら3指標の残存率にばらつきが見られ、どの指標に重点を置くかによって判定に差の出るおそれがあるが、3日目になると3指標がそろって消失している。これ以上の投薬期間では自然治癒の混入が高率となり、また薬剤による差が不明瞭となることから、3指標がそろって消失する最短期間としての3日間が適当と考えた。

個々の指標の判定では、まず自覚症状についてみると、急性単純性膀胱炎では図2のように多種類の症状を呈するが、その発現率には差があり、これらをすべて指標としてとりあげること是不適当であるため、発現率が最も高く、しかも精神的因子に左右されることのすくな

図1 急性単純性膀胱炎における症状、膿尿、細菌尿の経時的推移 (ABPC 1 g/day 投与例)

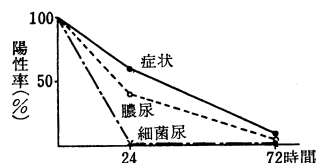


図2 各症状の発現率 (検討症例数: 317例)

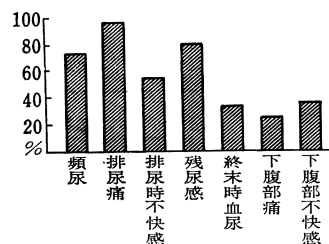
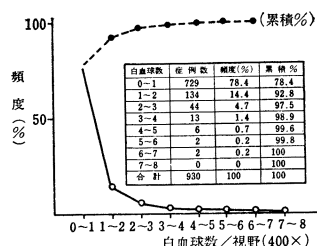


図3 膿尿の正常限界



い排尿痛を自覚症状の指標とすることにした。したがって患者条件として排尿痛を有する症例であることをつけ加えることにした。

つぎに膿尿については、その程度を卍(白血球の占める面積が視野の1/2以上)、卍(30コ/HPF以上で視野の1/2未満)、+(10コ/HPF~29コ/HPF)、±(5コ/HPF~9コ/HPF)、-(4コ/HPF以下)の5段階に分類したが、投薬前の膿尿の程度は患者条件で定められたように+~卍の3段階に分類されることになる。

これを正常化、改善、不変の3段階に判定することにしたが、尿路に感染のない930例についての検討では、図3のように99%までが4コ/HPF以下であることから、投薬前の膿尿の程度に関係なく、判定時に膿尿が4コ/HPF以下になった場合を正常化と判定することにした。改善については、われわれが尿沈渣標本作製の標準法としている1,500回転、10分、デカント法における標準変動係数が0.418であることから、すくなくともこれ以上に膿尿が減少しなければ改善したとはいえないこと、また投薬前の膿尿の程度の強い卍では、程度の軽い+に比し改善傾向が悪いため、同じ判定の仕方では膿尿の程度により改善率に差が出ることを考慮して、図4のように投薬前の膿尿の程度により、段階的に判定する方法を採用した。

細菌尿については陰性化、減少、不変の3段階に判定

図4 膿尿の判定

| | | | | | | |
|-----------|-----------|---|----|----|-----|---|
| | 判定時 膿尿 | + | + | + | ± | - |
| 投薬 前膿尿 | | | | | | |
| | + | | | 改善 | 改善 | |
| | + | | 不変 | | 正常化 | |
| | + | | | | | |

図5 急性症における細菌尿の判定

| | | | | |
|-----------------------|------------|-----|-----------------------|-----------------------|
| | 交代菌の 菌数 | 0 | <10 ³ 個/ml | ≥10 ³ 個/ml |
| 原因菌 の菌数 | | | | |
| 0 | | 陰性化 | 減少 | |
| <10 ³ 個/ml | | 減少 | | |
| ≥10 ³ 個/ml | | | | 不変 |

図6 急性症における総合臨床効果の判定

| | | | | |
|-----------|-----|----|----|-----------|
| | 著効 | 有効 | 無効 | |
| 症状 | 消失 | 軽快 | 不変 | 細菌尿に対する効果 |
| 膿尿 | 正常化 | 改善 | 不変 | % |
| 細菌尿 | 陰性化 | 減少 | 不変 | % |
| 菌交代 | 減少 | 不変 | 増加 | % |
| 膿尿に対する効果 | % | % | % | 総合有効率 |
| 細菌尿に対する効果 | % | % | % | % |

することにしたが、減少の判定については、判定時の菌数と膿尿の改善率との関係から、同種菌が 10³ コ/ml 未満となった場合を減少と判定することにした。また菌交代をきたした場合、交代菌の菌数が 10³ コ/ml 未満の症例における膿尿改善率は、細菌陰性化例におけるそれと同等であることから、菌数 10³ コ/ml 未満での菌交代は陰性化と判定することにし、同じような理由から菌数 10³ コ/ml 以上の菌交代は減少と判定することにした。これらをまとめると、急性症における細菌尿の判定法は図5のようになる。

このようにして症状、膿尿、細菌尿をそれぞれ3段階に判定した結果、27通りの組合せが生じるが、総合臨床効果は個々の症例についての検討の結果、図6に示した基準にしたがい、著効、有効、無効の3段階に判定することとし、あわせて症状に対する効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果も記載することにした。

先に定めた患者条件についてこの総合臨床効果を層別に検討すると、この患者条件の範囲内では臨床効果に差が認められないことから、これらの患者条件は必要かつ十分な条件であると考えられた。

2. 慢性尿路感染症に対する薬効評価基準

慢性症における対象疾患としては、尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症をとりあげ、患者条件としては年齢を16才以上の成人としたが、慢性複雑性尿路感染症の年齢分布は基礎疾患の年齢分布に支配されることから、年齢にはとくに上限は設けなかった。また膿尿および細菌尿については、急性症の場合と同じ条件とした。

判定の指標としての自覚症状は、慢性複雑性尿路感染症では約35%と発現率が低く、しかもその約半数が基

図7 慢性尿路感染症における膿尿、細菌尿の経時的推移 (Ticarcillin 2~3 g/day 投与例)

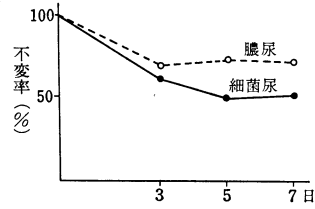


図8 交代菌の菌数と膿尿 (検討対象: 菌交代例, 84例)

| | | | | | |
|------------------|-----|-----|----|----|----|
| 交代菌の菌数 | 症例数 | 20 | 40 | 60 | 80 |
| 0 | 195 | 正常化 | 改善 | 不変 | |
| <10 ³ | 25 | | | | |
| ≥10 ³ | 59 | | | | |

検定結果: 正常化率 P<0.01 (OVS ≥ 10³ コ/ml 検定)
(正+改)率 P<0.01 (OVS ≥ 10³ コ/ml 検定)

図9 慢性症における細菌尿の判定

| | | | | |
|-----------------------|------------|-----|-----------------------|-----------------------|
| | 交代菌の 菌数 | 0 | <10 ³ 個/ml | ≥10 ³ 個/ml |
| 原因菌 の菌数 | | | | |
| 0 | | 陰性化 | 菌交代 | |
| <10 ³ 個/ml | | 減少 | | |
| ≥10 ³ 個/ml | | | | 不変 |

図10 慢性症における総合臨床効果の判定

| | | | | | |
|----------|----|-----|----|----|-----------|
| | 膿尿 | 正常化 | 改善 | 不変 | 細菌尿に対する効果 |
| 細菌尿 | | | | | |
| 陰性化 | | 著効 | | | % |
| 減少 | | | 有効 | | % |
| 菌交代 | | | | 無効 | % |
| 膿尿に対する効果 | % | % | % | % | 総合有効率: % |

礎疾患に由来する症状と考えられることから、慢性症においては自覚を臨床効果判定の指標とすることは不適當と考え、膿尿と細菌尿とを指標としてとりあげることにした。

投薬期間は図7のように、3日目ではまだ細菌尿に改善の余地を残しており、5日目と7日目では膿尿、細菌尿ともに不変率に差を認めないことから、慢性症においては5日間の投薬の後に臨床効果を判定することが適當と考えられた。

膿尿については、急性症の場合と同様に膿尿の程度の強いものほど改善傾向が悪いことから、慢性症においても急性症と同じ基準にしたがい、段階的に判定を行なうこととした。

つぎに細菌尿については、慢性複雑性尿路感染症における菌交代の頻度が約15%と高く、しかも交代菌の半数以上が有意の菌数であることから、慢性症においては菌交代にも特別な意味を持たせることとし、陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定することとした。

表 1 混合感染と総合臨床効果

| 感染形態 | 症例数 | 著効(%) | 有効 | 無効 | 著効+有効 |
|------|-----|----------|-----|-----|-----------|
| 単独感染 | 436 | 79(18.1) | 148 | 209 | 227(52.1) |
| 混合感染 | 128 | 6(4.7) | 30 | 92 | 36(28.1) |

検定結果：著効率 $P < 0.01$ (χ^2 検定)
 (著+有)率 $P < 0.01$ (χ^2 検定)

この場合、交代菌の菌数が 10^3 コ/ml 未満の症例における膿尿改善率は、図 8 のように細菌陰性化例のそれと全く差がないことからこれを陰性化と判定することとした。一方、交代菌の菌数が 10^3 コ/ml 以上の症例の膿尿改善率は、細菌陰性化例のそれに比し有意に低く、また交代菌の菌数が 10^3 コ/ml 未満の場合とも性質が異なるので、これに特別な意味を持たせ、菌交代と判定することとした。慢性症における細菌尿の判定基準をまとめると、図 9 に示すとおりになる。

このようにして、慢性症においては膿尿を 3 段階、細菌尿を 4 段階に判定した結果 12 通りの組合せが生じるが、この組合せから図 10 の基準にしたがい、総合臨床効果を著効、有効、無効の 3 段階に判定することにした。

このようにして判定した総合臨床効果に影響を与える可能性のある背景因子としては、感染形態、カテーテル留置の有無、感染部位、基礎疾患の種類などが考えられるので、これらの因子が実際に臨床効果に影響を与えるか否かについてつぎに検討した。

たとえば感染形態についてみると、表 1 のように混合感染例では、著効率、有効率ともに単独感染例より有意に低いことから、集計に際しては混合感染率を明記するとともに、単独感染例と混合感染例とを層別する必要があると考えられた。

そのほかカテーテル留置の有無、感染部位なども臨床効果に影響することが判明したので、慢性症における疾患病態は、まず感染形態により単独感染と混合感染とに大別し、単独感染群をさらに第 1 群：カテーテル留置症例、第 2 群：前立腺術後尿路感染症、第 3 群：上部尿路感染症、第 4 群：下部尿路感染症に細別することにした。一方、混合感染群は全体に有効率が低いためもあって、感染部位や基礎疾患別の有効率に差は認められず、カテーテル留置の有無のみが影響することから、第 5 群：カテーテル留置症例、第 6 群：カテーテル非留置症例の 2 群に細別するとどめた。

したがって慢性症における疾患病態は 6 群に分類されることになり、それぞれの頻度を明記し、層別集計することが必要であるが、これ以外の背景因子についての層別は必要ないものと思われる。

最後に細菌学的効果については、混合感染例を含めて

消失または存続のいずれかに判定し、これを菌種別消失率として集計することにした。また投薬前に認められなかった細菌が投薬後に認められた場合、これを投薬後出現細菌として集計することにしたが、この投薬後出現細菌は、投与薬剤のスペクトラムの欠けた部分の細菌が多く出現することから、交代菌や再感染菌の菌種を予測する上で参考になるものと思われる。

以上、尿路感染症に対する化学療剤の薬効評価法について概説するとともに、このような基準が作られた経過および根拠を報告した。今後この基準にしたがって判定した症例を集積することにより、さらに改良を加える予定である。また今回の基準は薬効評価を中心としたものであり、治癒判定あるいは再発については検討しておらず、これらの点も今後の課題であると考えている。

(座長の労をおとり頂きました高安久雄教授に厚く御礼申し上げます。また終始御指導、御鞭撻を賜りました UTI 研究会会長 大越正秋教授、同幹事 石神裏次教授、西浦常雄教授はじめ、UTI 研究会の諸先生方に深謝します。)

シンポジウム I

抗生物質の投与量、投与間隔、 期間をめぐって

(司会) 真下啓明

東大医科研内科

抗生物質はその抗菌力から卓越した臨床効果が認められている。しかし、一方においてその効果に幻惑され、投与量、間隔、期間に関して無反省に用いられ乱用のそしりなしとしない。何故に一定量を一定間隔で繰返し投与しなければならぬかは実は penicillin の出現後 1950 年頃に NIH の EAGLE の極めて労多き実験データを基準にしている。しかし、以後個々の薬剤についての pharmacokinetics については膨大な資料が加えられているが、化学療法あるいは抗生物質療法として把握した場合、必ずしも十分な知見が与えられているとはいえない。本シンポジウムは西浦会長の要請もあり、化学療法について薬剤の投与量、間隔、期間について理論的根拠を検討することにあつた。

西野、加藤両博士は *in vitro* および動物実験成績から penicillin 系抗生物質では濃度の高さよりも、有効濃度維持時間が重要であり、その意味では頻回投与の有利性を示された。これは population 中に一定の比率で resting state の菌が存在することが関係する。aminoglycoside 系抗生物質ではこの関係は必ずしも成立せず、むしろ濃度が問題になる可能性が示された。

臨床よりの鳥田、柴田両博士の報告はやはり β -lactam 系抗生物質で一定間隔の投与、すなわち、投与回数が多いほど有効性が増すことを考えさす資料を呈出された。

また坂、齊藤博士はそれぞれ偏腎、腎不全という病態における pharmacokinetics から臨床投与量を考えられた。

in vitro, 動物実験, 臨床を通してこの問題はなお多くの未解決の問題があり, 各病態に応じての化学療法の理論が完成するにはなお多くの解決さるべき問題があることが明らかにされた。各抗生物質の作用機序, 体内動態からこの理論づけをすることが, 乱用を防ぎ, 副作用を避けることに結びつくと考えられ, 本シンポジウムはむしろ会員に対する問題提起であったと考えられる。

(1) 基礎の立場から

西野 武志・中沢 昭三

京都薬科大学微生物学教室

H. EAGLE らは Penicillin G が実用化されて間もなく, β -溶血性連鎖球菌, 肺炎球菌などのグラム陽性菌感染症に対する Penicillin G の治療効果を投与方法の面から検討し, その治療効果は感染病巣部位における薬剤の有効濃度の総維持時間に左右されること, また薬剤の感染菌に対する直接殺菌作用だけでなく宿主側の要因も重要な役割を演じていることを示唆した。これらの研究は EAGLE 自身が指摘しているように, あくまで Penicillin G をグラム陽性球菌感染症に対して使用する際の実験的考察を行なったものであり, 感染菌種, 使用薬剤が異なれば, 当然個々の薬剤の至適投与方法も, 相当様相を異にしたものになると予想される。しかしながら, その後開発された各種抗生物質を含む多くの化学療法剤の *in vitro* における抗菌作用機作についてはかなり詳細に研究されてきたにもかかわらず, その薬剤が実験臨床の場において使用される際に, 必ずしも *in vitro* で得られた知見が充分に考慮されているとはいえない現状のように思われる。そのため, 使用薬剤の特性が最大限に生かされていない場合も少なからずあるのではないかと思われる。とくに近年, 細菌感染症の分野で問題視されているグラム陰性桿菌感染症を対象に化学療法を行なう場合には, 一般にこれらの感染症に対する使用薬剤の抗菌力がグラム陽性菌に対するほどには強くないため, やむなく大量使用を迫られている現状であり, 感染症に対する化学療法において使用薬剤の投与方法に関する問題は1つの重要な検討課題であると思われる。

現在私共は各種化学療法剤の投与方法は如何にあるべきかという問題について *in vitro*, *in vivo* から実験的解析を試みつつある。今回主として大腸菌や緑膿菌などの

グラム陰性桿菌を対象に Sulbenicillin (SBPC), Gentamicin (GM), Cephalothin (CET) などの各種化学療法剤の適切な投与方法を考察するために必要と思われる 2, 3 の基礎的検討を行なった。

1. 緑膿菌感染症

まず緑膿菌感染症を対象に各種化学療法剤の投与方法について検討を行なった。

Table 1, 2 はマウス実験的緑膿菌感染症に対する治療効果を投与回数, 投与間隔 (感染2時間後に1回治療し, これを Interval 0 hr. とする) を種々組合せて検討した結果を現わしており, total の ED₅₀ 値を mg/mouse で示した。

Table 1 Effect of the schedule of administration on the therapeutic efficacy of antibiotics in an infection with *Ps. aeruginosa* E-2 in mice

| Drug | Interval (hr.) | ED ₅₀ (mg/mouse) | | | | |
|--------|----------------|-----------------------------|------|--------|--------|-------|
| | | Injection times | | | | |
| | | ×1 | ×2 | ×3 | ×4 | ×6 |
| SBPC | 0 | 10 | | | | |
| | 1 | | 6.2 | 4.5 | 3.2 | 2.2 |
| | 2 | | 6.8 | (4.7) | (3.8) | (2.6) |
| | 3 | | 8.8 | 5.4 | 8.0 | 33.6 |
| T-1220 | 0 | 4.35 | | | | |
| | 1 | | 0.72 | (0.39) | 0.31 | 0.21 |
| | 2 | | | 0.82 | (0.56) | |
| | 3 | | 0.82 | | | |

Table 2 Effect of the schedule of administration on the therapeutic efficacy of aminoglycoside antibiotics in an infection with *Ps. aeruginosa* E-2 in mice

| Drug | Interval (hr.) | ED ₅₀ (mg/mouse) | | |
|---------|----------------|-----------------------------|-------|-------|
| | | Injection times | | |
| | | ×1 | ×2 | ×4 |
| GM | 0 | 0.38 | | |
| | 1 | | 0.60 | 0.58 |
| | 3 | | 0.75 | 1.28 |
| | 6 | | 0.64 | 0.83 |
| | 6 | | | |
| KW-1032 | 0 | 0.35 | | |
| | 1 | | 0.41 | 0.51 |
| | 3 | | 0.62 | 1.24 |
| | 6 | | 0.62 | 0.93 |
| SISO | 0 | 0.051 | | |
| | 1 | | 0.077 | 0.117 |
| | 3 | | 0.067 | 0.102 |
| | 6 | | 0.134 | 0.154 |

SBPC や T-1220 では1回投与よりも頻回投与したほうが優れた治療効果を有することが判った。たとえば SBPC の場合1回投与ではその ED₅₀ は 10 mg/mouse であり、Interval 1 時間で6回投与を行なった場合、約5倍の優れた治療効果が得られ、その ED₅₀ は 2.2 mg/mouse であった。しかし、GM, KW-1062, Sisomicin などのアミノ配糖体抗生物質は Table 2 に示すように頻回投与により治療効果が良くならなかった。他に Pipe-midic acid (PPA) や Polymyxin B (PL-B) についても検討したがアミノ配糖体抗生物質と同様な傾向であった。

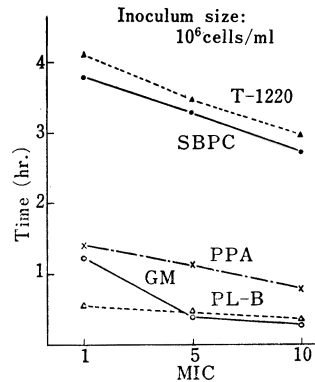
このような差がどのような理由に基づくものか主として頻回投与により治療効果が良くなる薬剤として SBPC を、1回投与のほうが良い薬剤として GM を用い、さらに詳細に *in vitro*, *in vivo* から検討した。

まず *in vitro* における抗菌作用型式について比較検討した。Fig.1 は増殖曲線に及ぼす影響の結果から 99% の緑膿菌を殺すために必要な時間を求めたもので、SBPC や T-1220 では非常に時間がかかり、10 MIC 作用でも約3時間を要した。しかし GM, PPA, PL-B の10 MIC 作用では1時間内に殺菌された。

このように殺菌作用の発現に両者のグループで大きな差が見られ、この差が治療効果に影響を及ぼしている大きな原因の1つであると思われる。

次に薬剤作用後生残している緑膿菌が培地中の薬剤を取り除くことにより、どのように再分裂、増殖するのか検討した。その結果 GM や PPA の作用を受けた菌は、障害の度合いが大きく、再増殖するまでに lag が見られ、10 倍の菌量に到達するまでかなりの時間が必要であった。しかし SBPC の作用を受けた菌では、lag は殆

Fig. 1 Time required to kill 99% of *Ps. aeruginosa* E-2 cells

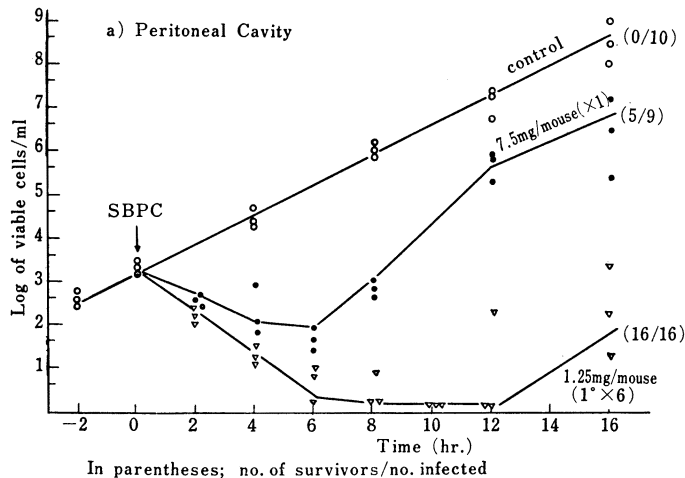


んど見られず、速やかに再増殖した。

次にこれら *in vitro* で得られた結果が *in vivo* においてどのように反映されているか、より詳細に理解するために、この感染実験時のマウス体内における薬剤濃度の推移および感染菌数の消長について検討した。

SBPC の 1.25 mg/mouse を1回投与した時の最高血漿濃度はたかだか 60 μg/ml であり、20~30 μg/ml の SBPC 濃度が維持される時間はせいぜい 30 分前後であったにもかかわらず、少なくとも2時間は増殖抑制が認められた。さらに 5 mg/mouse あるいは 20 mg/mouse を投与した場合も薬剤が腹水から消失していると思われる時点においても再増殖するまでに数時間の lag が認められた。そしてこの lag の長さは投与量に比例しているように思われた。さらにこの投与量によるパターンの違いが、薬剤濃度に依存するのか、あるいは薬剤の作用時

Fig. 2 Bactericidal activity of SBPC after subcutaneous administration to mice infected with *Ps. aeruginosa* E2



間に依存するのかを理解するために投与総量を一定にし、7.5 mg/mouse を1回投与した場合と、1.25 mg/mouse で6回投与した時の感染菌の動きについて検討を行なった。その結果は Fig.2 に示すように1回投与よりも1時間間隔で6回連投した時のほうが遙かに長い lag が認められ、薬剤濃度の高さよりむしろ最小有効濃度以上が維持されている時間がより重要な役割を演じていることが判った。T-1220 を使用した場合も SBPC と全く同様であった。また SBPC を用い接種菌量と治療効果の関係についても検討したが、マウスへの接種菌量が多くなればなるほど、頻回投与したほうがますます治療効果が良くなった。

次に頻回投与しても治療効果が良ならない GM の 0.31, 0.625, 1.25 mg/mouse を投与した時の血漿、腹腔内濃度の推移および腹腔内菌数の消長について検討した。その結果 GM の場合も SBPC の場合と同様、*in vitro* よりも長い lag が認められ、この lag の長さは投与量に比例していた。この投与量によるパターンの違いを確かめるために、1 mg/mouse を1回投与した場合と、0.25 mg/mouse を4回投与した時の感染菌の動きについて検討した。

その結果は Fig.3 に示すとおり、GM の場合には1回投与のほうが1時間間隔で4回連投した時よりもむしろ長い lag が認められ、治療効果も良くなった。PPA や PL-B についても検討を行なったが、GM と同様な結果が得られた。

以上 *in vitro*, *in vivo* の実験成績から SBPC と GM のグループ間には大きな差が見られ、緑膿菌感染症においては SBPC, T-1220 の治療効果を左右する大きな要因は有効濃度の持続時間であり、GM, KW-1062, Siso-micin, PPA, PL-B のそれは有効濃度の高さであるよ

Fig. 3 Bactericidal activity of GM after subcutaneous administration to mice infected with *Ps. aeruginosa* E2

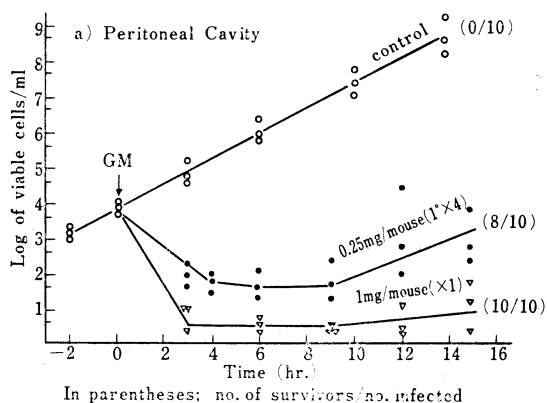


Table 3 Effect of the schedule of administration on the therapeutic efficacy of antibiotics in an infection with *E. coli* ST-0198 in mice

| Drug | Interval (hr.) | ED ₅₀ (mg/mouse) | | |
|------|----------------|-----------------------------|-------|-------|
| | | Injection times | | |
| | | ×1 | ×2 | ×4 |
| SBPC | 0 | 0.059 | | |
| | 1 | | 0.058 | 0.063 |
| | 3 | | 0.094 | 0.177 |
| CBPC | 0 | 0.077 | | |
| | 1 | | 0.066 | 0.125 |
| | 3 | | 0.224 | 0.409 |

Table 4 Effect of the schedule of administration on the therapeutic efficacy of GM in an infection with *E. coli* ST-0198 in mice

| Drug | Interval (hr.) | ED ₅₀ (mg/mouse) | | |
|------|----------------|-----------------------------|-------|-------|
| | | Injection times | | |
| | | ×1 | ×2 | ×4 |
| GM | 0 | 0.009 | | |
| | 1 | | 0.012 | 0.019 |
| | 3 | | 0.019 | 0.033 |

Table 5 Effect of the schedule of administration on the therapeutic efficacy of antibiotics in an infection with *E. coli* ST-0198 in mice

| Drug | Interval (hr.) | ED ₅₀ (mg/mouse) | | | |
|------|----------------|-----------------------------|------|------|------|
| | | Injection times | | | |
| | | ×1 | ×2 | ×3 | ×4 |
| CET | 0 | 0.57 | | | |
| | 1 | | 0.21 | 0.26 | 0.30 |
| | 2 | | 0.54 | 0.57 | |
| | 3 | | 0.55 | 0.85 | 1.0 |
| | 5 | | 0.80 | 1.1 | |
| CEZ | 0 | 0.12 | | | |
| | 1 | | 0.06 | 0.07 | 0.08 |
| | 2 | | 0.12 | 0.15 | |
| | 3 | | 0.13 | 0.16 | 0.20 |
| | 5 | | 0.15 | 0.19 | |
| CFX | 0 | 0.11 | | | |
| | 1 | | 0.06 | 0.09 | 0.14 |
| | 2 | | 0.15 | 0.22 | |
| | 3 | | 0.18 | 0.24 | 0.31 |
| | 5 | | 0.20 | 0.35 | |

うに思われる。

2. 大腸菌感染症

次に大腸菌感染症に対する化学療法剤の投与方法について検討を行なった。

Table 3, 4, 5 はマウス実験の大腸菌感染症に対する治療効果を投与回数, 投与間隔を種々組合わせて検討した結果を示しており, total の ED₅₀ 値を mg/mouse で現わした。SBPC で治療を行なったところ, 緑膿菌の場合と異なり, 頻回投与により治療効果は良くなかった。GM では緑膿菌の場合と同様でやはり頻回投与により効果は良くなかった。他に Ampicillin (ABPC), Amoxicillin (AMPC), Bacampicillin, Minocycline (MINO), Nalidixic acid について検討したが, いずれの薬剤も頻回投与により効果が良くなかった。しかし CET, Cefazolin (CEZ) などを投与した場合, Table 5 に示すように 1 時間間隔で頻回投与したほうが 1 回投与よりも約 2 倍優れた治療効果が得られた。このような原因が何によるものか, 主として SBPC, GM, CET を用いさらに詳細に *in vitro*, *in vivo* から検討を行なった。とくに SBPC の場合大腸菌と緑膿菌で異なった結果が得られ, また同じ β -lactam 抗生物質であるにもかかわらず, SBPC と CET で差が認められたので, それがどのような理由に基づくものか興味を持たれた。

まず増殖曲線に及ぼす結果から, 99% の大腸菌を殺菌するために必要な時間を求めた。その結果は Fig. 4 に示すように SBPC, GM を使用した場合, 1 MIC 作用において, 1 時間内に 99% の細胞が殺菌された。Fig. 5 は緑膿菌との比較を行なったもので, GM の場合, 大腸菌でも, 緑膿菌でも菌種によってその殺菌作用に差が認められなかった。しかし SBPC の場合, 大腸菌と緑膿菌の間に非常に大きな差が見られ, このことが治療効果に影響を及ぼしている大きな原因であると思われた。また

Fig. 4 Time required to kill 99% of *E. coli* ST-0198 cells

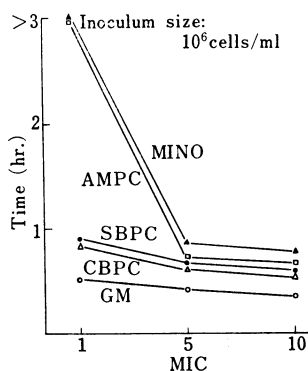
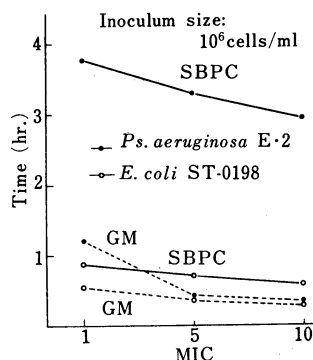


Fig. 5 Time required to kill 99% of bacterial cells



SBPC と CET の殺菌作用を比較する目的で, 99.9% の大腸菌が殺菌されるために必要な時間を求めたところ, SBPC のほうが CET, CEZ, Cefoxitin (CFX) に比べ短時間内に殺菌されることが判った。*in vivo* において SBPC と CET 間に見られた治療効果の差は, このような *in vitro* における短時間内の殺菌能が影響を及ぼしているものと思われる。

次に *in vitro* における再増殖の様子について検討を行なった。すなわち薬剤を 1 時間大腸菌に作用させた後, 培地中の薬剤を取り除き, 10 倍の菌量に再増殖するまでの時間を求めたところ, 緑膿菌の場合と同様, SBPC の作用を受けた菌のほうが再増殖しやすく, GM のほうが再増殖しにくいことが判った。また CET の作用を受けた障害菌は SBPC に比べ再増殖しにくかった。

次に *in vivo* における SBPC, GM, CET の作用をより詳細に理解するために, この感染実験時のマウス体内における感染菌数の消長について検討した。SBPC, GM, CET の種々の濃度を投与したところ, 投与量に応じた腹腔内菌数の増殖抑制が見られた。これが薬剤濃度に依存するのか, あるいは薬剤の作用時間に依存するのかを理解するために, 投与総量を一定にし, 1 回, 2 回, 4 回, 6 回投与した時の感染菌の動きについて検討を行なった。

SBPC を投与した場合, Fig. 6 に示すとおり, 緑膿菌と異なり, 腸回投与により治療効果は良ならず, 1 回投与と殆んど同様な増殖パターンを示した。

GM を投与した場合, 緑膿菌の場合と同様で, 頻回投与により効果は良くなかった (Fig. 7)。しかし CET を投与した場合, Fig. 8 に示すとおり 1 回投与よりも頻回投与したほうが, より強い増殖抑制が見られ, 治療効果も良くなった。

これら *in vitro*, *in vivo* の結果から大腸菌感染症において, SBPC や GM の治療効果を左右する大きな要

Fig. 6 Bactericidal activity of SBPC after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* ST-0198

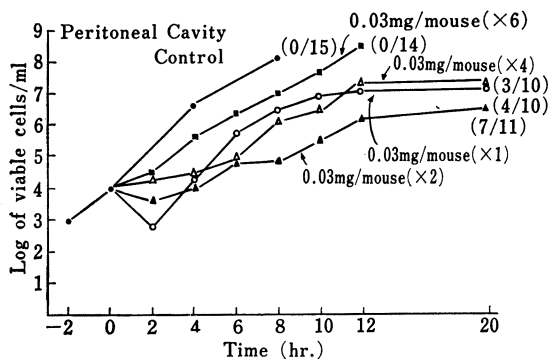


Fig. 7 Bactericidal activity of GM after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* ST-0198

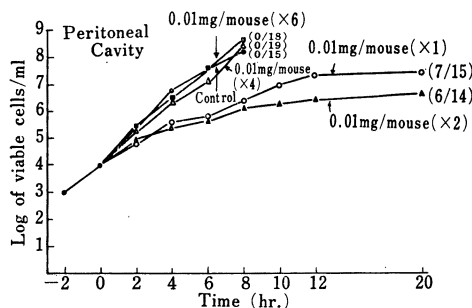
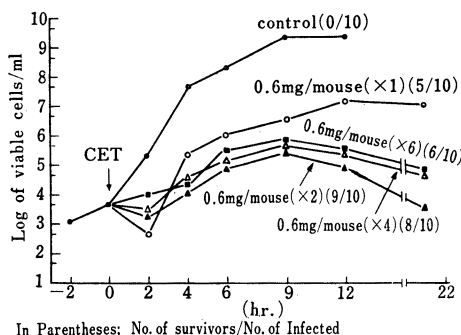


Fig. 8 Bactericidal activities of CET after intravenous administration to mice infected with *E. coli* ST-0198



In Parentheses; No. of survivors/No. of Infected

因は有効濃度の持続時間よりも、有効濃度の高さであり、CETのそれは有効濃度の持続時間であると思われる。

3. まとめ

今回、私共が行なった大腸菌および緑膿菌感染症における化学療法剤の投与方法に関する実験結果から、*in vitro*における化学療法剤の短時間内殺菌能が *in vivo* の治

療効果に大きな影響を及ぼしていると思われる。すなわち短時間内において殺菌力の弱い薬剤あるいは弱い菌種、菌株に対しては有効濃度の高さより、むしろ最小有効濃度を持続させたほうが望ましく、殺菌力の強い薬剤は有効濃度を高くすればするほど、それに対応した治療効果が得られるものと思われる。

したがって化学療法剤の至適投与方法を決定するに際しては、その薬剤の *in vitro* における抗菌作用型式、とくに短時間内における殺菌能について充分注意しなければいけないと思われる。

本研究は故 中沢昭三教授の指導により教室の大槻雅子、平井芳美、尾花芳樹、岩日朋幸、佐藤清、三和秀明、渡辺泰雄、皆川治重、戸辺建介らが行った研究の一部である。

(1) 追加 *In vitro* における Cephalosporin 系抗生剤の *Escherichia coli* に対する殺菌効果

加藤 博
塩野義製薬株式会社

従来、抗生剤の *in vitro* の抗菌力の評価は通常 MIC 値によることが多いが、その値は細菌と薬剤を 18~20 時間接触させ続けた場合の静菌作用を測定したものである。しかし臨床場においては、薬剤 1 回投与時の生体内の存在はそれほど長くないことから、細菌と薬剤とを比較的短時間接触させ、その細菌の増減を観察することは、臨床応用面にも有用な知見が得られると考えられたので、*in vitro* において、CET, CER, CEZ の 3 剤につき *E. coli* 30 株に対する短時間作用時の菌数の減少を観察し、さらにそのうちの 6 株について薬剤除去後の菌数の増減をも Colony count 法により検討したので報告する。

(1) 使用薬剤

CET (力価 935 $\mu\text{g}/\text{mg}$)、CER (力価 968 $\mu\text{g}/\text{mg}$)、CEZ (力価 946 $\mu\text{g}/\text{mg}$) を用いた。

(2) 使用菌株

臨床分離株のうち CET に対する感受性が、MIC 値 6.25~25.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲の株のうち無作為に 28 株を選び、標準菌として、*E. coli* *mutaflor*、*E. coli* NIH の 2 株の合計 30 株を用いた。

(3) 使用培地

感受性測定

細菌増殖用培地：トリプトソーヤブイヨン(ニッサン)

感受性測定用培地：Heart infusion agar(Difco)、および

Antibiotic medium 3 (Difco) —以下 ABM 3 と

略す一を用いた。

(4) 最少発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会標準法に準じ、1夜前培養した菌液を最終菌量 10^6 個になるように、ABM 3培地上に画線塗抹し、得られた MIC をこの殺菌効果実験に供した。

また、日本化学療法学会標準法にても MIC を測定した。

(5) *in vitro* における殺菌効果実験

(i) 被検菌液の調製

37°C, 3~4 時間, 前培養した対数増殖期の被検菌液を所定濃度の薬剤含有培地中に最終細菌数が 10^6 cell/ml になるように接種した。

(ii) 薬剤の作用, 除去, 生菌数の測定

各濃度の薬剤を被検菌に, 1, 3, 24 時間作用させたのち, 15,000g, 20 分間冷却遠沈を行ない, 沈殿した被検菌液をすみやかに新しい培地に懸濁し, 37°C にて培養し, 経時的に薬剤除去後の菌数の変化をコロニー・カウント法により測定した。なおこの薬剤除去法により, 新しい培地に懸濁したさいの薬剤残存量は 0.1% 以下になることが確認されたので, 以後の実験での生残菌への影響は無視できるものと判断した。

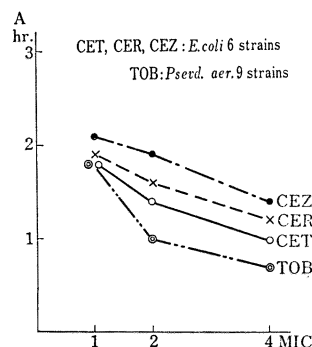
CET を *E. coli* 30 株に作用させる実験においては, 菌数測定は, 0, 1, 1.5, 2, 3 時間とした。また *E. coli* 6 株に対し CET, CER, CEZ をそれぞれ 1 時間ならびに 3 時間作用させる実験においては, 0 時間以後 1 時間毎に, 培地が被検菌の増殖で自濁するまで生菌数を測定した。24 時間作用殺菌効果実験においては, 0 時間以後 10 時間までは 1 時間毎に, それ以後の 24 時間までは, 2 時間毎に生菌数を測定した。

なお, 採取した試料中に薬剤を含む場合には, その薬剤を除去してのち, 生菌数を測定した。

(6) 実験結果および考察

E. coli NIH 株に CET を 24 時間作用させたときの菌数変化は, 薬剤作用当初の 2 時間ほどは, 菌数が急激に減少し, 以後の菌数減少速度は低下したが, 作用時間が長いほど菌数は減少した。薬剤濃度を 1, 2 および 4 MIC と高濃度にしていくと, それにつれて菌数の減少は大きくなった。いま, 接種菌量を 10^6 cell/ml の 1/100 (すなわち 10^4 cell/ml, 死滅率 99%) には 3 時間を A とし, これについて *E. coli* 30 株につき CET, 1, 2 および 4 MIC 濃度で検討すると, それぞれの菌数によりパラッキはあるが 1 MIC では平均 94 分, 2 MIC では平均 77 分, 4 MIC では平均 64 分となり A 時間は作用薬剤濃度が大きいほど短縮されていた。このデータから CET が *E. coli* を 99% 殺菌するには 1.0~1.5 時間以上を必要とする。なお, このうち 6 株については CER, CEZ についても同様な実験をおこないその結果を Fig.

Fig. 1 The average time required to kill 99% of cells



1 に示した。すなわち同一濃度では CET, CER, CEZ の順に 99% 殺菌時間が長くなり, 濃度をあげると平行して, この時間が短縮してくる。TOB の *Pseudomonas aeruginosa* 9 株についての平均を参考までに図示したが, これは Cephalosporin 系抗生剤より濃度が高くなるにつれて, この殺菌時間が短縮される程度が大きくなっている。

次に *E. coli* 6 株につき, 薬剤除去後の菌数の増減についても検討した。まず CET 1 時間作用中および薬剤除去後の菌数の変化は, CET 作用中はもちろん, 除去後も菌数の低下は 1 時間続き, やがて増殖を開始してきた。いま, CET 除去後, 菌数が 10^4 cell/ml, つまり初期接種菌量の 1% まで再増殖するに要する時間を B とすると, 2 MIC では約 3 時間, 4 MIC では約 3.5 時間となった。なお 1 MIC では菌数の減少が 10^4 cell/ml に達しなかったため B 時間は求められなかった。CET, CER, CEZ の *E. coli* 6 株に対する B 時間を Fig. 2 に示した。○印は CET, ×印は CER, ●印は CEZ を表わす。1 MIC では CER, CEZ は 6 株とも殺菌率が 99% まで到達せず, CET では 3 株だけ B 時間が得られ, その値は 2, 2.6, 3.4 時間であった。濃度が 2 から 4 MIC とあがると, 殺菌率が 99% まで到達する菌株も増加し, また B 時間も長くなり, 薬剤除去後の再増殖のためには, より時間がかかることが示唆された。このデータからも Fig. 1 に示したと同様 *E. coli* を 99% 殺菌するにはこれら薬剤の 1 時間作用ではやや不足であった。

次に *E. coli* 6 株に CET 3 時間作用させたときの菌数の変化は, CET 作用中はもちろん, CET 除去後も 1 時間程度の菌数の減度が続き, やがて菌が増殖してくる。CET 除去後, 菌数が接種菌量の 1% (10^4 cell/ml) まで再増殖する時間を B' とすると, 1 MIC では B' は約 3 時間, 2 MIC では約 4 時間, 4 MIC では約 5 時間となる。

Fig. 2 The time required to increase to 1% of inoculum size after 1 hour exposure

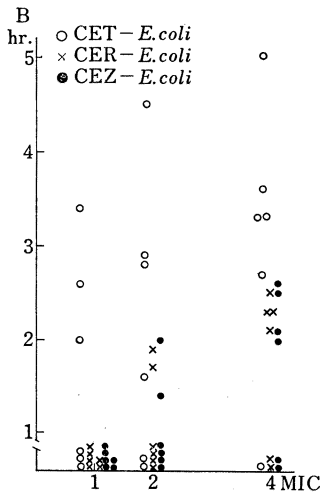
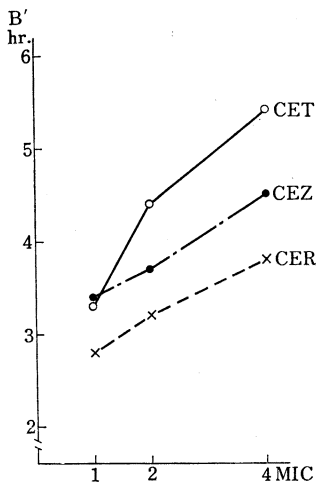


Fig. 3 The average time required to increase to 1% of inoculum size after hours exposure



E. coli 6株に対して CET, CER, CEZ をそれぞれ 3時間作用させたときの B' 時間の平均は Fig. 3 に示すとおり、どの薬剤とも濃度が高くなれば B' 時間も延長し、また同一濃度の B' 時間では CET, CER, CEZ の順に短縮していた。これらから Cephalosporin 系抗生剤を 3時間作用させ、薬剤除去後菌数が初期菌量の 1% まで再増殖するには早くても 3時間は必要である。

以上の実験結果から、*E. coli* にある一定量(濃度×作用時間)の Cephalosporin 剤を作用させる場合は濃度と作用時間いずれが菌数への影響が大きいかを検討したが、1 MIC レベル以上の濃度であれば作用時間を長くするほうが薬剤濃度を高めるよりも殺菌率は大きく再増殖

時間(B時間)も長くなり菌数への影響は大きいと思われる。

(2) 抗生物質の用法・用量の理論と臨床的検討

島田 馨

東京都養育院付属病院

EAGLE らの実験と CET の大腸菌に対する殺菌効果、および CET 点滴時の血中濃度曲線から、CET 投与時に、1) 血中濃度が MIC を上廻る時間 (cover 時間) を 1.5~2 時間維持すること、2) 血中濃度が MIC を下廻る時間 (谷間時間) は、抵抗力が正常の宿主では 6 時間以内、抵抗力が零の宿主では 3 時間以内にとどめること、が望ましいとの仮説を提唱したが、今回は敗血症の症例について、この仮説の妥当性を検討し、臨床的にも応用可能であるとの結論を得たのでその成績を報告する。

対象および方法、1) 対象：東京都養育院付属病院の敗血症の症例 211 例のうち CET, CER の治療例を対象とした。そのうち CET, CER が単独で 3 日以上投与された発熱症例で、血中分離菌の感受性測定が可能であったものは CET 28 例, CER 20 例, 計 48 例である。この 48 例は男 25 名, 女 25 名, 年齢は 56~87 才(平均 76.2 才)であった。血中分離菌は大腸菌 13, 肺炎桿菌 6, エンテロバクター 2, 変形菌 6, 緑膿菌 2, 緑膿菌以外のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌 8, ブドウ球菌 11, 連鎖球菌 5, 嫌気性菌 8, カンジダ 2, であった。

投与経路は CET 点滴 23 例 (1 回量 2g 17, 1g 6), 静注 5 例 (1 回量 2g), CER 筋注 17 例 (1 回量 1g 9, 0.5g 8), 点滴 3 例 (1 回量 1g 1, 0.5g 2) である。

2) cover 時間と谷間時間の算出：病歴の記載をもとに CET, CER の推定血中濃度を各症例毎に求めた。高令者は一般健康成人に比して抗生物質の血中濃度は高く、また排泄も遅延する傾向があり、CET 2g 2 時間点滴時の血中濃度を高令者と一般成人で比較検討した結果、高令者で最高血中濃度は一般健康成人の 2 倍、血中半減期は 3 倍と仮定して大きな誤りはないとの成績を得たので、CET 2 時間点滴時の最高血中濃度は 1g 投与時 24 $\mu\text{g/ml}$, 2g 投与時 48 $\mu\text{g/ml}$, 半減期は 45 分とした。同様に CER の最高血中濃度も 0.5g 筋注時 32 $\mu\text{g/ml}$, 1g 筋注時 64 $\mu\text{g/ml}$, 半減期は 3 時間として、推定血中濃度曲線を描いた。

また血中分離菌の MIC を日本化学療法学会標準法に順じて測定した。この際、18 時間培養液の 100 倍稀釈

液の1白金耳を接種した。この起炎菌のMICを推定血中濃度曲線に記入してcover時間と谷間時間を算出し、これと臨床効果とを対比した。

臨床効果は、著効：3日以内に解熱傾向があり、7日以内に解熱して治療の転帰をとったもの、有効：解熱はしたが敗血症以外の原因で死亡したもの、無効：上記の条件を充さぬもの、の判定基準により判定した。

成績。1) CET, CERの投与回数と臨床効果

冒頭に述べた仮説をゆるく適応した成績は以下のとおりである。CET投与を少なくとも1日2回以上規則正しく行ない、かつ点滴例にあっては1回の点滴時間が3時間以内であったものは15例あり、うち11例が著効、有効であった。これに対しCET投与が1日1回、あるいは不規則間隔の2回、また1日2~3回点滴例でも1回の点滴時間が3時間を越えたものは計13例であり、そのうち著効、有効は4例にすぎず、残りの9例は無効であった。つまりCET点滴、静注28症例のうち著効、有効は15例あり、無効は13例であるが、著効、有効例の70%以上は少なくとも1日2回以上を規則正しく投与され、かつ1回の点滴時間が3時間以内であった例であり、逆に無効例の70%は投与回数が少いか点滴時間が長すぎた例であった。一方CERが少なくとも1日2回以上規則的に筋注された例は13例あるが、著効、有効はこの約半数の6例に過ぎず、他の7例は無効であり、CERが1日2回筋注されてもその投与間隔が不規則であったもの、1日1回筋注例、また点滴例で点滴時間が3時間以上の例7例のうち著効、有効3例、無効4例と、投与回数と臨床効果の関係はCETほど顕著ではなかった。

したがって抗生物質の効果発現に投与回数はある程度関係があると推察されたが、さらに投与方法のきめ細い分析が必要と解された。

2) 最高血中濃度・起炎菌のMICの比と臨床効果。CET点滴23症例につき、CETの最高血中濃度と起炎菌のMICの比を求め、これと臨床効果とを対比した。最高血中濃度がMICの5倍以上の7例中著効、有効5例、1~5倍の3例は全例著効あるいは有効であり、最高血中濃度がMICに達しなかった13例中著効、有効は僅かに3例で残りの10例は無効であった。このCETの最高血中濃度がMIC以上に著効、有効が多く、MICに達しないと無効が多い成績は危険率5%以下で有意であった。またCERの筋注、点滴の20例では最高血中濃度がMICの5倍以上の11例では8例が著効、有効、1~5倍の2例は無効、MICに達しない7例では有効1例、無効6例であった。CERの場合、最高血中濃度・MIC比と臨床効果の間に5%以下の危険率の有意差は

認められなかったが、CET23例とCER20例をまとめて有意差検定を行なうと、最高血中濃度がMICを越えた群とMIC以下の群の有効率に危険率1%以下の有意差がみとめられた。

3) cover時間と臨床効果。CETの点滴では30分で血中濃度が最高に達し、点滴終了までその濃度がplateauに維持されるため、点滴時間が2時間以上で最高血中濃度がMICを越えていた例は、そのままcover時間が1.5時間を越えていたものと解される。また点滴時間が1時間の例では、血中半減期を45分とすると作図から求めた1.5時間cover濃度は最高血中濃度の約40%である。今回の検討例でMICを越えた最高血中濃度が得られ、かつ点滴時間が2時間以内であった症例を検討すると、起炎菌のMICはすべて1.5時間cover濃度以下であったため、最高血中濃度がMICを越えた例は全例cover時間が1.5時間以上であった。一方MICに達しなかった例のcover時間は零であるために、結局CETの最高血中濃度/MIC比と臨床効果の項で検討した成績がそのままcover時間と臨床効果の関係に適応される結果であった。一方CERは高令者での血中半減期を3時間と仮定したので、作図上から1.5時間cover濃度を求めると最高血中濃度の75%の濃度であった(1g筋注で最高血中濃度64 μ g/ml、1.5時間cover濃度48 μ g/ml、0.5g筋注で最高血中濃度32 μ g/ml、1.5時間cover濃度24 μ g/ml)、つまり3時間という長い血中半減期のCERでは、最高血中濃度と1.5時間cover濃度の幅はそれほど広いものではなく、今回検討した症例では最高血中濃度がMICを超えた例はCET例と同様にすべて十分なcover時間が得られていた。したがって今回の場合はCET, CER例とも前項の最高血中濃度/MIC比と臨床効果の成績が、cover時間と臨床効果の成績と同一であったと考えられる。

4) 谷間時間と臨床効果。CET点滴投与23例のうち谷間時間が6時間以内のものは7例あり、うち6例が著効、有効であった。これに対し谷間時間が6時間以上の16例は5例が著効、11例が無効であり、谷間時間が6時間以内の例で高い有効率をしめした。CERの筋注・点滴20例では谷間時間が6時間以内の13例中8例が著効または有効で、5例が無効、谷間時間が6時間以上の7例では著効、有効が1例、無効6例であった。すなわちCERでもCET同様谷間時間が6時間以内のものに有効率が高く、谷間時間が6時間以上の例では無効例が多かった。CET・CER投与例全体で谷間時間が6時間以内と6時間以上の群の有効率の有意差を検定すると、危険率は5%以下で有意であった。

5) 投与方法の仮説と臨床効果(表1)。起炎菌のMIC

表 1 投与量、投与間隔と臨床効果

| dosage | | 適 | | 不適 | | |
|----------|------|----------------------------|--------|--------|------------------|-----|
| cover時間 | | ○ | | ○ | | |
| 谷間時間 | | ○ | | x | | |
| 臨床 効果 | CET | ○ ○ ○ ○ ○ ○ | ● ● | ○ ○ | ● ● ○ ○ | |
| | IVD例 | ○ ○ ○ ○ ○ ○ | ● ● | ○ ○ | ● ● ○ ○ | |
| | CER | ○ ○ ○ ○ ○ ○ | ● ● | ○ ○ | ● ● ○ ○ | |
| | | | | | | IM例 |
| 計 | 14 | 4 | 2 | 1 | 1 | 6 |
| 有効率 | 78% | | 30% | | | |

P<0.05

○ 著効・有効
● 無効

△ } MIC ≥ 100 μg/ml
▲ } MIC ≥ 100 μg/ml

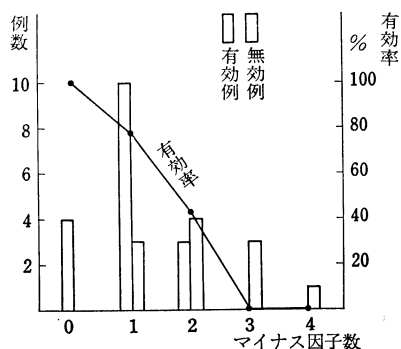
測定の結果、100 μg/ml 以上の高度耐性菌が CET 点滴 23 例中 9 例、CER 筋注 17 例中 3 例に認められたが、こういう高度耐性菌感染例は元來が CET、CER の適応ではないため、仮説の適応を検討する際には、これらを除外するのが妥当と考えた結果、CET 点滴 14 例、CER 筋注 14 例を分析対象とした。冒頭に述べた仮説、すなわち cover 時間が 1.5～2 時間以上でかつ谷間時間が 6 時間以内のものを dosage 適当例とし、この条件を充さぬものを dosage 不適当例とすると、CET 投与例の dosage 適当群の有効率は 86% (7 例中 6 例)、dosage 不適当群の有効率は 43% (7 例中 3 例) であり、有効率の有意差検定で危険率は 12% であった。CER 筋注例で dosage 適当例の有効率は 73% (11 例中 8 例)、dosage 不適当例の 3 例は全例が無効であり、この際の実効率の有意差検定では危険率が 17% であった。CET、CER 群とも単独では dosage の適否と有効率の間に危険率 5% 以下の有意性は認められなかったが、CET 投与例、CER 投与例をまとめて分析すると、dosage 適当例の有効率は 77% (18 例中 14 例)、dosage 不適当例の有効率は 30% (10 例中 3 例) となり、dosage の適否と有効率の有意性の危険率は 5% 以下であった。以上の成績から投与方法の仮説は実際の CER・CET の臨床

使用に適応して誤りないことが証明されたわけである。

6) 敗血症治療における抗生物質の適切な dosage の意義、感染治療の究極の担い手は主体であるため、化学療法の効果発現は宿主の保有している諸条件に左右される。敗血症の CET、CER 治療例で敗血症発症時の血清総蛋白の判明している 45 例につき、血清総蛋白、抗生物質の dosage の適否と臨床効果の関連を検討すると、総蛋白が 5.4 g/dl 以下の 16 例では dosage 適当のうち 2 例が著効、有効、3 例が無効、dosage 不適当のうち 2 例が著効、有効で 9 例が無効であった。これに対し総蛋白が 5.5 g/dl 以上の 29 例では dosage 適当のうち 13 例が著効、有効、2 例が無効、dosage が不適当のうち 5 例が著効、9 例が無効であった。とくに総蛋白が 4.9 g/dl 以下の 8 例は全例が無効で dosage 適当 3 例、不適当 5 例で、逆に総蛋白が 7 g/dl 以上の例では dosage 適当の 4 例は全例著効、dosage 不適当の 1 例は無効であった。これらについて有意差検定を行なうと、総蛋白が 5.4 g/dl 以下の群では dosage の適否と有効率の間に有意の関係は認められなかったが、5.5 g/dl 以上の群では危険率 1% 以下で dosage 適当群に有効率が高いとの成績であった。また総蛋白 5.5 g/dl を境界にして、5.5 g 以上の群に敗血症の著効、有効例が有意に多いといえる (危険率 5% 以下)。

次いで CET 点滴、CER 筋注例のうち起炎菌の MIC が 100 μg/ml 以下の 28 例を対象とし、敗血症治療上マイナスとなる因子の数と治療効果の検討を行なった。治療上マイナスとなる因子としては dosage 不適当、5.4 g/dl 以下の低蛋白血症、敗血症の原発感染巣としての褥瘡の存在、基礎疾患として悪性腫瘍か中枢神経障害があり、後者の場合これが反復性嚥下性肺炎や難治性尿路感染を併発しやすい例をそれぞれ 1 因子と考え、各因子の保有数別に有効率を算定した。マイナスの因子が零の例は全例が著効、または有効の転帰をとり、因子数 1

図 1 マイナス因子と効果 (敗血症 CER, CET 投与例)



では有効率 77%, 因子数 2 では有効率 43%, 因子数 3 以上では全例無効であった (図 1)。

以上の成績から敗血症の治療効果を左右する因子は幾つかあるが、抗生物質の適切な dosage もそのなかの重要な因子の 1 つと解される。

結論。EAGLE らの成績などを応用して CET・CER の投与仮説を以下のように作成し、その仮説の正当性を敗血症例で検討した。仮説は 1) 1.5 時間以上の cover 時間を保つこと, 2) 谷間時間を 6 時間以内にするこゝである。この仮説に適合した治療群の有効率は 76%, 不適合群の有効率は 36% で、これは 5% 以下の危険率で有意であり、仮説を CET・CER の臨床使用に適用して誤りないことを実証した。

しかし敗血症治療の効果は化学療法以外に種々な因子からも規制されており、不適当な化学療法のはかに低蛋白血症、悪性腫瘍、脳血管障害、褥瘡などがマイナスの因子と解された。これらのマイナス因子のうち治療により修正可能なものは不適当な化学療法と低蛋白血症であり、この意味において投与量、投与間隔の理論に適合した化学療法は敗血症治療上極めて重要である。

(2) 追加 CET の投与間隔から見た術後感染予防効果について

柴田清人・加藤文彦・品川長夫
名古屋市立大第一外科

術後感染は患者にとっても、外科医の立場からしても最も不愉快なことである。したがって術後感染予防は外科医が手術々式とともに最も関心の高い事項の 1 つである。この意味において予防的薬療法 (Chemoprophylaxis) は現時点においては評価はまちまちであり、学問的には批判もあるが、われわれはこれについて絶えず検討を加えている次第である。

われわれは最近 1 つの試みとして島田博士らの報告している CET の投与量、投与間隔による臨床的有効例の方法に準拠し、CET 2g を 1~2 時間 (5% 葡萄糖 100 cc に溶解) で点滴投与する。これを毎 12 時毎 2 回群と毎 8 時間毎に 3 回投与する群とに分けてその感染予防効果を検討した。

1. 対象疾患

対象疾患は直腸癌を選び、その根治手術である直腸切断術の術後感染について検討した。

その理由は本術式は大腸の終末部、肛門部など細菌汚染部の広範切除が対象になること骨盤腔の広い廓清、人工肛門の造設などが行なわれることとならんで患者は抵抗力の減弱した老人に多いことから大腸菌をはじめとす

表 1 術後感染予防総合効果判定基準

| 判定項目 | |
|---|-----------|
| 1) 術後 5 日目以降の体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ | (7 日目判定) |
| 2) 術後 5 日目以降の WBC $\geq 9,000$ | (7 日目判定) |
| 3) Drain 排液細菌陽性 | (7 日目判定) |
| 4) 創部膿汁汚染 | (7 日目判定) |
| 5) 遠隔感染—呼吸器, 尿路他 | (7 日目判定) |
| 6) 遺残膿瘍 | (14 日目判定) |
| 判定基準 | |
| 上記 6 項目の該当項目数により | |
| 著 効 | —0 |
| 有 効 | —1~3 |
| やや有効 | —4~5 |
| 無 効 | —6 |

るグラム陰性桿菌による術後感染が非常に高い頻度を示しているからである。

術後感染予防の判定項目と判定基準は表 1 のとおりで術後発熱日数、白血球数、ドレーン排液の細菌培養、創部感染、遠隔感染、遺残膿瘍の 6 項目についてその当該項目数から 4 段階に分けて成績を出した。

2. 対象症例

対象とした症例はわれわれの教室と国立がんセンター外科における最近 2 年間の直腸切断術施行例の 49 例でランダム割付けにより 3 回投与群 (以下 A 群) と 2 回投与群 (以下 B 群) の 2 群に分類した。直腸切断術の会陰創は従来ガーゼタンポナーデあるいはドレーンを挿入する方法で処理されていた。しかし近年、手術手技、術前術後管理、化学療法の進歩とあいまって 1 次的に縫合閉鎖し、持続吸引法を用いて 1 期的縫合閉鎖が行なわれるようになった。出血または汚染のために 1 期的縫合閉鎖が出来ず、ガーゼタンポナーデ、ドレーンを挿入した症例は除外し、1 期的縫合閉鎖が行なわれた 42 症例 (A 群 19 例, B 群 23 例) を対象とした。

3. 成績

1) 術後発熱日数

有熱範囲を 37.5°C とすると A 群は平均 3.2 日, B 群は 8.8 日となり、 37.0°C としたときにも有意の差で A 群に早く解熱する傾向が認められた。

2) 白血球数

術後 4 日目までは A 群と B 群の間に有意の差は見られなかった。術後 5 日目以降では 9,000 以上の値を示す例は A 群では 19 例中 6 例 (31.0%), B 群では 22 例中 12 例 (54.5%) で後者に多い傾向が見られた。

3) 吸引チューブ (ドレーン) 排液の細菌培養

吸引チューブ排液またはチューブ抜去時その先端部の細菌培養が行なわれた症例は A 群で 9 例, B 群で 7 例で

表 2 直腸癌術後感染予防総合効果判定

| 判定項目 | 症例判定日 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
|--|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 術後5日目以降の体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ | 7日目 | - | + | + | - | + | - | - | + | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - |
| 術後5日目以降のWBC $\geq 9,000$ | | - | X | + | - | - | - | X | + | + | X | + | + | - | - | - | - | - | - | - |
| Drain 排液細菌陽性 | | X | - | X | X | X | X | - | - | - | - | - | - | X | X | X | X | - | - | X |
| 創部膿汁汚染 | | - | + | + | - | - | - | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 遠隔感染(呼吸器尿路他) | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 遺残膿瘍 | 14日目 | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | + | - | - |
| 判定基準 (該当項目数) | | 0 | 2 | 3 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | 3 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 著効 | 0 | 著 | 有 | 有 | 著 | 有 | 著 | 有 | 有 | 有 | 著 | 有 | 有 | 有 | 著 | 著 | 著 | 有 | 著 | 著 |
| 有効 | 1~3 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 |
| やや有効 | 4~5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 無効 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 3 真腸癌術後感染予防総合効果判定

| 判定項目 | 症例判定日 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | |
|--|-------|----|----|----|----|----|----|----|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 術後5日目以降の体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ | 7日目 | - | - | - | + | + | - | + | + | + | + | - | - | + | + | - | + | - | + | - | - | + | + | - | |
| 術後5日目以降のWBC $\geq 9,000$ | | X | + | - | - | + | X | + | + | + | - | + | X | X | + | X | - | - | + | + | - | - | - | - | |
| Drain 排液細菌陽性 | | X | X | X | X | X | - | X | + | X | - | + | X | X | + | X | - | - | X | X | X | X | X | X | X |
| 創部膿汁汚染 | | + | + | + | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - | + | + | + | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 遠隔感染(呼吸器尿路他) | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 遺残膿瘍 | 14日目 | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | + | - | - | + | - | - | - | - | - | - | + | + | - | |
| 判定基準 (該当項目数) | | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 | 2 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | |
| 著効 | 0 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 著 | 有 | やや有効 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 著 | 有 | 有 | 有 | 有 | 著 | | |
| 有効 | 1~3 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | 効 | |
| やや有効 | 4~5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 無効 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ある。A群では全例菌陰性でB群では3例に陽性で検出菌は *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* などで CET に感受性のない細菌が多く見られた。

4) 創部感染

腹部創はA群0, B群で3例(13.0%)であった。会陰創ではA群で9例(47.4%), B群では14例(60.9%)であった。これには単なる硬結なども入っているの

で純粋な創感染はこれより少いし、これらが重篤な感染症に進展したものはない。一部の創感染を認めても従来の開放処置のものよりも遙かに短期間で治癒している。この部でもB群よりA群がより効果的である。

5) 遠隔感染

呼吸器感染は両群ともに認められず、尿路感染がA群では1例(5.3%), B群で3例(13.0%)に認められただけである。

6) BUN, GOT, GPT の変動

一過性に高値を示したものもあるが、手術、麻酔、輸血などの影響もあり、AとBの間に有意の差は認められなかった。

7) 総合効果判定

判定基準からするとA群は著効 9/19 (47.4%)、有効 10/19 (52.6%) (表2)、B群は著効 3/23 (13.0%)、有効 19/23 (82.6%) (表3) で、A群に有効であると考えられる。

4. まとめ

深谷、島田、真下の報告による CET の間隔を異にする投与法の 2 群について、直腸切断術後の術後感染効果を試みた。有効血中濃度のいわゆる谷間時間を 6 時間以内にしたものが効果は優秀であると判定された。

(3) 偏腎疾患をモデルとして

坂 義 人

岐阜泌尿器科

一般に腎機能が障害されると、当該腎は感染を伴いやすく、さらに感染の遷延は腎機能低下をより促進する。このような状態が偏腎腎にみられる場合には、化学療法効果を十分にあげ得ない場合も多々みられる。これは 1 側の腎機能が低下した場合には、対側の健腎がその機能を代償し、投与薬剤が健腎から高いクリアランスで排泄されるという特殊な状態が存在するからと考えられている。Fig.1 は健腎の代償機能と患腎機能の関係を模式化してみたものであるが、代償機能のない場合 A は各腎機能の比率が 25 : 50 となり、代償機能の存在する B の場合には 25 : 50 + α となりこの比率に差が生じてくる。ではこのような代償作用が、はたして抗生剤についてもみられるのであろうか。Fig.2 はこの点について、患腎の障害程度と健腎からの抗生剤排泄量を家兎を用いて sulbenicillin (以下 SBPC と略す) について比較したものである。個々の家兎により総投与量が異なるためかなりのばらつきはみられるが、全体的にみると患腎機能障害の強いものほど健腎からの排泄量が増加してくる傾向がみられている。Kanamycin (以下 KM と略す) についても同様の成績であった。もし代償機能がないならば、健腎からの排泄量は常に一定であるため水平方向に一致してくるはずである。このことは抗生剤の排泄に関しても健腎の代償機能が発揮されていることを示している。したがって偏腎障害例に抗生剤を投与する場合には常にこの代償作用という特殊な状態を考慮しなければならない。しかし、このような場合の投生剤排泄動態に関しては、まだ不明の点が多く残っており、これらを明

Fig. 1

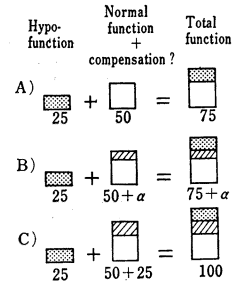


Fig. 2 Antibiotic recovery from the healthy kidney and severity of the renal impairment (SBPC)

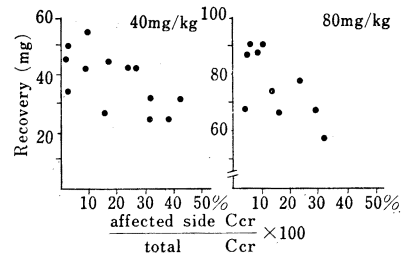


Fig. 3 Correlation between C_{Cr} and C_{SBPC}

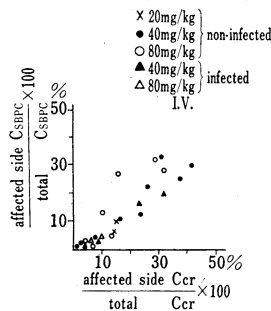
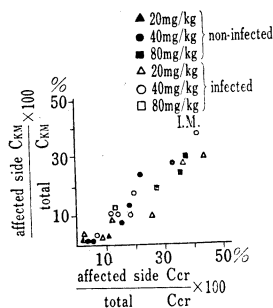


Fig. 4 Correlation between C_{Cr} and C_{KM}



らかにすることによって、はじめて適正な投与法が確立されるものと考えられる。代償機能は腎内血流とも関連し、腎病巣内濃度に表現されているものと思われるが、厳密な腎病巣内濃度の検討は少くとも現時点では困難であるため、今回は尿中排泄に関して動物およびヒトについて検討を進めた。用いた抗生剤は腎から排泄の良い SBPC と KM で、腎機能の障害は、泌尿器科領域に多くみられる尿流障害に基づくものとした。動物実験では、体重 3 kg 前後の白色家兎、雄の右側尿管に尿管狭窄を作製し、その 2 日～1 週間後に右尿管皮膚瘻術を行なった。尿管皮膚瘻設置 2 日以後の適当な時期に SBPC 40 および 80 mg/kg または、KM 20 および 40 mg/kg を 1 日以上のできるだけ近い間隔をおいて cross over で静注および筋注し、健腎尿は膀胱からカテーテル導尿で各々 2 時間、採尿した。同時に尿量を確保するため 5% 糖の点滴を行なった。さらに感染群については、尿管皮膚瘻設置の際に *E. coli* (JC-2) の overnight broth culture を 100 倍希釈し、その 0.2 ml をスプリントチューブから注入して、1 日間結紮した後に開除して用いた。

Fig. 3, 4 は障害腎におけるクレアチンクリアランスの総腎機能に対する割合と障害腎薬剤クリアランスの総腎薬剤クリアランスに対する割合の関係をみたものである。両薬剤ともに直線関係がみられ、SBPC の回帰直線は $y=0.68x+1.7$, $r=0.8$, で KM のそれは、 $y=0.73x+0.99$, $r=0.89$ となったがこれは両薬剤の排泄がクレアチンの排泄と比較的よく相関することを示している。今回の実験では KM は SBPC に比してわずかに高い回帰係数であったが、両薬剤とも非感染群、感染群の間には症例数も少ない関係か、大きな差はみられなかった。次に投与量を増加した場合には、はたして患腎の総腎に対する排泄率に変化が生ずるものであろうか。この点について、SBPC 40, 80 mg/kg および KM 20, 40 mg/kg を cross over 投与して検討してみた。その結果この範囲における増量によっては患腎からの排泄率に変化がないことがうかがえた。偏腎障害作製前と後の血中半減期も調べてみた。全体的にみると障害後の半減期は多少延長傾向がみられるが、この傾向は患腎の障害程度や抗生剤排泄程度との相関性がなく、また、手術後の水分摂取低下や手術浸襲等を考え合わせると、みかけ上の延長とも考えられた。一方、尿中濃度と腎組織内濃度の関係をみてみると患腎の尿中濃度の低下につれて腎組織内濃度にも低下がみられ、その濃度勾配は尿、腎髄質、腎皮質の順となる。以上から、動物においては、SBPC および KM の排泄はクレアチンの排泄と相関関係がみられること、投与量を上昇させると recovery

にも dose response がみられ患腎の総腎に対する排泄率に変化のないことがわかった。

次にヒトについてこれらの点を経時的に追究してみた。症例 1 は長期にわたる右尿管結石症例で尿管切石術時に F. 7~8 相当のシリコンチューブを尿管に留置し、5 日後に SBPC を 1g および 7 日後に 4g を one shot 静注し 2 時間毎に分腎尿を採取し、また適時採血を行なって、各時間尿について SBPC 尿中回収率と分腎クリアランスの比をみてみた (Fig. 5)。尿中濃度は 1g, 4g 投与とも患腎尿は健腎尿に比して低い値で、両者はほぼ平行していた。尿中回収率を経時的にみみると最初の 2 時間で 35~45% の尿中回収がみられ、以後の各時間回収量は比較的少なくなっている。一方、総腎に対する患腎の回収率は各時間とも 30% 台と一定しており、この比率は投与量を 4 倍に上昇しても、とくに変化がみられなかった。すなわち少なくとも 8 時間以内では、排泄率に大した変化はみられないようである。なおこのものの最初の 2 時間尿を用いた患腎の総腎に対するクレアチンクリアランスは 1g 投与時 39.3%, 4g 投与時 39.5% であった。

症例 2 も腎結石症例であるが、術後の旧患腎尿量が 30 ml 前後で総腎に対する患腎のクレアチンクリアランス比が 1% 以下と障害程度のきわめて高度な症例で、さらに長時間後までの経時的变化を追ってみた。すると SBPC 1g および 2g 投与とも 20~40 時間の尿中濃度に患腎側のほうが高くなるという逆転現象がみられ、また患腎の総腎に対する SBPC 排泄率にも上昇がみられた。この頃には血中抗生剤は全く消失しており、また尿中濃度としては 10 $\mu\text{g/ml}$ 前後のきわめて低い値であった。これは単なる血中蓄積ということではなく、尿細管内残存によるものではないかと思われる。一方、患腎尿の初期の濃度についてみてみると、きわめて高度の障害にもかかわらず、100~400 $\mu\text{g/ml}$ にも達しており、これはいわゆる感受性菌の MIC を上回る濃度と考えられる。

以上、代表的な例を紹介したが、この他の症例もまじえて患腎の総腎に対する排泄率の経時的变化をみてる

Fig. 5 Rate of isolated urinary excretion, Comparison between 1g and 4g administration of SBPC

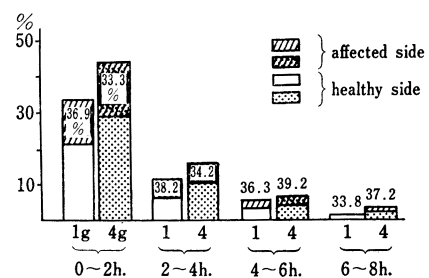


Fig. 6 Changes of antibiotic excretory rate on the affected side
—0.25, 1, 2 and 4g of SBPC—

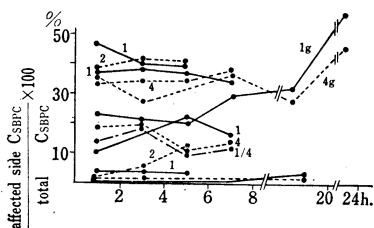
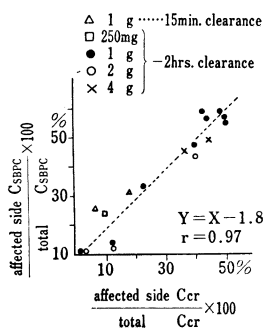


Fig. 7 Correlation between C_{Cr} and C_{SBPC} on the affected side



と、Fig. 6 のように各投与量とも 6~8 時間後まではだいたい同じ排泄率を示しており、また投与量を増しても今回の SBPC 4g 以内ではこの排泄率に大した変化はみられなかった。また排泄率をみるには 2 時間採尿で良いものか、さらに長時間必要なものかを検討してみたが、最初の 2 時間排泄量で比較しても、さらに長時間の排泄量で比較しても両者に大きな差はみられないことがわかった。これは静注した SBPC の多くが点滴効果ともあいまって初期の 2 時間に排泄されること、それ以後もしばらくの間は同じ排泄率で排泄されること、および、後期になって排泄率に変化が起っても絶対量がきわめて少ないため全体に与える影響は非常に少なくなるためと考えられる。したがって排泄比は 2 時間 recovery を利用すれば良いことになる。

全 12 症例、17 回の検討結果をクレアチニンクリアランスと抗生剤クリアランスの関係でまとめてみると、Fig. 7 のように以外によく相関しており腎機能の低下につれて抗生剤の患腎からの排泄比率も低下してくることがわかる。このことは見方を変えれば腎機能の低下につれて健腎からの排泄比率が増加してくることになる。しかし、これだけでは健腎の代償機能が発揮されているも

のかどうか判断できないが、Fig. 2 にも示したように患腎機能低下につれて健腎からの排泄量の絶対値が増加してくることから、代償作用が発揮されているものと思われる。

さて以上の結果を簡単にまとめてみると偏腎疾患の場合には健腎の代償機能がみられること、SBPC および KM の recovery はクレアチニンのそれとよく相関し、投与量を上昇させると recovery にも dose response がみられること、またその recovery の患側、健側比率は 6~8 時間以内であれば、経時的にはほぼ一定であるが長時間後になると患側の比率が増加する傾向にあり、これは抗生剤の尿細管内残存によるものではないかと推察される。一方、尿中濃度は recovery と尿量によって規定されるので尿量の減少傾向のみみられる腎障害型では尿中濃度は案外高くなりうることもわかった。また健腎には代償機能があるため総腎機能で患腎の抗生剤排泄率を推定することは不可能である。したがって臨床においては、個々の症例について、分腎機能を測定しうる場合には、尿量とクレアチニン濃度を測定することによって、必要とする尿中濃度を得るための投与量を推定する方法が考えられる。Fig. 8 は両腎に機能差のある場合の 1 側尿中に必要な濃度を得るための 1 つの投与量算出方法を考えてみたものである。この場合の必要な濃度とは正常人に常用投与を行なった場合に得られるであろう尿中濃度ということである。またこれはあくまでもクレアチニンと薬剤の排泄が相関するという条件を満たした場合の理論的なものであり、実際の臨床例においては多くの factor を考慮しなくてはならない。例えば薬剤によっては患腎機能の低下により、クレアチニンの排泄と相関関係がくずれるものもあり、この場合には α で、また総腎機能の低下がみられる場合には β で、さらに閉塞程度の強い場合には γ で、といったように、多くの factor で補正する必要があると思われる。しかし、比較的単純

Fig. 8 Modification of dosage in the case with different renal functions

$$X = \frac{\text{Ordinary therapeutic dosage}}{\text{C}} \times \frac{V}{C} \cdot \alpha \cdot \beta \cdot \gamma \cdot \delta \cdot \epsilon$$

$$C = \frac{V \cdot \text{Urine volume (affected side)}}{\text{Urine volume (total)}} \cdot \frac{\text{Creatinine excretion (affected side)}}{\text{Creatinine excretion (total)}}$$

α : severity of impairment of the affected kidney
 β : total renal function
 γ : grade of urinary stasis (washout effect)
 δ : others
 ϵ : others

な、偏側腎だけの障害例に、クレアチニンとよく相関する薬剤を使用する場合には、 α 、 β 等の補正係数がすべて1に近くなり、求める投与量は常用投与量の C/V 倍ということになる。この結果、投与量が増大すれば全身はもとより患腎にも健腎にも多くの薬剤が送りこまれることになるため、そのための副作用腎障害という点も抗生剤によっては重要になり、これらの点や先程の α 、 β 等の補正係数をどのように考えていくかが今後の課題と考えられる。

さて今までは偏腎障害という特殊状態にしぼって話を進めてきたが、偏腎障害に限らず一般感染症に対する抗生剤投与方法についても、以前から研究を進めてきた。抗生剤の細菌増殖抑制効果について濃度と作用時間の関係を biophotometer でみてみると、ABPC では高濃度短時間作用より低濃度でも長時間作用させたほうがすぐれているというデータを得ている。しかし KM ではこのような結果は得られず、高濃度短時間作用のほうがすぐれているとはいえないまでも、SBPC とは明らかに異なった抑制効果を示すことを確認している。このことはマウスを用いた動物実験でも認められ、両薬剤の最適投与法は異なる可能性のあることを示唆している。すなわち、偏腎疾患時の投与法を考える場合でも、当然一般感染症に対する投与法も非常に重要な要素となるわけである。

今回は偏腎疾患時の投与法について基礎的研究の一端を紹介したが、まだ未解決の問題が数多く残っており、今後もこれらの点を追究していく考えている。また、この方面の研究がさらに発展するよう希望する。

(4) 腎不全時の抗生剤療法

薬動学的解析による投与方法開発の試み

齋藤 篤・山路 武久

東京慈恵会医科大学第二内科

目的

細菌感染症を合併した腎不全患者に化学療法を行なう場合、通常つぎの2点が問題となる。その第1は高い血中濃度が長時間持続するために、無計画な連用によって副作用(毒性)が出現しやすくなることであり、第2は副作用を恐れるあまりに、薬効がえられない程度の少量使用しかなされないことである。したがって、副作用を招来することなく、充分な臨床成果を挙げるためには薬剤ごとの腎機能に応じた薬動学的特性を正しく理解したうえで、適切な使用薬剤、使用法などを決定する必要がある。

われわれは健康成人から高度腎不全にいたる諸腎機能者を対象に penicillin 剤, cephalosporin 剤ならびに

aminoglycoside 剤の体内動態を検討し、ついで、それらの薬動学的特徴をもとに腎不全患者に対する上記3系剤の適正使用法の開発を試みた。

対象ならびに方法

対象は諸腎機能者 40 例であり、これらを内因性 creatinine clearance (C_{Cr}) の程度によって、 $C_{Cr} \geq 80$ ml/min. (11例), $50 \text{ ml/min.} \leq C_{Cr} < 80 \text{ ml/min.}$ (9例), $20 \text{ ml/min.} \leq C_{Cr} < 50 \text{ ml/min.}$ (8例), $C_{Cr} < 20 \text{ ml/min.}$ (12例)の4群に分類した。

検討抗生剤の種類、使用量、使用法は以下のとおりである。

carbenicillin (CBPC) 1,000 mg 1回静注

cefazolin (CEZ) 1,000 mg 1回静注

tobramycin (TOB) 50 mg 1回筋注

amikacin (AMK) 100 mg 1回筋注

以上の諸種抗生剤の所定量を静注あるいは筋注したのち、(1/2), 1, 2, (4), 6, 12, 24 時間後に採血し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした cup 法によってそれぞれの血中濃度を測定した。同時に各剤注射後 0~2, 2~4, 4~6 時間の尿中濃度を測定し、これに尿量を乗じて尿中回収量を求め、使用量との比から尿中回収率を算出した。なお薬動学上の各 parameter は所定の方法にしたがって算出した。ついで、各剤の薬動学的成績をもとに、DETTLI らの方法に準じて腎不全患者に対する維持量ならびに初回量を求め、さらに患者体重、腎機能正常者における体重当りの使用量を parameter に組み入れた使用量決定のための方式を作製した。

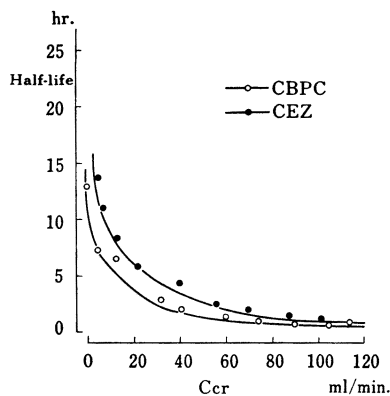
成績

1. 薬動学的検討

CBPC および CEZ を各 1,000 mg ずつ 1 回静注した際の血中濃度は、腎機能正常例では注射後 1/2 時間に前者で $28.3 \mu\text{g/ml}$ 、後者で $31.4 \mu\text{g/ml}$ の最高値を示し、以後はそれぞれ 0.83 時間、1.41 時間の血中半減期をもって減少して 6 時間後には $0.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.6 \mu\text{g/ml}$ となったが、腎機能障害の進行につれて血中濃度は高く、かつ血中半減期は延長し、 $C_{Cr} < 20 \text{ ml/min.}$ の症例では 24 時間後でもなお $8.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $20.2 \mu\text{g/ml}$ の高値を示した。

TOB 50 mg を 1 回筋注した際の血中濃度は、腎機能正常例においては注射 1 時間後に最高値 $3.7 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後 1.97 時間の血中半減期で減少して 6 時間後には $0.6 \mu\text{g/ml}$ となったが、CBPC, CEZ にくらべて腎機能低下に伴う血中濃度の遅延傾向は一層顕著であった。AMK も TOB 類似の血中濃度推移を示し、血中半減期は腎機能正常時の 1.6 時間から、腎機能が低下する

Fig. 1 Relationship between renal function and half-lives of carbenicillin and cefazolin



につれて順次延長し、 $C_{Cr} < 20$ ml/min. でのそれは 25.44 時間と著明な延長がみられた。

CBPC, CEZ, TOB, AMK 4 剤の血中消失速度定数 (m) はいずれも腎機能の低下とともに減少し、 C_{Cr} との間にはそれぞれつぎの 1 次式が成立した。

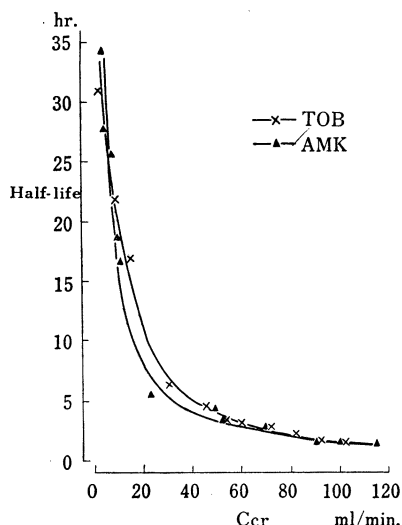
$$\text{CBPC} \dots m = 0.00790 C_{Cr} + 0.0369$$

$$\text{CEZ} \dots m = 0.00489 C_{Cr} + 0.0152$$

$$\text{TOB} \dots m = 0.00371 C_{Cr} + 0.00383$$

$$\text{AMK} \dots m = 0.00398 C_{Cr} + 0.00259$$

Fig. 2 Relationship between renal function and half-lives of tobramycin and amikacin



以上の回帰直線式で、TOB, AMK の第 2 項は CBPC, CEZ のそれより極めて小さく、本式からも aminoglycoside 剤の排泄機序として腎の果す役割の大きいことが確認された。

一方、各剤の血中半減期と C_{Cr} の間には Fig. 1, 2

Table 1 Pharmacokinetic data of antibiotics

| Carbenicillin. | | | | | | | | |
|-----------------------|------------------|-----------|----------------------|---------|-------------|-----------------|-----------------|-------------|
| C_{Cr} (ml/min.) | m (h^{-1}) | $T/2$ (h) | C_0 ($\mu g/ml$) | RVD (L) | K_s (%/h) | C_s (ml/min.) | C_r (ml/min.) | K_r (%/h) |
| $C_{Cr} > 80$ | 0.838 | 0.83 | 44.15 | 22.65 | 83.79 | 316.31 | 238.05 | 63.06 |
| $80 > C_{Cr} \geq 50$ | 0.568 | 1.22 | 38.29 | 26.12 | 56.78 | 247.18 | 86.10 | 19.78 |
| $50 > C_{Cr} \geq 20$ | 0.263 | 2.63 | 33.31 | 30.02 | 26.32 | 131.69 | 51.16 | 10.14 |
| $20 > C_{Cr}$ | 0.068 | 10.20 | 61.22 | 16.33 | 6.79 | 18.48 | 2.11 | 0.78 |
| Cefazolin | | | | | | | | |
| $C_{Cr} \geq 80$ | 0.491 | 1.41 | 34.97 | 28.60 | 49.16 | 234.04 | 99.91 | 20.96 |
| $80 > C_{Cr} \geq 50$ | 0.316 | 2.19 | 38.27 | 26.10 | 31.65 | 137.62 | 50.84 | 11.67 |
| $50 > C_{Cr} \geq 20$ | 0.132 | 5.26 | 68.69 | 14.56 | 13.18 | 32.03 | 20.73 | 8.54 |
| $20 > C_{Cr}$ | 0.062 | 11.10 | 109.27 | 9.15 | 6.25 | 9.46 | 1.62 | 1.06 |
| Tobramycin | | | | | | | | |
| $C_{Cr} > 80$ | 0.353 | 1.97 | 5.26 | 9.51 | 35.27 | 55.90 | 42.79 | 27.00 |
| $80 > C_{Cr} \geq 50$ | 0.225 | 3.08 | 8.14 | 6.14 | 22.49 | 23.01 | 10.13 | 9.90 |
| $50 > C_{Cr} \geq 20$ | 0.125 | 5.54 | 8.84 | 5.66 | 12.52 | 11.81 | 4.45 | 4.72 |
| $20 > C_{Cr}$ | 0.032 | 21.82 | 9.91 | 5.05 | 3.18 | 2.68 | 0.63 | 0.75 |
| Amikacin | | | | | | | | |
| $C_{Cr} \geq 80$ | 0.437 | 1.59 | 8.36 | 11.96 | 43.71 | 87.13 | 65.59 | 32.90 |
| $80 > C_{Cr} \geq 50$ | 0.213 | 3.26 | 11.13 | 8.98 | 21.27 | 31.83 | 11.39 | 7.61 |
| $50 > C_{Cr} \geq 20$ | 0.138 | 5.01 | 13.89 | 7.20 | 13.83 | 16.60 | 5.42 | 4.52 |
| $20 > C_{Cr}$ | 0.027 | 25.44 | 17.26 | 5.79 | 2.73 | 2.63 | 0.65 | 0.67 |

のような関係が認められた。ことに $C_{Cr} < 20$ ml/min. では血中半減期は著明に延長し、しかも、その程度は両 aminoglycoside 剤において著明で、以下 CEZ, CBPC の順であった。

CBPC, CEZ の尿中濃度ならびに尿中回収率は両剤はほぼ類似の傾向を示した。すなわち、腎機能正常例での最高尿中濃度はいずれも静注後 0~2 時間値 (1,637 μ g/ml, 1,555 μ g/ml) にあり、0~6 時間の尿中回収率は使用量の 62.4%, 62.0% であった。しかしながら、腎機能の低下に伴い両剤の尿中濃度、尿中回収率は漸減して $C_{Cr} < 20$ ml/min. では尿中濃度の最高値は静注後 2~4 時間に遅延し、6 時間までにそれぞれ 2.3%, 3.2% が回収されたに過ぎなかった。

TOB, AMK の最高尿中濃度は筋注後 0~2 時間値にあり、腎機能正常例では 172.3 μ g/ml, 228 μ g/ml を示したが、腎機能の低下につれて両剤ともに尿中回収率は減少し、 $C_{Cr} < 20$ ml/min. の症例における 6 時間までの尿中回収率は僅かに 3.0%, 2.5% であった。

以上 4 剤の諸種腎機能時における薬動学的成績は Table 1 のとおりである。

2. 抗生剤適正使用法の開発

腎不全時の化学療法に関しては今日までに数多くの報告がみられるが、大別すると以下のとおりである。

(1) 通常初回量使用后、維持量として使用薬剤の血中半減期ごとに初回量の半分を用いる方法：本法は腎機能正常者と同程度の最高血中濃度をうることが可能であり、しかも、次回使用時まで有効血中濃度を維持しうる利点を有している。

(2) 血中半減期の 2~3 倍の間隔で通常量を使用する方法：最高血中濃度は腎機能正常者のそれを上まわることが、高度腎不全患者には使用間隔が長すぎて原因菌の最小発育阻止濃度を下まわることによる血中濃度が長時間持続する欠点がある。

以上の 2 法は簡便なうえ高い最高血中濃度がえられるので、有効領域の幅が広い広域合成 penicillin 剤および cephalosporin 剤使用の際にしばしば用いられている。

(3) 使用間隔は腎機能正常者の場合と同等であるが、1 回使用量を腎機能の程度に応じて減ずる方法：DETLI らが提唱している方法で、最高血中濃度は異常

Table 2 Loading and maintenance dosage equations of carbenicillin and cefazolin for patient with renal insufficiency

| Antibiotics | Loading dose | Maintenance dose (every 8 hours) |
|-------------|---|---|
| CBPC | $\frac{D \times W}{5.2 \times 10^4} [(C_{Cr} + 170)^2 - 20300]$ | $\frac{D \times W}{105} (C_{Cr} + 4.7)$ |
| CEZ | $\frac{D \times W}{4.7 \times 10^4} [(C_{Cr} + 128)^2 - 3900]$ | $\frac{D \times W}{103} (C_{Cr} + 3)$ |

D : Dose in patient with normal renal function (mg/kg)

W : Body weight (kg)

Table 3 Loading and maintenance dosage equations of tobramycin for patient with renal insufficiency

| Dosage | Interval | every 8 hours | every 12 hours |
|-----------------------|----------|---|---|
| Loading dose (mg) | | $\frac{D \times W}{5.0 \times 10^4} [(C_{Cr} + 129)^2 + 350]$ | $\frac{D \times W}{5.1 \times 10^4} [(C_{Cr} + 154)^2 - 12900]$ |
| Maintenance dose (mg) | | $\frac{D \times W}{101} (C_{Cr} + 1)$ | |

D : Dose in patient with normal renal function (mg/kg)

W : Body weight (kg)

Table 4 Loading and maintenance dosage equations of amikacin for patient with renal insufficiency

| Dosage | Interval | every 8 hours | every 12 hours |
|-----------------------|----------|--|---|
| Loading dose (mg) | | $\frac{D \times W}{4.5 \times 10^4} [(C_{Cr} + 113)^2 + 1600]$ | $\frac{D \times W}{4.9 \times 10^4} [(C_{Cr} + 148)^2 - 12150]$ |
| Maintenance dose (mg) | | $\frac{D \times W}{101} (C_{Cr} + 0.7)$ | |

高値を示さず、常時はほぼ一定した定常血中濃度がえられる。本法は薬剤の血中からの総消失速度定数は腎外および腎からの消失速度定数の和であり、 C_{0r} を函数とした次1式で表わされるという事実に基いたものである。

われわれは(3)の方法による使用法開発の目的で、前項で求めたCBPC, CEZ, TOB, AMK 4剤の回帰直線式とDETTLIらの維持量、初回量を求める式とから、患者体重および腎機能正常者での体重当りの1回使用量(8ないし12時間ごとの使用)をparameterとした方式を作製した(Table 2, 3, 4)。

使用量の決定に際して、DETTLIらの方法ではその都度兼剤の血中消失速度定数と C_{0r} の関係を求めたうえで煩雑な計算を必要とするが、われわれの方法は初回量ならびに維持量を比較的簡単に算出できる利点を有しているものと考えられる。

結語

Carbenicillin, cefazolin, tobramycinならびにamikacinの諸種腎機能時における兼動力学的検討成績をもとに、腎不全患者にこれら4剤を間歇使用する際の適正使用法を考案した。

シンポジウム II

嫌気性菌感染症と化学療法

(司会) 鈴木 祥一郎

岐阜大学医学部微生物学教室

嫌気性菌による感染症は近時臨床各科において注目されてきている。しかしまだまだ関心の低い施設が多く、また細菌検査の技術に関しても十分でない点が多い。このシンポジウムの目的は、一つは啓蒙的のものであり、一つは最新の知見を綜説することである。つまり相反する二つの目的を、限られた時間内にのべられるので、演者の先生方の御苦労があった。

各演説の内容は後に詳細に述べられる。以下簡単な御紹介と司会者としての感想を記したい。

第一席、上野一恵博士：「嫌気性菌の分類と薬剤感受性」

近時嫌気性菌の分類学に大、小いろいろの変更が起り、将来も変わってゆくであろうと思われる。私共この方面の専門家でも、これらの変化についてゆくことは容易ではない。

上野博士は私共の教室の事実上の研究指導者であり、多年この方面の理論と実際を研究されている。GAM 培地、TEP 培地、メトロニダゾールの抗菌力などの発明、発見をしている。

今回は嫌気性菌の分類の概要、性状検査、簡易同定法

について、また主要な化学療法剤の嫌気性菌に対する抗菌力をのべたが熱演しすぎて時間が超過したのが残念であった。

第二席、岡田淳君：「臨床細菌学の立場から」

順天堂大学中検の長年の成績をもとに、臨床検査の立場からのべた。同中検は云うまでもなく、小酒井教授のもとに、小栗女史の献身的な努力により、日本の臨床細菌学の指導的役割を果たしている。特にその年次別成績は長くこの方面の道しるべになるであろう。

第三席、中村功博士：「内科の立場から」

中村博士は内科医として臨床細菌学者として、多年嫌気性菌感染症に関して、貴重な症例や研究成績を発表されている。今回は特に焦点を、敗血症、心内膜炎、膿胸におき、起炎菌と治療につきのべられた。CPが治療上不可欠である点など、明快な御演説は聴衆のすべてを傾聴させたのである。

第四席、岩井重富博士：「外科の立場から」

日大の石山教授は、嫌気性菌感染症研究会の会長として、長くこの方面の研究者の育成に努められた。岩井博士は石山教授の愛弟子で英国留学から帰朝された学究である。鷹取博士との協同研究として、石山外科教室における多年のデータのほかに、英国での消化器疾患開腹手術時の前処置など実験的研究ものべられ、誠に貴重なお話であった。

第五席、松田静治博士：「産婦人科の立場から」

松田博士は多年嫌気性菌感染症の臨床に深い経験をもたれ、活潑に研究されておられる。真柄正直先生以来、産婦人科領域では嫌気性菌が重視されてきました。松田博士は最新のデータと化学療法剤の耐性の問題などをのべられた。誠に重要で謹聴した演説でありました。

第六席、清水保夫君：「泌尿器科の立場から」

清水君は本総会会長西浦教授の教室で、尿路感染症を研究している学徒である。泌尿器科領域では嫌気性菌感染症は稀である。しかし尿路感染症は感染と化学療法剤の作用を研究するのに最適の場であろう。演者が実験的に嫌気性菌感染症を成立させることができた成績は注目すべきである。将来の研究の発展が期待されよう。

第七席、柴田清人博士：「胆道感染症と嫌気性菌」

柴田教授は昭和42年の本学会の会長として、鈴木に「起炎菌としての嫌気性菌」の特別講演を許された。嫌気性菌の感染症の重要性を最も早く認められた方である。

今回は柴田教授の御教室の業績の一部を紹介され、胆道感染症において嫌気性菌の重要性をのべられた。さし上げた時間が短くて失礼いたしました。堅実で学問的の同教室の成績は長くこの方面の参考となると信じま

す。

次に壇上で各演者の間で意見の交換があり、フロアから、小酒井教授、石山教授の簡単なお発言があった。司会者の不手際で、時間を超過し、討論がやや不十分であった。

感染症の問題は単なる理論ではなく、熱意と実験（臨床と基礎の）の集積であります。さらに、時間と共に感染症の様相が変化してゆくことが、ますます問題を複雑にしています。化学療法剤が非常に大量に使用されているのに、感染症に関心のある臨床の教室が少ないことは常常私共の不思議に思っていることです。三日間にわたる本学会の最後のシンポジウムに、お疲れにも不拘、熱心に参加された会員の方方、および西浦会長、学会幹部の先生方に深く御礼申し上げます。

(1) 嫌気性菌の分類と薬剤感受性

上野一恵

岐阜大学医学部微生物学教室

1) 嫌気性菌の分離法

近年嫌気性菌による感染症の報告は年々増加の傾向にある。その理由の1つに嫌気培養法の著しい進歩をあげることができる。

現在使用されている主な嫌気培養法を表1に示した。それぞれ長所短所があるが、Roll tube 法は最も理想に近い。この方法では酸素に極めて敏感な嫌気性菌でも分離できるため、常在菌叢の研究者が広く使用している。一方、通常、嫌気性菌の培養は嫌気ジャーを使用しているが、培地は好気的環境で作られるため、嫌気性菌に有害な酸素や過酸化物を含んでいる。また材料の塗抹接種も好気環境で行なうため、ある種の嫌気性菌は培養操作の間に死滅する。従って嫌気ジャーでは生育しない嫌気性菌がある。このような嫌気ジャーの短所を補う方法として考案された厳密な嫌気培養法が Roll tube 法である。ところが操作が複雑であるため、簡単な嫌気ジャー

表1 嫌気性培養法

1. 嫌気性ジャーを使う方法
 - (1) Steel wool 法
 - (2) Cold catalyst 法 (ガスパック法)
 - (3) 黄リン燃焼法
2. 半流動高層寒天培地
3. クックトミートブイオン (PRAS 培地)*
肝肝ブイオン (PRAS 培地)
4. Roll tube 法 (ガス噴射法)
5. Anaerobic glove box 法
(Anaerobic chamber 法)

* PRAS : (Pre-Reduced Anaerobically Sterilized)

図1 嫌気性培養法の比較—グラム陰性桿菌—

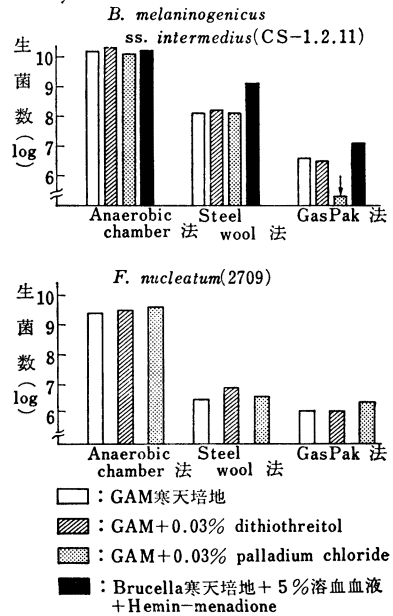
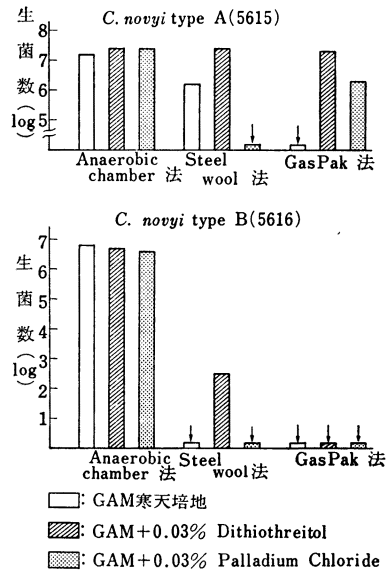


図2 嫌気性培養法の比較—Clostridium—



法と厳密な嫌気培養法である Roll tube 法の両者の長所を併せ持たせた方法が Anaerobic glove box 法である。Anaerobic glove box 法は若干広いスペースを必要とするが、近い将来、臨床検査室においても導入されるであろう。図1, 2 にガスパック法, Steel wool 法, Anaerobic glove box 法の比較成績を示した。

また半流動高層培地は小さい検査室で嫌気性菌の分離に適している。近年 PRAS-肝々ブイオン, PRAS-チップトミートブイオンが酸素に敏感な Clostridium の

表 2 臨床材料から検出される嫌気性菌の属の主な性状 (1)

| | |
|--|------------------------------------|
| 桿 菌 | |
| A. 有芽胞 | <i>Clostridium</i> |
| B. 無芽胞 | |
| 1. グラム陽性 | |
| a プロピオン酸, 酢酸が主要揮発性脂肪酸として産生 | <i>Propionibacterium, Arachnia</i> |
| b 酢酸と乳酸産生 (1:1), 酪酸産生せず | <i>Bifidobacterium</i> |
| c 乳酸のみ産生 | <i>Lactobacillus</i> |
| d 酢酸中等量, コハク酸, 乳酸が主要産生物 (酢酸 1: 乳酸 2) | <i>Actinomyces</i> |
| e その他, 酪酸+, その他, 酢酸とギ酸, あるいは主要脂肪酸を産生せず | <i>Eubacterium, Lachnospira</i> |
| 2. グラム陰性 | |
| a 周囲性べん毛あるいは非運動性 | |
| 1) 酪酸が主要産生脂肪酸 (イソ酪酸とイソ吉草酸は産生しないか, またはごく少量) | <i>Fusobacterium</i> |
| 2) 乳酸のみ産生 | <i>Leptotrichia buccalis</i> |
| 3) 1), 2) 以外 | <i>Bacteroides</i> |
| b 極べん毛 | |
| 1) 酪酸を産生 | <i>Butyrivibrio</i> |
| 2) コハク酸を産生 | |
| (i) ラセン形 | <i>Succinivibrio</i> |
| (ii) 卵円形 | <i>Succinimonas</i> |
| c 菌体の凹面部にべん毛叢 | <i>Selenomonas</i> |
| d 軸糸を有するラセン状細胞 | <i>Treponema, Borrelia</i> |

表 3 臨床材料から検出される嫌気性菌の属の主な性状 (2)

| | |
|---|--|
| 球 菌 | |
| A. グラム陽性 | |
| 1. 立体状塊 (小包状) | <i>Sarcina</i> |
| 2. 対あるいはレンサ状配列 | |
| a 主要エネルギー源はペプトンあるいはアミノ酸 | <i>Peptococcus, Peptostreptococcus</i> |
| b 主要エネルギー源は炭水化物 | |
| 1) 乳酸が主要産物 | <i>Streptococcus</i> |
| 2) ギ酸あるいはコハク酸 (または両方) を伴って酢酸産生 | <i>Ruminococcus</i> |
| 3) 酪酸, その他の脂肪酸を産生 | <i>Coprococcus</i> |
| B. グラム陰性 | |
| 1. プロピオン酸, 酢酸を産生 | <i>Veillonella</i> |
| 2. 酪酸, 酢酸を産生 | <i>Acidaminococcus</i> |
| 3. プロピオン酸, 酪酸, 吉草酸を産生, 酢酸少量, カプロン酸 (約 60%) 産生 | <i>Megasphaera</i> |

分離に適していることが報告された。

2) 嫌気性菌の分類と同定

嫌気性菌の分類はフランス式からアメリカ式へとスイッチされた。すなわち形態を重視した分類から生化学的性状を重視する分類へと変わった。こうして嫌気性菌の分類は終末代謝産物, 菌体の DNA の塩基配列の比較 (GC%), DNA-DNA homology, 細胞壁の化学的組成の分析などによって著しく整理された。グラム染色性, 形

態, 芽胞, 鞭毛, 終末代謝産物 (脂肪酸, アルコール類) によって同定される。とくに GLC を用いて揮発性脂肪酸 (C₁-C₆), 難揮発性脂肪酸 (乳酸, ピルビン酸, コハク酸) の分析は嫌気性菌の同定に極めて重要かつ有用である。現在, 嫌気性菌の同定には GLC は欠くことができない。このことは臨床検査室で嫌気性菌同定に問題点を残している。

検査室においては, 検査の迅速化のため簡易同定法の

確立が求められ、好気性菌では各種の簡易同定法が確立されている。嫌気性菌では、未だ信頼しうる簡易同定法は確立されていない。嫌気性菌用簡易同定キットとして 1) Analytab system (API システム), 2) Minitek system, 3) Miniture plate 法, 4) Micro-tray テストなどがある。いずれも今後の研究の進展が望まれる。しかし熟練した術者が Control strain を併用して厳密に行なうならば、これらの簡易同定法では約 90~95% の菌株が正確に同定できる。著者は *B. fragilis* 以外の菌種あるいは *B. fragilis* でも定型的な性状を示さない菌株は簡易同定法では誤まって他の菌種に同定される恐れが大であるため、専門の研究室に送り、同定を依頼することを推奨したい。

3) 臨床材料の輸送法と嫌気性菌の分離率

臨床材料からの嫌気性菌の分離率は、1) 材料の正しい採取法と検査室への輸送法、2) 採取後の材料はできるだけ迅速に培養、3) 新鮮または確実に還元された嫌気性菌用培地の使用、4) 確実、適切な嫌気的条件下での培養、により影響を受ける。

臨床材料中の嫌気性菌は検査室への輸送、あるいは検査までの保存中に酸素によって死滅する恐れがある。したがって臨床材料は酸素を除去した容器に入れる必要がある。表 4 に種々の臨床材料の輸送容器を示した。著者らはケンキポーターを推奨したい。ケンキポーター、4℃ 保存では *P. variabilis*, *Ps. anaerobius*, *B. fragilis* subsp. *fragilis* は 3 日目までは充分保存できる。

一方、通常の試験管内では 4℃ 保存でも、1 日目では

表 4 臨床材料の輸送容器

1. 穿刺液は注射筒のままを送る
2. O₂ free の CO₂ ガスで置換した試験管
2. Cary-Blair の Transport 培地 (Hyland)
4. Pre-Reduced Transport びん (Hyland)
5. ケンキポーター (クリニカルサブライ)
6. Port-A-Cul (BBL)
7. Anaerobic Culturette (Marison Scientific Co.)
8. Anaerobic specimen collector (B-D)

とんどの菌株が死滅している。

こうして、常在菌の迷入をさけて正しく採取し、正しく培養されたならば、表 5 に示すとおり、各部位の感染症から嫌気性菌は分離される。

臨床材料から分離される嫌気性菌の種類は表 6 に示すとおりである。*Clostridium* は約 9% で、ほとんどが、人の正常細菌叢を構成している有力メンバーである *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*,

表 5 嫌気性菌がしばしば分離される感染症

| 感 染 症 | 検出率 (%) | 嫌気性菌が単独に分離されるひん度 |
|-------------|---------|------------------|
| 菌血症 | 10~20 | 4/5 |
| 中枢神経系 | | |
| 脳膿瘍 | 90 | 2/3 |
| 硬膜外, 硬膜下膿瘍 | 10 | |
| ENT-歯科系 | | |
| 慢性中耳炎 | | |
| 慢性副鼻腔炎 | 50 | 4/5 |
| 歯科, 口腔内感染症 | | |
| 胸 部 | | |
| えん下肺炎 | 90~95 | 1/2 |
| 肺膿瘍 | 90~95 | 2/3 |
| 気管支拡張症 | | |
| 膿 胸 | 75 | 1/2 |
| 腹腔内 | | |
| 腹腔内感染 | 85 | 1/10 |
| 肝膿瘍 | 75 | 2/3 |
| 腹膜炎を伴った虫垂炎 | 95 | まれ |
| 腹部術後感染 | 90~95 | 1/2 |
| 産婦人科 | | |
| 外陰部膿瘍 | 75 | 1/2 |
| 卵管炎, 骨盤腹膜炎 | 55 | 1/5 |
| 卵管, 卵巣骨盤内膿瘍 | 90 | 1/2 |
| 有熱流産, 子宮内膜炎 | 75 | 1/5 |
| 術後感染 | 65~70 | 1/4 |
| 計 | 70~75 | 1/3 |

表 6 臨床材料から分離される嫌気性菌群

| 施設 菌 種 | MOORE(VPI) 144株 | FINEGOLD (WAC) 231株 | SPAULDING (Temple) 750株 | MARTIN (Mayo) 10,998株 | 上野(岐阜) 832株 | 平均 |
|-------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|-----|
| グラム陰性桿菌 | 39% | 47% | 47% | 39% | 37% | 42% |
| グラム陽性球菌 | 21 | 21 | 27 | 26 | 38 | 26 |
| グラム陰性球菌 | 2 | 7 | 3 | 1 | 3 | 3 |
| 無芽胞グラム陽性桿菌 | 20 | 16 | 18 | 26 | 19 | 20 |
| <i>Clostridia</i> | 18 | 9 | 5 | 8 | 3 | 9 |

Veillonella などである。

表 8 に嫌気性菌の感染を疑う臨床上のヒントを示した。

4) 嫌気性菌の薬剤感受性検査法

嫌気性菌の薬剤感受性検査法は、もとより好気性菌で

表 7 人の Normal flora としての嫌気性菌

| | 皮膚 | 上気道 | 口腔 | 腸管 | 外陰部 | 尿道 | 腔 |
|---------------------------|----|-----|----|----|-----|----|---|
| <i>Clostridium</i> | 0 | 0 | ± | 2 | 0 | ± | ± |
| <i>Actinomyces</i> | 0 | 1 | 1 | ± | 0 | 0 | 0 |
| <i>Bifidobacterium</i> | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Eubacterium</i> | ± | ± | 1 | 2 | U | U | ± |
| <i>Lactobacillus</i> | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | ± | 2 |
| <i>Propionibacterium</i> | 2 | 1 | ± | ± | U | 0 | 1 |
| <i>Bacteroides</i> | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| <i>Fusobacterium</i> | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | ± |
| <i>Vibrio</i> | 0 | 1 | 1 | ± | 0 | ± | 1 |
| <i>Peptococcus</i> | | | | | | | |
| <i>Peptostreptococcus</i> | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | ± | 1 |
| <i>Veillonella</i> | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | U | 1 |

U : 不明, 0 : 存在しないか, 希れに存在する
1 : 通常存在, 2 : 通常多数存在する

実施されている方法から派生したものである。その方法は A : 希釈法 ; i) 寒天平板希釈法, ii) 液体培地希釈法, B : 拡散法, ディスク法 ; i) 1 濃度ディスク法, ii) 3 濃度ディスク法, iii) Broth ディスク法に分けられる。

薬剤感受性検査の成績は、その測定方法と密接に関係している。希釈法では接種菌量、接種菌の発育曲線の相、培養時間、培養温度、培地組成、培地の pH、培養環境、炭酸ガス濃度、化学療法剤の安定性など、また、拡散法ではそれに加えて細菌の世代時間、寒天の種類や濃度や厚さなどが成績に影響を及ぼす因子である。再現性の良い成績を得るためには、感受性測定の方法と測定条件を厳しく規定する必要がある。好気性菌については、日本化学療法学会では 1968 年に標準法を定めた。著者は嫌気性菌については、教室の渡辺の方法を推奨したい。表 9 に渡辺による 1 濃度ディスク法を示した。また希釈法および拡散法ともに接種菌量は成績に著しく影響を及ぼす。接種菌量が $10^8 \sim 9$ CFU/ml では判定者により MIC 値は著しく変動するが、 $10^5 \sim 6$ CFU/ml では MIC 値にほとんど変動はみられない。従って嫌気性菌の薬剤感受性検査においては接種菌量は $10^5 \sim 6$ CFU/ml (GAM

表 8 嫌気性菌の感染を疑う臨床上のヒント

- 1) 悪臭のある膿、分泌物、黒色の血性分泌物
- 2) 組織中にガスを認める時、ガスエソの疑い
- 3) 粘膜および粘膜に近い部位の感染
 - i) 口腔内感染症 (歯そう膿漏, 歯ぎん炎, ワンサンアングナ)
 - ii) 呼吸器感染症 (肺膿瘍, 気管支拡張症, 膿胸, えん下性肺炎, 悪臭ある喀痰, 悪臭ある吸気など)
 - iii) 女性性器感染症 (ダグラスカ膿瘍, バルトリン腺膿瘍, 子宮内感染, 卵管溜膿腫, 子宮溜膿腫, 敗血性流産など)
 - iv) 腹部, 腹腔内の化膿 (虫垂炎, 腹膜炎, 横隔膜下膿瘍など)
 - v) 副鼻腔炎, 涙のう炎
 - vi) 尿道 炎
- 4) 脳膿瘍, 耳性髄膜炎
- 5) 組織の破壊, 壊死を伴う感染

咬傷, 火傷, じよく創, 銃創, 交通外傷, その他のざ滅創
- 6) 悪性しっ患, 糖尿病, 白血病など基礎疾患のある時
- 7) 手術後の感染症 (とくに腹部, 消化器, 女性性器の手術後)
- 8) アミノグリコシッド系抗生剤, コリスチン, ナリデイキシック酸など嫌気性菌に無効な化学療法剤の使用で治療効果が認められなかったり, むしろ増悪する感染症
- 9) 原因不明の慢性熱性疾患
- 10) 黄だんを伴う菌血症, 菌血症, 亜急性細菌性心内膜炎の疑いで原因菌不明の場合
- 11) Septic thrombophlebitis
- 12) 硫黄か粒 (Sulfur granule, Druse), 放線菌症の疑い
- 13) いわゆる無菌膿
- 14) 好気性菌を検出し, それに対して化学療法を行っても効果のない時
- 15) その他, 最近いわゆる Opportunistic infections, Drug induced infections, 菌交代症, Terminal infections に嫌気性菌が起炎菌となることが多く報告されてきた

表 9 嫌気性菌と1濃度ディスク法

培地：GAM 寒天培地
培養条件：

- 寒天平板の作成
ペトリさら (φ85 mm) に培地 20ml 厚さ 3~4 mm
- 菌の接種
 - 菌液作成：GAM ブイヨンでの 4~6 時間培養菌液を嫌気性希釈液で MC FARLAND # 1/2 に調整
 - 塗まつ：滅菌線棒を用いて、平板上に 3 方向から均等に (1 平板あたり 10^{4-5})
- ディスク：1 平板に 3 コ、軽く圧迫
- 培養法：スチール・ウール法
(CO₂ 10%, N₂ 90% ガス環境下)
37°C 18~24 時間

表 10 嫌気性菌に対する薬剤感受性の分類 (MIC μg/ml)

| 薬 剤 | 感受性 | 中等度感受性 | 耐 性 |
|---------------|-----|---------|------|
| PCG | 2 | 4~32 | 64以上 |
| ABPC | 3 | 6~25 | 50 |
| AMPC | 4 | 8 | 16 |
| CBPC | 64 | 128~256 | 256 |
| SBPC | 64 | 128 | 256 |
| CET | 8 | 16~32 | 64 |
| CEZ | 12 | 25~50 | 100 |
| CFT | 8 | 16~32 | 64 |
| CP | 16 | 32 | 64 |
| TP | 16 | 32 | 64 |
| CLDM | 2~4 | 8~16 | 32 |
| TC | 1~2 | 4~8 | 16 |
| DOTC | 1~2 | 4 | 8 |
| MINO | 1~2 | 4~8 | 16 |
| EM | 1~2 | 2~4 | 8 |
| JM | 1~2 | 2~4 | 8 |
| Metronidazole | 8 | 16~32 | 64 |

表 11 嫌気性菌と化学療法剤

| 薬 剤 | MIC (μg/ml) |
|----------|---|
| PCG | <i>B. fragilis</i> 以外有効 MIC : 12.5 ≥ |
| ABPC | <i>B. fragilis</i> , <i>Fusobacterium</i> の一部以外有効 MIC : 12.5 ≥ |
| SBPC | <i>B. fragilis</i> 以外有効 MIC : 12.5 ≥ |
| CET | <i>B. fragilis</i> 以外有効 MIC : 12.5 ≥ |
| CEZ | <i>B. fragilis</i> 以外有効 MIC : 12.5 ≥ |
| CFX | すべての嫌気性菌に有効 MIC : 25 ≥ |
| TC | 耐性菌出現： <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Eubacterium</i> DOTC, MINO が有効 |
| CP | すべての嫌気性菌に有効 MIC : 25 ≥ |
| TP | すべての嫌気性菌に有効 MIC : 25 ≥ |
| EM | <i>Fusobacterium</i> , <i>B. fragilis</i> の一部以外有効 MIC : 12.5 ≥ JM が有効 |
| CLDM | <i>F. varium</i> 以外有効 MIC : 12.5 ≥ |
| メトロニダゾール | <i>Propionibacterium</i> , <i>Actinomyces</i> 以外有効 MIC : 12.5 ≥ |
| アミノ配糖体系 | |
| KM | すべての嫌気性菌に無効 MIC : 100 ≤ |
| GM | |
| TOB | |
| CL | |
| NA | すべての嫌気性菌に無効 MIC : 100 ≤ |

ブイヨン 4~6 時間培養菌液は 10^{5-6} CFU/ml となる) を推奨する。

表 10 に嫌気性菌に対する薬剤感受性の分類を示した。もちろん感染症の部位、感染症の種類などにより異なるが、だいたいの治療の指針となるであろう。

表 11, 12 に嫌気性菌に対する各種化学療法剤の抗菌作用を総括した。

表 12 嫌気性菌に対する抗生物質の選択基準

| | Anaerobic cocci | Gram-negative bacilli | | Gram-positive bacilli | |
|-----------------|-----------------|-----------------------|-------|------------------------|----------------|
| | | <i>B. fragilis</i> | Other | <i>Clostridium</i> sp. | Nonsporulating |
| Penicillin G | ≡ | + | ≡* | ≡ | ≡~≡ |
| Chloramphenicol | ≡ | ≡ | ≡ | ≡ | ≡~≡ |
| Tetracycline | ≡* | + | ≡ | ≡~≡ | ≡ |
| Erythromycin | ≡ | + | ≡~≡ | ≡ | ≡~≡ |
| Lincomycin | ≡ | + | ≡* | ≡ | ≡? |
| Clindamycin** | ≡ | ≡~≡ | ≡* | ≡~≡ | ≡~≡ |
| Metronidazole** | ≡ | ≡ | ≡ | ≡~≡ | ≡~≡ |

≡ Drug of choice

≡ Good activity

≡ Moderate activity

+ Poor or inconsistent activity

* Few strains resistant

** Clinical efficacy not established

嫌気性菌は膿瘍を形成することが多い。したがって化学療法とともに外科的な切開、排膿が必要であろう。

大多数の嫌気性菌は菌種により特異な抗生剤感受性パターンを有している。SM, KM, GM, NM, FRM, TOB, DKB などアミノ配糖体系抗生剤に高度耐性をしめし、NA, CL, PL-B も無効である。

一方、CP, TP, CLDM, LCM, CFX にはほとんどの嫌気性菌は感受性である。腔トリコモナスに対する抗原虫剤である Metronidazole (Flagyl) は、ほとんどの嫌気性菌に対して強い抗菌力を示し、とくに *B. fragilis* に対しては殺菌作用を有する。PCG, Cephalosporin 系抗生剤に対して、*B. fragilis* には耐性株が多くみられる。*B. fragilis* 以外の嫌気性菌による感受性症に対しては PCG, CEZ, CET, CFX などは第1選択剤である。*B. fragilis* の多くの菌株は β -lactamase (Cephalosporinase 様物質) を産生する。

(2) 臨床細菌学の立場から

岡田 淳

順天堂大学臨床病理

近年嫌気性菌細菌学の急速な進歩に伴ない、嫌気性菌感染症に対する関心が高まり、数多くの症例が報告されている。現在臨床細菌検査において嫌気性菌検査は、膿、血液などの臨床材料では欠くことはできない。

嫌気性菌検査は専用培地の国産化、嫌気培養装置の開発に伴ない、日常検査に導入され易くなったが、検査方法が複雑で、検査所要時間が長いことなどから、簡易化が難しく、その上日常検査で嫌気性菌だけを検査すればよい検体はなく、必ず好気培養と並行して行なわねばならない。

1. 日常検査における嫌気性菌の培養、同定について
嫌気培養を実施すべき材料は原則として常在菌の混入を避けて採取されたものに限定すべきで、膿、分泌物、喀痰 (TTA, 気管支鏡による採取物)、胆汁 (胆のう穿刺、手術中採取物) では分離培養は必ず実施すべきであるが、腹水、胸水、穿刺液、髄液は膿性の場合や混濁の著明な場合を除き分離培養は省略してもよい。周知のとおり嫌気性菌の培養は好気性菌に比べ倍以上の日数を要する。すなわち検体の採取された日から起算して、3日目に嫌気性菌の有無がわかり、5日目に純培養で(偏性)嫌気性菌が確認される。その後、同定検査や薬剤感受性テストを行なうと、早くて7日目に菌属 (genus) の判定ができる。同定検査は複雑なものが多く、糖分解試験の判定には1週間を要し、検体採取後12日目に種 (species) の同定ができる。嫌気性菌を短時間で、正確に同定する

ことは現状では困難で、検査の迅速化のための簡易同定法は確立されておらず、早急に結果を出さねばならぬ検査室の使命上、悩みの種である。ただし臨床的に重要な無芽胞グラム陰性桿菌、ことに *Bacteroides* 属は亜種 (subspecies) まで同定する必要がある。 *Bacteroides* についてはバクテロイデス培地と FM 培地を用い、前者に発育したものについて 20% 胆汁培地 (2% Oxgall を用いる) での発育促進、PC (2u), CL (100u) に耐性、グルコース非分解で *B. fragilis* と同定し、インドールテスト、Mannitol, Trehalose, Rhamnose の糖分解試験で亜種を決める。分離頻度の高い *B. fragilis* はこの方法でほぼ同定可能である。また、*B. melaninogenicus* は血液 GAM 寒天上での黒色集落を確認すればよい。また、ガスクロマトグラフによる脂肪酸の検出は並行して行なうべきである。このような簡便法で同定することには問題があるが、重要な菌種は同定可能と考える。他の菌種は「*B. fragilis* 以外」という表現でよいであろう。上記の簡便法をもとに 1976 年度中に分離された *Bacteroides* を同定した結果、*B. fragilis* ss *fragilis* 137 株 (84.6%), *B. fragilis* ss *thetaiotaomicron* 9 株、他の *Bacteroides* 9 株であり、他の性状を加えて同定した結果と同じであった。また、これらの菌株は単独で検出されることは少なく、他の好気性菌との混在がみられ、2種の混在が最も多いが、5種以上の混在も約 13% に見られた。*E. coli*, 腸球菌, 緑膿菌が多く、*Peptococcus* や *Peptostreptococcus* との混在も約 4% あった。

2. 各種臨床材料からの嫌気性菌検出状況

当病院中央検査室における 1961.7~1976.12 までの約 16 年間で、培養陽性 23,359 検体のうち 3,633 検体 (15.6%) に嫌気性菌が検出され、うち膿が 2,403 検体を占めていた。材料別の検出率は婦人科分泌物からが一番多く、髄液が最も少なかった。膿、分泌物、穿刺液からの嫌気性菌検出状況を年度別にみると、1963 年以降検出率は横ばい状態であるが、16 年間の平均では 15.1% で、諸家の報告とはほぼ同じである。

次に嫌気性菌と好気性菌の混在状況を材料別にみると、膿、婦人性器分泌物などでは混在する場合のほうが遙かに多いが、血液、髄液では検体の性質上、嫌気性菌だけが検出される場合のほうが高率であった。次いで嫌気性菌の種類を年度別に比較すると、1971 年頃からグラム陰性桿菌の比率が高くなり、1975~76 年には約 50% (うち *Bacteroides* が 45%) を占めていた。16 年間を合計するとグラム陽性球菌 32%, 無芽胞グラム陽性桿菌 (含 *Propionibacterium*) 18%, *Clostridium* 2.5%, *Veillonella* 6.5%, グラム陰性桿菌 41% であった。検査材料別に菌種をみると、*Bacteroides* を主体と

するグラム陰性桿菌は各材料とも多数を占めているが、血液や髄液では無芽胞グラム陽性桿菌が多く、ことに血液からは *Propionibacterium* の分離されることが多い。さて *Bacteroides* 増加の原因を追求するため、1975~76年の2年間につき、診療科別、入院・外来別の嫌気性菌検出状況を調べた。消化器外科、一般外科を主とした外科系が全体の50%を占め、これらのうち95%は入院患者由来で、一方、耳鼻科や産婦人科からの検体は外来患者が入院患者の2倍であった。菌種別では、球菌や無芽胞グラム陽性桿菌は外来のほうがやや多く、診療科では産婦人科、耳鼻科で、一方グラム陰性桿菌の90%は入院患者由来で、大部分は消化器外科、一般外科等の外科系で占められていた。後述するが、外科由来の検体は大部分、術後の感染創からの膿であることが、グラム陰性桿菌の分離頻度の高い理由の1つと考えられる。

3. 嫌気性菌の薬剤感受性について

私共は1965年から、5%馬血液加 Liver veal 寒天を用いた Agar dilution method により MIC を測定し、感受性の推移を比較検討している。

1965~1976年を3期(I期:1965.10~1967.5, II期:1972.1~1975.1, III期:1975.2~1976.12)に分け、全ての薬剤で一律に MIC が $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ を耐性とした際の耐性菌の推移をみると、グラム陽性球菌では TC 剤に耐性株が増えているが、他の薬剤には著明な耐性化傾向は見られない。無芽胞グラム陽性桿菌、*Clostridium*, *Veillonella* でも TC 剤に10~20%の耐性株のみみられるだけで3期を通じて著変はない。一方、グラム陰性桿菌の耐性化傾向は極めて著しく、とくに *Bacteroides* では PC 剤、セファロスポリン剤は90%以上が $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の株である。一方、EM, LCM にも II~III 期にかけて耐性株増加の傾きがみられる。CLDM はほとんどの嫌気性菌に優れた抗菌力を示しているが、*Fusobacterium* では50%に、また *Bacteroides* では II 期で12%、III 期で22%に $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の耐性株の出現がみられた。LCM と CLDM の MIC の相関ではほとんど全ての菌株で CLDM のほうが小さい MIC を示していた。

臨床的に重要かつ耐性菌の多い *Bacteroides* 属に注目してみる。1974.7~1976.6 に分離された菌株で、PCG, ABPC, CER, EM, LCM, CP, TC の7薬剤につきディスク法と MIC の両方で、耐性薬剤数を調べたところ、両者とも3剤および4剤に耐性の菌数が多く、全体の65%を占めていた。また、CP を除く6剤に耐性の菌株も10%に認められた。また、1976年中に分離された *Bacteroides* だけの MIC 分布をみたところ、CP 剤、セファロスポリン剤は耐性化傾向が著しく、一方、LCM, CLDM には耐性株がやや減少し、約10%の株が ≥ 25

$\mu\text{g/ml}$ の MIC を示していた。CP や TP は依然優れた抗菌力を示し、 $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の株はわずか3~5%にすぎず、副作用を考慮して慎重に投与すれば効果が期待できるのではなかろうか。TC, DOTC, MINO の TC 系薬剤の中では MINO が比較的優れている。MINO は2峰性の MIC 分布を示し、MIC の小さい株も多く ($\geq 0.2 \mu\text{g/ml}$ が45%)、菌株によっては効果が期待できよう。これらを総合すると、*Bacteroides* には CP, TP, CLDM がよく、マクロライド剤や LCM も有効と思われる。

4. 原因菌の決定について

分離された菌が原因菌であるかどうかの決定は極めて困難である。臨床細菌学の見地から原因菌をさぐるため、1976年度中に分離された *Bacteroides* 属の臨床診断、菌の由来などを調べた。調査可能であった84例のうち術後創感染が50例(60%)を占め、中でも悪性腫瘍、壊疽性虫垂炎、CBA の術後創感染が多い。また、腹膜炎、肝膿瘍などの腹腔内感染が12%例で、その他として中耳炎、婦人性器感染症、蜂窩織炎などが挙げられる。いくつかの症例をあげると、Hirschsprung 病で術後 *Staph. aureus* と *Bacteroides* による菌血症を起こして死亡したものや、肝膿瘍で7カ月の長期入院中血液、胆汁から *Bacteroides* が分離された例、胃癌に糖尿病を合併し、術後創部膿から12回も *Bacteroides* が分離され、その後膀胱炎、*Serratia* による菌血症、肺炎を併発し死亡した例などがある。入院中の *Bacteroides* の分離回数はまちまちで、多いものでは12回、平均3回であった。84例の大半は入院中各種臨床材料から数多くの細菌(平均3.9種)が分離され、幾多の抗生剤がかなり大量に投与されており、そのために弱毒菌の出現による opportunistic infection を引き起こした症例もある。死亡例は84例中7例にみられたが、菌血症を起こした例を除いて、好気性菌と混在して分離された嫌気性菌が、感染症の原因菌として果たす役割は追求し難く、どの菌が主役なのかは判別できない。繰返し検査し、同一菌を2度以上検出すること、臨床経過と菌の消長をみることで、抗体産生の有無を調べるなどが原因菌決定の決め手となるであろう。

5. 今後の課題

以上、臨床細菌学の立場から嫌気性菌の同定、検出状況、薬剤感受性の推移および現況、原因菌の決定などについて述べた。日常検査における嫌気性菌の培養、同定は統一されておらず、解決すべき問題が数多く残されている。培養方法の簡素化や簡易同定法の確立、感受性検査法の標準化、精度管理など今後に残された課題は数多い。これらは臨床細菌学を志す者に与えられた使命であ

ろう。嫌気性菌を含め細菌同定のための Reference center を確立し、よりよい検査方法をつくるため努力すべきである。

(3) 内科の立場から

中村 功

山口県立中央病院内科

人体の皮膚・粘膜面に好気性菌よりもむしろ多数常在している嫌気性菌も、近年増加が著しい内因感染症の原因菌の一員にならぬはずはないと考えて検索してみると、嫌気性菌が関与した症例は予想以上に多いことが判明する。

今回は、内科領域の感染症の中で診断基準が明瞭で、一定期間内の症例数が比較的多かった敗血症、心内膜炎および膿胸に限定して、全症例の中で嫌気性菌を病原菌とする症例の発生頻度と、化学療法に当て留意すべき点を中心に述べる。

1972年1月から1976年12月までの5年間に当内科で実施した計585回の血液培養で101株の菌が分離された。臨床所見や治療経過などから病原性ありと判定された72株中13株；18.1%が嫌気性菌で、余り多くはないが、もし嫌気性菌検索を行なっていなければ、血液培養陽性例の約2割は原因菌不明ということになり、無視できない存在である。血液から分離された嫌気性菌は *Bacteroides fragilis* 4株、*fragilis* 以外の *Bacteroides* 属2株、*Peptostreptococcus* 属6株、*Clostridium perfringens* 1株であった。

I. 敗血症

最近5年間に当内科で経験した敗血症41例中6例；14.6%が嫌気性菌によるものであった。すなわち *Bacteroides fragilis* と *fragilis* 以外の *Bacteroides* 属によるものがそれぞれ2例、*Peptostreptococcus* 属と *Clostridium perfringens* によるもの各1例であった。

従来臨床の第一線で気軽に多用されていたCPの使用が制限されるようになった昨年1年間の敗血症10例中2例が *Bacteroides fragilis* によるものであった。本菌は今日繁用されているCephalosporin剤、広域合成Penicillin剤およびAminoglycoside剤に耐性であるから、嫌気培養を行なって本菌を分離同定しないと、化学療法に失敗する公算が大きい。

嫌気性菌による敗血症6例の概要をTable 1に示す。症例1と2は同じ患者で、1週間の間隔をおいて異なった嫌気性菌が分離されたものである。患者は15才から79才に亘り、基礎疾患として褥創、肺炎、尿路感染症を有するものが多い。菌検出当日の最高体温は平均39.4℃と高く、白血球増多が高度でないものでも好中球増

Table 1 Septicemia due to Anaerobe

| Case No. | Age Sex | Organism | Underlying disease | Temper. | WBC (Neutro.) | Positive /Total culture | Antibiotic susceptibility | | | | | | | | Outcome | |
|----------|---------|--------------------------------|--|---------|---------------|-------------------------|---------------------------|----|----|------|-----|-----|----|-----|---------|-------|
| | | | | | | | CP | TC | KM | ABPC | CER | PCG | EM | LCM | | |
| 1 | 79 M | <i>Peptostreptococcus</i> sp. | Cervical paraplegia Decubital ulcer | 39.0°C | 4,200 (75%) | 1/2 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Lived |
| 2 | 79 M | <i>Bacteroides</i> sp. | Cystitis Pneumonia | 38.5 | 5,700 (86%) | 1/2 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Lived |
| 3 | 41 M | <i>Bacteroides</i> sp. | Alcoholism Decubital ulcer Pneumonia | 40.3 | 10,800 | 2/2 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Died |
| 4 | 51 F | <i>Clostridium perfringens</i> | Pyelonephritis | 39.3 | 8,400 | 1/2 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Lived |
| 5 | 15 M | <i>Bacteroides fragilis</i> | ? Bladder cancer | 40.2 | 11,300 | 1/8+2/6 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Lived |
| 6 | 71 M | <i>Bacteroides fragilis</i> | Ureteroileal anasto. | 38.8 | 23,000 | 2/2+2/2 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Lived |

(+) : Antibiotics used before positive culture
 (-) : Antibiotics used for therapy

Table 2 Subacute bacterial endocarditis due to *Anaerobe*

| | Case 1, 67 y M | Case 2, 56 y M |
|------------------------|--|---|
| Underlying disease | MSI | ASI+MI |
| Organism | <i>Peptostreptococcus intermedius</i> | <i>Peptostreptococcus morbillorum</i> ? |
| Positive/Total culture | 2/2, 2/2 | 4/4, 4/4, 2/2 |
| Temperature | 38.7°C | 39.9°C |
| WBC | 11,000 | 10,000 |
| Therapy | PCG 9×10 ⁶ u/12 w I. V. + LCM 1.2 g/4 w I. V. | PCG 9×10 ⁶ u/2 w I. V. ↓ LCM 1.2→4.2 g/2 w I. V. |
| Outcome | Lived | Died |

多は認められた。

菌検出回数を見ると、2本以上の Culture bottle から同じ菌を検出したものは3例あり、*Bacteroides fragilis* による症例5と6では連続2回、同一菌が分離されており、分離株の病原的意義を疑う余地は全くない。

分離株の化学療法剤感受性と使用された抗生剤について検討する。注目すべきは症例5と6で菌検出前に使用されていた抗生剤で、SBPC, CER, KM といった *Bacteroides fragilis* には元来無効なものばかりであった。これら2例の治療には CP が著効を奏した。

II. 細菌性心内膜炎

最近5年間に当内科で経験した心内膜炎は α -連鎖球菌によるもの3例、*Peptostreptococcus* 属2例、黄色ブドウ菌1例の計6例で、ここでも嫌気性菌検索の必要性が指摘できる。

Peptostreptococcus 属による心内膜炎2例の概要を Table 2 に示す。症例1では *Peptostreptococcus intermedius* が1週間の間隔をおいてそれぞれ2本の Culture bottle から分離された。PCG 長期大量静注で全治させ得た。

症例2では2日連続して計8本の Culture bottle のすべてから *Peptostreptococcus morbillorum* 類似の菌が分離された。そこで PCG 大量静注療法を開始したところ速やかに解熱したが、PCG 連用15日目に PC shock を起したので止むを得ず LCM 大量静注に変更したが奏効せず、菌陰性化しないまま心不全にて死亡した。剖検で大動脈弁と僧帽弁に高度の破壊が認められ、組織学的には半壊死に陥った心筋内に Gram 陽性球菌の増殖像がみられ、LCM 4.2g/日静注では不十分であったことが判明し反省させられた。

III. 膿 胸

非結核性膿胸の原因菌検索に当って嫌気培養がいかに不可欠であるかを示す。嫌気培養を行っていなかった1964年から嫌気培養開始当初で不備な点が多かった1971年までの8年間の膿胸9例では、その大部分の7

例が菌陰性と判定されていた。この中には膿の塗抹標本で菌を認めたにも拘らず、好気培養では菌が生えなかったものがあり、これこそ嫌気性菌を見逃していたに違いない。また、菌が分離された2例はいずれも表皮ブドウ菌だけで、結局この8年間の全例で病原菌は把握されていなかった。これに対して嫌気培養が軌道にのった1972年以後の5年間の10例では、嫌気性菌だけ2種類ずつ検出されたものが5例、嫌気性菌と好気性菌の混合感染2例、微耐気連鎖球菌によるもの1例、好気性菌だけによるもの1例で、菌陰性例は僅か1例にすぎない。このように10例中7例で嫌気性菌が主役を演じていたのであるから、膿胸の病原菌は主として嫌気性菌であると言っても過言ではない。

最近5年間の膿胸9例から分離された細菌37株中21株；56.8%が嫌気性菌で、これに微耐気連鎖球菌8株；21.6%を加えた78%の菌は嫌気培養によって分離されたものである。最も分離頻度が高いのは *Bacteroides* 属10株で、この中の6株は *B. fragilis* であった。以下 *Peptostreptococcus* 属8株、*Eubacterium lentum* 2株など、好気性菌では α -連鎖球菌3株、肺炎球菌2株などであった。

嫌気性菌が主役を演じた膿胸7例の概要を Table 3 に示す（菌名の直後の+の記号は菌数を、数字は分離回数を表わす）。症例1~4は *Peptostreptococcus* とそれ以外の嫌気性菌あるいは微耐気連鎖球菌との混合感染例で、同じ菌が連続2回分離されたものが多い。

症例1は CP と CER で治癒させ得たが、症例2~4は入院時すでに全身状態が著しく悪化していて、適切な化学療法剤を使用したにも拘らず死亡した。症例5は肝膿瘍に続発した2種類の *Bacteroides fragilis* による膿胸で、CP と LCM および Metronidazole で治癒させた。症例6は *fragilis* 以外の *Bacteroides* と微耐気連鎖球菌の混合感染例で、CER, EM および LCM で治癒させ得た。

以上8例中4例が死亡しており、嫌気性菌による膿胸

Table 3 Pleural empyema due to *Anaerobe*

| Case No. | Age Sex | Organism | Antibiotic susceptibility | | | | | | | | Underlying disease | X-ray | | Pus Fetid | Temperature | WBC | Outcome | |
|----------|---------|---|----------------------------------|----------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------|-------------|--------|---------|-------|
| | | | CP | TC | KM | ABPC | CER | PCG | EM | LCM | | Gas | | | | | | |
| 1 | 48M | { <i>Peptostreptoc. evolutus</i> <i>Bacteroides</i> sp. | ## # | # | + | + | ## | ## | # | # | # | # | # | — | + | 39.1°C | 11,600 | Lived |
| 2 | 54M | { <i>Peptostreptoc. anaerobius</i> <i>Eubacterium lentum</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Bacteroides</i> sp. Microaerophilic <i>Streptoc.</i> α - <i>Streptococcus</i> | ## ## ## ## ## ## | ## ## ## ## ## ## | — — + | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | — + | ## | 38.7 | 26,000 | Died |
| 3 | 70F | { <i>Peptostreptoc. anaerobius</i> Microaerophilic <i>Streptoc.</i> α - <i>Streptococcus</i> | ## ## ## | ## | — | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## | + | ## | 37.6 | 15,000 | Died* |
| 4 | 54F | { <i>Peptostreptoc. anaerobius</i> Microaerophilic <i>Streptoc.</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides fragilis</i> | ## ## ## ## | ## ## ## ## | — + | ## ## ## ## | ## ## ## ## | ## ## ## ## | ## ## ## ## | ## ## ## ## | ## ## ## ## | ## ## ## ## | ## ## ## ## | — + | + | 38.0 | 11,300 | Died |
| 5 | 67M | { <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides fragilis</i> | ## ## | ## ## | — — | — — | — — | — — | — — | — — | — — | — — | — — | + | ## | 39.0 | 10,100 | Lived |
| 6 | 70M | { <i>Bacteroides</i> sp. Microaerophilic <i>Streptoc.</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. | ## ## ## | ## ## ## | — — — | — — — | — — — | — — — | — — — | — — — | — — — | — — — | — — — | — | ## | 38.2 | 14,600 | Lived |
| 7 | 77M** | {Anaerobic nonsporulating GPB Aerobic <i>Streptococci</i> 3 sp. <i>Staphyloc. epidermidis</i> | ## ## ## | ## ## ## | — — — | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | ## ## ## | — | + | 37.8 | 10,000 | Died* |
| 8 | 57M | Microaerophilic <i>Streptoc.</i> | ## ## | ## | — | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## | ## | — | — | 38.1 | 14,200 | Lived |

□ : Antibiotics used for therapy

* : No drainage

** : Autopsy material

の子後は必ずしも良好とは言えない。

基礎疾患として肝・胆道疾患，糖尿病および呼吸器感染症が多くみられた。

胸部X線上ガス像は8例中4例で認められた。

嫌気性菌感染を暗示する最も有力な手掛りとなる膿の悪臭は嫌気性菌が関与した7例全例で認められ，臨床上とくに重要な所見と思われる。

Ⅳ. 要 約

1. 最近5年間に当内科で経験した敗血症，心内膜炎および膿胸の実態を示し，嫌気性菌が原因菌となっている症例が少なくないことを述べた。ことに膿胸においては無芽胞嫌気性菌が病原菌の主体をなすと思わねばならない。

2. 嫌気性菌感染症の治療に当っては，嫌気性菌は概して Aminoglycoside 剤と Polypeptide 剤には耐性であり，さらに臨床上最も重要な *Bacteroides fragilis* は Penicillin 剤と Cephalosporin 剤にも耐性であるという嫌気性菌に特有な感受性 pattern を念頭におく必要がある。

3. あらゆる種類の嫌気性菌に抗菌力がある CP の使用が制限されるようになったので，従来は CP の使用により知らぬ間にうまく処理されていた可能性が強い嫌気性菌感染症，なかんずく *Bacteroides fragilis* 感染症が今後増加することが予想される。

(4) 外科の立場から

岩井重富・鷹取睦美

日本大学第Ⅲ外科

我々の教室で外科系感染症症例から得た検体につき，嫌気培養を好気培養と同時に実施した症例（1973～1975年）について嫌気性菌の検出状況をみると，培養陽性総数179のうち，嫌気性菌だけの検出例数は31例（17.3%），嫌気好気混合感染が55例（30.7%），好気性菌単独のもの93例（52.0%）であり，およそ半数に嫌気性菌が関与していることになる。膿では嫌気感染は116例中15例（12.9%）であるが，混合感染の占める割合が高く，49例（42.2%）である。腹水では嫌気感染が12例中3例，混合感染1例で嫌気性菌検出率は33%である。血液では18例中，嫌気感染8例，混合感染3例で，嫌気感染率の高いのが注目される。尿と胆汁については，それぞれ15例，11例検索したが，いずれも嫌気性菌は認められなかった。大西らは重症胆道感染症における胆汁から，28%に嫌気性菌を検出しており，我々の場合，胆のう蓄膿症や壊疽性胆のう炎などは含まれていない。検出菌を検体別でみると，膿では *Bacteroides* が

最も多く，96株中55株をしめ，次いで *Peptostreptococcus* 15株であった。ほかに *Veillonella* 4株，*Peptococcus* 3株の順であった。血液では11株中，*Propionibacterium* 4株，*Peptococcus* 3株，*Bacteroides* 2株である。腹水では5株中 *Bacteroides* 2，その他 *Peptococcus*，*Bifidobacterium*，*Clostridium perfringens* が各々1株である。総計すると *Bacteroides* が117株中62株で大半をしめ，以下 *Peptostreptococcus* 17株，*Peptococcus* 6株，*Propionibacterium* 4株，*Veillonella* 4株の順である。嫌気単独感染からの検出菌種をみても *Bacteroides* が最も多く，47株中20株，次いで *Peptostreptococcus* 10株（22.2%），次いで *Propionibacterium*，*Peptococcus*，*Veillonella* で，総検出数と類似の傾向を示した。嫌気好気混合感染から検出された，嫌気好気性菌についてみると，*Bacteroides* が最も多く，147株中42株（28.5%），*E. coli* 33株（22.4%），*Pseudomonas* 10株（6.7%），*Peptostreptococcus* 7株（4.7%）の順であった。嫌気感染を疾患別にみると，術後創感染が最も多く，37例中10例（27.0%）であった。菌血症が8例（26.2%），ほかに虫垂炎と肛門周囲膿瘍，痔瘻がそれぞれ5例，腹膜炎では，汎発性2例，限局性5例であった。菌血症8例について検出菌種とその背景をみると，*Propionibacterium*（胆管癌などいずれも癌患者），*Bacteroides*（結腸癌），その他 GPR（胆管炎）である。これに混合感染例を加えると癌患者は11例中8例をしめている。なお，これらのうち感染が直接死因となったものは未経験である。菌血症の背景をさらに検査項目上から調べると，貧血，低蛋白血症，および肝疾患も合併していることが多い。嫌気感染では，貧血25.5%，低蛋白血症37.5%，および肝疾患50.0%であるが，両感染を通じ，とくに肝疾患で発生率が高い印象をうける。次ぎに *Bacteroides* の感受性に関し，外科領域分離株14株について最小発育阻止濃度をみると，クリンダマイシンでは，全株が0.4 μg/ml以下に分布し，そのうち9株は0.2 μg/ml以下であり，もっともすぐれている。ミノサイクリンでも10株が0.2 μg/ml以下であり，感受性が良く，リンコマイシンでは0.2 μg/ml以下～6.25 μg/mlに分布している。*Peptostreptococcus* 13株についてはクリンダマイシンで全株が0.2 μg/ml以下で，もっともよく，アンピシリン，セフアロリジン，エリスロマイシン，ロイコマイシン，リンコマイシンおよびミノサイクリンで MIC の低い株が多い。また *Bacteroides* を Disc 法で調べた成績では，エリスロマイシン，リンコマイシン，クロラムフェニコール，およびテトラサイクリンに感受性が良い。*Peptococcus* の Disc 法による成績では，ペ

ニシリンG, アンピシリン, カーベニシリン, セファロリジンに感受性が良い。嫌気性菌と化学療法との関連性については、嫌気感染において菌検出以前または検出時点で使用された抗生物質をみると、セファロリジンが4例でもっとも多く、セファロチン, セファゾリン, それぞれ1例を加えると、セファロスポリン系では6例になる。カナマイシン, トブラマイシンなど、アミノ配糖体系は5例, アンピシリン3例の順である。嫌気好気混合感染でもセファロリジンが13例で最も多く、セファロチン8例, セファゾリン3例を加えると、セファロスポリン系が24例, ジェンタミシンなどアミノ配糖体系14例, ペニシリン系7例の順であった。両感染群を合計すると、セファロスポリン系が77例中30例(39.0%)を占め、次いでアミノ配糖体系19例(24.7%), ペニシリン系10例(13.0%)の順に多い。つまり、セファロスポリン系とか、アミノ配糖体系薬剤を使用すると嫌気性菌の検出率が高くなる傾向を示している。嫌気性菌のほとんどが皮膚粘膜常在菌であり、なかでも消化管内では、細菌叢の主役をなしているとされている。教室での消化器疾患開腹手術時における術前ネオマイシン使用による腸管内細菌叢の変動は、鷹取の実験では、*E. coli* その他の好気および通性嫌気性菌は著しく抑制されるが、偏性嫌気性菌に対しては抑制効果は得られずかえって相対的に増加させる結果を得ている。著者が英国人で行なった実験で、ネオマイシン1g 2日, サルファ剤1g 5日間術前併用時の腸管内細菌叢の変動についてみると下部腸管および便について、抗生物質非使用群と抗生物質使用または腸管洗滌群にわけてみると、前者では好気性菌に比較して嫌気性菌数が常に優位をしめ、100~1,000倍の菌数であるが、後者では、全体的に菌数低下が認められ、好気性菌数の比率は大混乱におちいっている。次に総菌数と個々の細菌数について比較してみると、総菌数と嫌気性菌数とは同じパターンを示し、この嫌気性菌数のパターンは *Bacteroides* の数に影響をうけている。しかし、抗生物質使用により *Bacteroides* 菌数も減少しており、これは腸内細菌の共生共存に対する抗生物質の影響と思われる。これに対し、*E. coli* では、極度に強い菌数低下を来している。

次に、好気および嫌気とわけて、各々の検体の個々の菌数を測定し、それぞれの検体中で、主要菌数、第3位までに入る Percentage を比較してみると、好気性菌群では *Candida*, 嫌気性菌群では *Clostridium* および *Bacteroides* が、抗生物質使用により、相対的に増加していることがわかる。以上の点から、現在行なわれている、腸管無菌法には、修正の余地があり、種々の抗生物質の選択もこころみられるべきであると思う。しかし、

抗生物質を使用する以上は、また、それに対する耐性菌の問題が遠からず発生してくるものと思われ、ここに、抗生物質を使用せず、たんに物理的に腸管を洗滌することも意義をもってくる。術前患者に胃ゾンデを挿入し、カリウム添加した生食液で総腸管洗滌を行なってみた。対象はやはり英国人である。無菌洗滌液を胃ゾンデから1時間あたり、約2Lを注入し、2~4時間後の肛門部排便の細菌数を検討すると、総菌数は急速に低下しているが、6Lの洗滌で $10^6 \sim 10^7$ /ml, 9Lの洗滌でも 10^5 /mlの細菌数が残る。個々の細菌数についてみると、グラム陰性桿菌は好気嫌気ともに洗滌液量に比例して減少しているのに対し、*Staph.* だけが、液量がふえるにつれて増加の傾向を示すのが特徴的である。以上要約すると、外科系感染症症例では予想以上に嫌気性菌の関与する症例が多い。感染に関与する嫌気性菌の主要なものは、*Bacteroides* が大半をしめ、次いで嫌気性グラム陽性球菌、グラム陽性桿菌等である。疾患別では、術後創感染が最も多く、次いで腹膜炎、菌血症、虫垂炎、肛門周囲膿瘍等である。菌血症症例では癌患者のパーセンテージが高く、また肝疾患を伴うものに多い。MIC測定およびDisc法による感受性試験では *Bacteroides* はクリンダマイシン、リンコマイシンが最も感受性が良い。*Peptococcus* ではクリンダマイシンをはじめPC系、CER系、その他に感受性をもつ。CER系またはアミノ配糖体系抗生物質を使用時には、嫌気性菌感染の考慮の必要性がある。

消化器系外科手術にあたっては、術前抗生物質処置によっても、多数の細菌の残存することを考慮して対処すべきである。

(5) 産婦人科の立場から

松田 静治

順天堂大産婦人科学教室

近年、無芽胞嫌気性菌(以下、嫌気性菌)は内因性感染に関与する原因菌の1つとして無視できないが、産婦人科領域でも本菌の役割はつとに指摘されてきたところである。ことに膿瘍形成性疾患から高率に分離される嫌気性菌の病原的意義に関しては注目する必要がある。以下、本菌の妊産褥婦における消長、帯下患者および術後患者を主とした各種疾患からの分離状況と、嫌気性菌感染症の化学療法について検討した結果を述べる。

1. 嫌気性菌の妊娠、分娩、産褥期の消長

非妊婦を対照に妊娠経過に伴う本菌の検出状況を検討すると、148例中非妊婦では44.4%、妊婦では8~16週(37.5%)、17~28週(36.7%)、29~40週(31.2

%), 褥婦では 62.5% に分離され、褥婦からの検出率が高く、菌種別に半数以上から球菌次いで *Bacteroides* が分離された。また各種好気性菌、カンジダの分離状況と本菌のそれを対比すると、毎回 80% 以上の例から好気性菌(ブドウ球菌, レンサ球菌)が証明されるに反し、嫌気性菌は産褥時を除いてこれよりも検出率は低い傾向が認められた。

2. 帯下患者からの検出状況

帯下を訴える各種陰炎患者計 136 例からの本菌の分離状況は癌性帯下から 81.2% と最も高率で、以下、非特異性陰炎 54.5%, 腔トリコモナス症 26.8%, 頸管炎 26.3% の順で、菌種別頻度は *Bacteroides*, グラム陽性桿菌, 球菌の順である。

3. 性器感染症における検出状況

子宮内感染症(産褥熱ほか), 骨盤内膿瘍(付属器溜膿腫, マダラス窩膿瘍, 子宮溜膿腫), 外性器膿瘍(バルトリン腺膿瘍, 外陰膿瘍)および創感染について、本菌の検出状況と菌種別頻度(最近どんな菌がふえているか, 昔と違った点など)を検討した。1967 年以降子宮内感染, 骨盤内膿瘍では培養陽性の 47.7%, 41.7% に、外性器膿瘍, 創感染も 32.9% および 32.1% の割合に分離され、嫌気性菌単独検出例も培養陽性例中 10% 内外を占める点は注目される。また好気性菌との共存関係は各疾患群でとくに差はみられない。分離菌の種類では嫌気性菌のうち *Bacteroides* を主体としたグラム陰性桿菌の増加が著明であるが、吾領域では嫌気性球菌(*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*)による感染症例も多いことが特徴である。

従来は嫌気性菌は通常好気性菌と混在した形で分離され、この点が既往の化学療法とも関連し、感染機序, 病原的意義の追究上問題を投げた(ことに術後感染)が、近年は嫌気性菌の単独感染症例も増加の傾向にある。単独検出症例における本菌の菌種は 65 株中、*Bacteroides* が 30 株, 球菌が 26 株とこれに次ぐ成績である。このように子宮内感染や術後の骨盤内膿瘍, 創感染では単独感染例を含めても嫌気性菌の分離頻度が高く、病原的診断上嫌気培養の必要性を強調したい。

4. 嫌気性菌感染症の発症誘因と病態分析

子宮内感染, 骨盤内膿瘍を例にとり、誘因, 宿主側因子を検討すると、各種の子宮内操作(流産手術, 帝切, など), 分娩, 外科的処置, ならびに基礎疾患としての悪性腫瘍の割合が高いことがうかがわれるほか、既往の化学療法, すなわち抗生剤投与との関係を術後に用いた抗生剤から検討した場合、近年の広域 Penicillin, Cephalosporin の繁用が *Bacteroides* の増加と関係の深いことが予測された。次に病態からみると嫌気性菌によ

る産褥熱では徐々に発熱するものがある一方では、定型的な発病経過をたどるものなど感染像はかなり多彩であるが、菌種別に桿菌, 球菌による病像の特徴を指摘することはできない。ただ術後感染では上述のとおり、予防的抗生剤投与の適否がその発症にかなり関与するものと思われる。

5. 嫌気性菌感染症の化学療法

(1) 感受性成績: かつては嫌気性菌と言えばアミノ配糖体以外の抗生剤を使用すればことたりたが、近年は菌種別に特有の感受性パターンがみられ、特定の薬剤と菌種の間において耐性率に著しい特徴がみられる。最近の子宮内感染, 骨盤内膿瘍由来の *Bacteroides* 30 株と *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* 22 株を用い、各種薬剤の耐性率をディスク法で調べた。CP には耐性菌がみとめられず、LCM 系 (LCM, CLDM), Metronidazole (MNZ) にも耐性株は極めて僅かである。*Bacteroides* では PC 系, Cephalosporin 系, TC など常用抗生剤に対する耐性株の増加が著しいことが目立ち、球菌(*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) でも 5 年前の検査にくらべ TC および Macrolide 系 (EM, OM, LM) に耐性の漸増が認められた。従ってこれらの点が術後に単独に分離される *Bacteroides* 分離頻度の増加と何らかの関連を有するものと考えられる。

平板希釈法においては PC 系, Cephalosporin 系, LCM で球菌 (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) の大部分は MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されるが、*Bacteroides* では PC と Cephalosporin の MIC はその多くが 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上である。さらに吾領域では CLDM 耐性の *Bacteroides* が極めて少くとも早晚耐性上昇が期待されるため、現在健保上適応症のない CP, MNZ の立場を考慮すると、今後の薬剤選択は好気性菌と同様、いっそう切実かつ重要性をおびるものと思われる。

(2) 薬剤選択: 菌種別の選択順位として球菌では PC 系 (広域 PC を含む), LCM 系, CP (TP を含む) > MNZ > Cephalosporin 系, Macrolide 系, TC, グラム陰性桿菌 (主に *Bacteroides*) では LCM 系, CP (TP を含む), MNZ が奨められる。また芽胞菌を含むグラム陽性桿菌では感受性薬剤が多く、優先使用薬剤を指摘できない。以上の薬剤のうち MNZ の *Bacteroides* に対する抗菌力は 30 株中 28 株が MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、本菌感染症に対する経口治療剤として有用性の高いことがうかがわれた。さらに最近の抗生剤のうち Cefoxitin の *Bacteroides* に対する抗菌力も *in vitro* および臨床応用の成績から期待できる。

6. 化学療法の実際

産褥熱, 子宮内感染, 付属器溜膿腫, 骨盤腹膜炎(マ

グラス窩膿瘍), 創感染を対象に現時点での薬剤選択指針を治療成績とともに例示した。例えば産褥熱では起炎菌の頻度を考慮して, 球菌には PC 系, Cephalosporin 系, LCM 系を, 桿菌では LCM 系, CP, MNZ を用い, 重症感染ではこれらの併用投与, たとえば CLDM, MNZ の使用が奨められる。術後感染の発症には誘因, 基礎疾患のなかで予防的抗生剤投与の適否が大いに関係するが, アミノ配糖体投与により症状の悪化した症例, Cephalosporin 剤投与により術後の創感染からの *Bacteroides* の分離頻度が上昇した点は注目を要する。

難治性疾患の代表である骨盤内膿瘍から嫌気性菌の分離される割合は決して少くないことを知るべきである。本症の取扱い方針としては適切な化学療法(上記の抗生剤投与)の後, 時機を得た外科的処置(手術, 切開排膿)が必要である。この理由には治療後手術時の剔出付属器の培養成績で付属器内の有菌率が 51.4% と高率なこと, そのうち嫌気性菌が約 1/3 を占め, 術前と同一な菌が多く分離されること, ならびに化学療法だけでは再燃し易いことがあげられる。

使用抗生剤は点滴, 静注, 筋注, 経口など剤型の特徴を生かした投与方法を行なうが, 従来 MNZ は吾領域では腔トリコモナス症に最も効果を発揮する薬剤であったが, 本菌感染症でも単独投与のほか重症感染例の併用経口剤として推奨したい。吾々は MNZ 1日 500 mg 経口投与 7日間および 250 mg の腔錠 7日間投与に併う腔内細菌の消長を調べ, 13 例中 11 例に嫌気性菌の消失ないし減少効果を認めるほか, 嫌気性菌が関係する癌性帯下の悪臭除去にも本剤が一時的な効果を発揮することを立証した。

むすび

以上産婦人科領域における嫌気性菌感染症について各種疾患別の分離状況をのべ, とくに術後感染での本菌の意義を指摘し, 現時点での化学療法の実際をのべた。ただ検査結果の判明まで少くとも約 4 日を要する点を考慮すると, 臨床果して時宜をえた細菌学的診断を化学療法のうちで反映させうるか, 現在多くの施設で未だに行なわれている好気性菌だけをめざした薬剤選択で果してよいのかなど大きな問題が依然として残されている。他科にくらべ吾領域では球菌の検出が高く, これによる感染症も少くないが, *Bacteroides* の分離頻度の増加に目を向ける必要があり, とくに上記の感受性成績をもとに, CP, MNZ をそのまま使用上適応できない現状を考えると, いっその耐性増加を目前にして嫌気性菌感染症でも今後薬剤選択の問題は極めて重要になって来ることを強調するものである。

(6) 泌尿器科の立場から

清水 保夫

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

泌尿器科領域では嫌気性菌が感染菌となる頻度は稀であるが重症, 複雑性, 難治性感染症では無芽胞嫌気性菌も無視できない。ことに好気性グラム陰性桿菌に対して強力な抗菌力を有するアミノ配糖体系抗生剤が近時つぎつぎに開発され, その需要の急増が見込まれるが, この系統の薬剤は嫌気性菌に対しては無効に等しいため, 嫌気性菌の出現に拍車をかけるのではないかという危惧をいだかせる。

以上の観点から今回は泌尿器科領域における嫌気性菌感染症の現況とその発生に関する諸因子, 臨床上の問題点などについて概説し, さらに本シンポジウムの主題である化学療法とのかかわりあい菌交代症の面から臨床的, 実験的に検討を加え報告した。

1. 統計的観察

VEILLON (1893 年) の第 1 例以来, 1975 年までの報告例に自験症例 20 例を加えた嫌気性菌感染症は 272 例である。その主要感染部位は尿道およびその周辺に発生する頻度が 24%, 膀胱が 20%, 腎盂が 13% であり下部尿路に多発する傾向が伺える。しかし, 術創感染は 9%, 男子生殖器感染も 8% を占め尿路以外の感染にも注意を払う必要があることを示している。原因菌として有芽胞嫌気性菌が出現する頻度は 23%, 放線菌は 4% であった。

最近 10 年間に報告された 83 例では無芽胞嫌気性菌による膀胱炎が増加し(29%), 尿道炎や尿道周囲膿瘍は減少している(11%)。次に, その分離状況についてみると無芽胞嫌気性菌は 80% に関与していたが, うち 28% は好気性菌と混在し, 無芽胞嫌気性菌だけが分離された症例は 34% であった(表 1)。好気性菌と混在する嫌気

表 1 泌尿器科領域における嫌気性菌感染症
嫌気性菌の分離状況 (1966~1975)

| | 無芽胞菌 | 有芽胞菌 | 放線菌 | 不明 | 計 |
|----------|------------|-----------------|----------|----------|-------------|
| 嫌気性菌だけ分離 | 28 (34) | 5 ^{××} | 2 | 0 | 35 (42) |
| 好気性菌と混在 | 23 (28) | 3 [*] | 0 | 2 | 28 (34) |
| 不 明 | 15 | 2 | 3 | 0 | 20 (24) |
| 計 | 66 (80) | 10 (12) | 5 (6) | 2 (2) | 83 (100) |

() : %, × : 無芽胞菌と混在

* : *B. fragilis* が最優位菌

表 2 尿から分離される嫌気性菌分離頻度

| 報告者 | 年 | 例数 | 百分率 |
|-------------|------|--------|---------------|
| FINEGOLD | 1965 | 100件 | 14 % |
| HEADINGTON | 1966 | 15,250 | 1.3 |
| STOTNIK | 1967 | 810 | 5 |
| KUKLINCA | 1969 | 107 | 9 |
| LODENKÄMPER | " | 96 | 1.7 |
| 中村 | 1970 | 253 | 8.7 |
| 清水 | 1976 | 613 | 13 |
| METZGER | 1952 | 113例 | 14 |
| FINEGOLD | 1965 | 19 | 42 |
| CASELITZ | 1970 | 877 | ♂ 10 ♀ 8.4 |
| SEGURA* | 1972 | 17 | 59 |
| ALLING** | 1973 | 44 | 70 |
| 清原 | 1974 | 228 | 20 |
| 清水 | 1976 | 213 | 27 |

*: 鏡検(+), 好気培養(-)例について膀胱穿刺尿を培養

** : 尿失禁状態あるいはカテーテル留置の老人を対象

性菌に病原的意義を求める場合には、その定常性や生菌数、感染発生の臨床的背景や経過などを慎重に検討する必要がある。症例を供覧して私共の考え方を示した。

2. 尿から分離される嫌気性菌

培養対象や採尿方法、培養までの検体の取扱い、使用培地、培養条件、熟達度などにより分離率にかなりの差が生じるため、諸家の報告から一定の傾向をうかがうことはできないが(表2)、尿路感染症患者に由来する中間尿や導尿による膀胱尿を対象として、採取後6時間以内に培養を行なった私共の経験では培養件数の10%前後、症例の20~30%から無芽胞嫌気性菌が分離されている。分離菌種は *P. variabilis*, *P. anaerobius* などの嫌気性球菌が70%以上を占め、病原性がより高いと考えられる *Bacteroides* などの嫌気性桿菌は24%と低率であった。このように、尿から嫌気性菌がかなり高率に分離されているとはいえ、その病原的意義が明白な症例は少ない。こうした事実は尿から分離される嫌気性菌と尿道常在菌の構成が類似していること、さらに正常男子8例について行なった中間尿の検討(厳密な培養条件下で行なった)において全例から複数の嫌気性菌が最高 10^5 CFU/ml 得られたことを考慮すれば、嫌気性菌尿路感染症の診断基準を好気性菌と同一視することは不適當である。こうした汚染の機会を減少させるためには、膀胱穿刺尿の培養を行なうことが推奨される。

3. 臨床的検討

尿から無芽胞嫌気性菌が分離された58例82培養件

数について、その直前まで投与されていた抗菌剤について調査したところ、アミノ配糖体系、ポリペプチド系抗生剤は全体としての使用頻度が他剤に比して低いにもかかわらず高率に関与していることが判った。これらの症例のうち、TOBを投与した17例については投与の前後に嫌気培養が行なわれている。投与前には2例(12%)の混合感染が認められているが、投与後には5例(29%)から嫌気性菌が分離された。この場合、全分離菌種中に占める嫌気性菌の割合はTOB投与前が10%(2/20)であるのに対して投与後には交代菌として出現した11株中6株(56%)が嫌気性菌であった。一方、ControlとしたABPC投与の5例では投与前の1例に混合感染として嫌気性菌が認められたが、菌交代は認められていない。

次に、臨床的所見や分離時の状況、定常性の点から嫌気性菌感染症であることが確実な自験の13例についてみても、発症前化学療法が明かな8例中6例にアミノ配糖体系抗生剤が投与されており、この薬剤の投与が嫌気性菌感染症の発生を高揚していることに疑いの余地はない(表3)。代表的な3症例を供覧した。

4. 実験的検討

臨床例の解析から得られた嫌気性菌尿路感染症の成立に密接に関与する諸条件を動物に負荷することにより実験モデル(♀-Wistar系Rat)の作製を試みている。実験方法の要旨については次に記す。1) Cyclophosphamideを投与して感染防禦能を低下させる。2) Cooked meat mediumで培養した *B. fragilis* ss. *fragilis* をその小肉片1個(10^8 CFU)と共に膀胱内に接種する。3) DKBの投与を併用する。

Cyclophosphamide単独投与例では、*B. fragilis* ss. *fragilis*の接種にもかかわらず、死亡あるいは屠殺後(接種第4日)においてこの細菌による菌血症が認められたRatは4例中1例(25%)にすぎなかった。これに対して *P. aeruginosa* serotype-Bを原因菌とする菌血症は2例に認められている。また、1例では *E. coli*を両側腎から分離している。なお、*B. fragilis* ss. *fragilis*はControlを含む全例の膀胱から検出されている。

一方、CyclophosphamideとDKBの併用例では6例中4例(67%)に *B. fragilis* ss. *fragilis*を主要分離菌とする菌血症が惹起されることが、接種第3日~第7日に行なった検討から判明した。

以上、アミノ配糖体系抗生剤の投与と嫌気性菌感染症の間に密接な関係があることが臨床的にも動物実験においても確認されたが、この系統の薬剤以外にも、ポリペプチド系、ポリエン系、ナフチリディン誘導体などは嫌気性菌に対して抗菌力を示さないため、これらの薬剤

表 3 泌尿器科領域における嫌気性菌感染症 (岐阜大泌尿器科経験症例)

| No. | 診 断 | 基礎疾患 | 手 術 | 尿路処置 | 検体 | 前化学療法 | 原 因 菌 | 発見の動機 |
|-----|--------|--------------|---------|----------|----|-----------------|--|-------------|
| 1 | CCP | 腎両側結石 | 右腎切石術 | | 尿 | SA | 嫌気性 GPC (24×10^5) GNR (2×10^8) | |
| 2 | CSC(?) | | | | 尿 | 不 明 | <i>B. fragilis</i> (99×10^5) | |
| 3 | CCC | 膀胱癌 | | | 尿 | DKB | <i>P. asaccharolyticus</i> (22×10^3) <i>F. naviforme</i> (3×10^4) | 好気培養 (-) |
| 4 | CCC | 膀胱腫瘍 | | | 尿 | 不 明 | <i>F. necrophorum</i> (3×10^3) | 好気培養 (-) |
| 5 | CCC | 膀胱癌 | 膀胱部分切除術 | 留置カテーテル | 尿 | CBPC | <i>P. prevotii</i> (6×10^5) 嫌気性GNR (1×10^5) | |
| 6 | CCC | BPH | 前立腺摘除術 | 留置カテーテル | 尿 | TOB | <i>P. variabilis</i> (8×10^5) | 好気培養 (-) |
| 7 | CCC | 膀胱瘻 | 尿管皮膚瘻術 | | 膿 | TOB | <i>B. fragilis</i> <i>P. variabilis</i> <i>P. mirabilis</i> | |
| 8 | Sepsis | 尿道狭窄 尿道損傷 | | 尿道拡張(自損) | 血液 | 不 明 | <i>P. asaccharolyticus</i> | |
| 9 | Sepsis | BPH | | 留置カテーテル | 血液 | な し | <i>P. acnes</i> | |
| 10 | 尿道炎 | 尿道下裂 | 尿道形成術 | 留置カテーテル | 膿 | AKM | <i>Pst. anaerobius</i> | 悪臭ある膿汁 |
| 11 | 尿道炎 | 尿道下裂 | 尿道形成術 | 留置カテーテル | 膿 | AKM CL | <i>E. lentum</i> | 悪臭ある膿汁 |
| 12 | 膀胱周囲膿瘍 | 結核性萎縮膀胱 | 膀胱拡大術 | 留置カテーテル | 膿 | KM SM CL CEZ | <i>B. fragilis</i> | 悪臭ある膿汁 |
| 13 | 感染症のう胞 | 尿管肉芽腫 | | | 膿 | な し | <i>B. fragilis</i> <i>P. anaerobius</i> | |

CCP: 慢性複雑性腎盂腎炎, CSC: 慢性単純性膀胱炎, CCC: 慢性複雑性膀胱炎, BPH: 前立腺肥大症

表 4 嫌気性菌感染症を示唆する臨床的特徴

- 嫌気性菌に抗菌力のない薬剤による化学療法の経過中に生じた感染症や菌交代症
- 悪臭ある膿汁
- 腫瘍など組織壊死を伴う感染症
- 尿路結石に合併する感染症
- 鏡検で細菌が認められるが、好気培養で細菌が証明されないとき
- 抗腫瘍療法や抗免疫療法中に発生した感染症
- 各種尿路処置を伴う感染症
- 腸管の手術後の感染症
- 原因不明の発熱、敗血症が疑われるとき
- 悪性腫瘍や糖尿病など、免疫不全に続発する感染症

の使用後には嫌気性菌感染症が発生しうることを知り、充分な注意を払う必要がある。また、今後急増すると思われる嫌気性菌感染症の治療に際して最も重要なことは、その存在を知り、いかに迅速に診断を下すかにかかっている。培養手技が煩雑で結果を入手するまでに時間を要する嫌気性菌では臨床医は表4に示した Clinical hints からこの菌群による感染が疑われたなら、必要な諸検査が終了した時点でただちに CP, TP, CLDM, LCM

などの嫌気性菌全範にすぐれた抗菌力を有する薬剤による化学療法を開始するとともに、場合によっては排膿等の外科的処置を加えることで比較的簡単に治癒させることができる。

(追加) 胆道系感染と嫌気性菌

柴田 清人

名古屋市立大学第一外科

昭和51年2月から52年4月に至る間、名古屋市立大学第一外科に入院して手術が行われた胆道系疾患106例(良性疾患、主として胆石症96例と悪性疾患10例)について手術時胆嚢、胆管から採取した胆汁中から培養した菌種は好気性菌単独検出例は36例(良性疾患34例、悪性2)、嫌気性菌単独検出例は6例(良性5、悪性1)、好気と嫌気混合検出例は23例(良性22、悪性1)、菌陰性例は41例(良性35、悪性6)であった。全症例中嫌気性菌検出例は29例(27.4%)で、菌陰性例の65例中では嫌気性菌検出率は44.1%であった。

このものを菌種別に見ると *Bacteroides* 12株、*Peptostreptococcus* 10株、*Peptococcus* 6株の順である。全体を通じて見ても好気性菌の大腸菌、肺炎桿菌の次に *Bacteroides* が数としては多く検出された。

菌数測定が行なわれた 19 例 (18 は良性, 1 は悪性) について見ると胆嚢内胆汁中の嫌気性菌の平均値は約 10^5 で総胆管内のそれはおおむね 10^4 単位であり, 胆嚢内がやや高い値を示した。嫌気性菌単独検出例がこのうち 4 例あるがその菌数は全般に低いようである。この菌数測定が行なわれた 19 症例のなかから重症感染症例 5 例を拾い出して見ると, 全例に嫌気性菌が検出され, 症例 4 以外は嫌気, 好気性菌の合併症例でこのうち 4 例は急性閉塞性化膿性胆管炎であった。いずれもショック症状を発生し, 手術的療法と化学療法ならびに強力なショック対策を実施したがうち 1 例は死亡している。

これらの症例は, いずれも右上腹部痛, 黄疸, 発熱で結石または癌により総胆管の閉塞をきたし, 意識障害, 血圧下降をきたしショック状態を呈してくるもので胆汁中にグラム陰性の大腸菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌, *Serratia* を証明するとともに *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* などの嫌気性菌を証明した。それとともに血液培養によりこれらの菌を証明するものもあった。Endotoxin 反応 (リムルステスト) 陽性, FDP (+), 血小板の減少, 肝機能障害などが証明される。これらに対しては直ちに手術が行なわれ, 閉塞に対してはドレナージ手術が行なわれるとともに検出起炎菌の感受性に合った化学療法を行なう必要がある。同時に強力なショック対策, 抗 DIC 療法を行なうものである。

以上, 胆道系感染症には解剖学的, 生理学的要因も加わり, 好気性菌とともに嫌気性菌が重要な関連を有するものと考えられる。とくに胆道閉塞に伴う重症な急性化膿性胆管炎は嫌気性菌が混合感染して, 一層その重症度を高めていることを述べ, 外科的治療とともに化学療法の面でも, 従来の好気性菌に対する治療とともに, 嫌気性菌についても治療の面で大きな関心が払われなければならないと考える。

シンポジウム III

抗癌剤スペクトルムの基礎と臨床

(司会) 癌研究所 桜井 欽 夫
国立がんセンター 木村 禧代 二

(1) ヌードマウスに可移植性の各種人癌に対する抗癌剤のスペクトル, および腫瘍産生物質による治療効果判定

下里 幸雄

国立がんセンター研究所病理部

われわれは 30 種に及ぶヌードマウスに可移植性の人癌を樹立したが, その多くは, 累代 4 代以降 100% の移植率と安定した増殖を示し, 癌治療の実験的研究に使用可能である。本報告では, ヌードマウスに移植した数種の人癌に対し, 現在臨床的に使用されている抗癌剤で治療した実験成績を示すと同時に, 癌が産生する物質, すなわち肝癌から産生される胎児蛋白 (AFP), 絨毛上皮癌が産生する絨毛性ゴナドトロピン (HCG) の血中濃度の変動で効果の判定を試みたのでその結果をあわせて報告する。

I. 材料と方法

使用したマウスは BALB/C を遺伝的背景とする 20~22 g のヌードマウスで, すべての実験は Specific Pathogen Free condition (SPF) で行なった。

使用した腫瘍は胃癌 (St-4, 15)¹⁾, 結腸癌 (Co-3)¹⁾, AFP 産生肝細胞癌 (Li-7)²⁾, HCG 産生絨毛上皮癌 (SCH³⁾, CC-1⁴⁾) である。腫瘍の増殖速度は CC-1 が最も速く, SCH, Li-7, Co-3, St-15, St-4 の順であった。

使用薬剤は, Mitomycin C (MMC), Adriamycin (ADM), Actinomycin D (ACTD), Vinblastine (VLB), N₁-(2'-tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil (FT-207), Methotrexate (MTX) である。MMC 0.2~3.0 mg/kg, ADM 1~5 mg/kg, VLB 1.8 mg/kg は i. p. で腫瘍移植 24 時間後から, あるいは腫瘍が数ミリ径に達した時点から週 1 回計 4~6 回投与した。ACTD 90 μg/kg, MTX 4 mg/kg は腫瘍が数ミリになった時点から i. p. で 1 週連続 4 日間のスケジュールで 4 週間投与した。ACTD と VLB の併用例では, それぞれの薬剤を半量として与えた。FT 207 は移植 24 時間後から 60~90 mg/kg を i. p. で連日 4 週間投与した。コントロールには 0.2 ml の食塩水を与えた。マウスは通常 1 群 6 匹とした。

治療効果の判定には治療終了1日後 (FT 207) あるいは1週後(その他の薬剤)の腫瘍平均重量比 [T/C(%)], および組織像, さらに肝細胞癌, 絨毛上皮癌ではラジオイムノアッセイで測定した血中 AFP, HCG 値で行なった。

II. 結果

1. 腫瘍の体積および重量による効果判定

MMC 3 mg/kg を移植 24 時間後から投与した時の T/C は Li-70, Co-3 3.2, St-15 10.9, St-4 24.8 で, Li-7 が最も高い感受性を示した。この腫瘍が 7 mm 径に達した時点で治療を開始しても 3 mg/kg で著効を示し T/C は 2.7 であったが 1 mg/kg は無効であった。しかし, ADM 2~5 mg/kg 週1回計 4回投与は Li-7 に無効であり, また, 1.5 mg/kg 連日 10 日間投与は St-15 に無効であった。FT-207 90 mg/kg 移植後 24 時間後からの連日 28 日間投与での T/C は, Li-7 48.5, Co-3 23.6, St-15 36.7, St-4 68.1 で MMC よりも効果はかなり低かった。

胃原発絨毛上皮癌 SCH に対する VLB, VLB+ACTD, ACTD, MTX の効果を T/C でみると, それぞれ 2.6, 12.6, 30.1, 73.5 で, VLB では腫瘍の縮小さえみられた。一方, 子宮原発の絨毛上皮癌は, VLB, ACTD に全く反応せず, MTX に対しても抵抗性であったという⁴⁾。

2. 組織学的な効果判定

最も顕著な組織像の変化は MMC で治療した Li-7 にみられ, その変化は薬剤量とほぼ平行していた。しかし, Co-3 では T/C でみる限り MMC でかなりの効果がみられたが, 残存した腫瘍には組織学的な変化を認めることができなかった。一方, St-15 は最後まで腫瘤として残ったが, これは粘液の貯溜によるもので, 極めて少数の著しく変性した癌細胞が残存していたにすぎなかった。St-4 では MMC で縮小がみられた場合にだけ組織学的変化を認めることができた。

ADM, FT-207, VLB, ACTD, MTX で治療した腫瘍には治療によると考えられる変性所見は, 極めて軽度かあるいは殆んど認められなかった。

3. 血中 AFP および HCG 量による効果判定

Li-7 の移植後 17 日目から MMC 1~3 mg/kg で週 1 回計 4 回治療した場合の血清 AFP 値の変動をみると, 1 mg/kg 群では対照群とほぼ同様経時的な上昇を示したが, 2 mg/kg 群では軽度に抑制され, 3 mg/kg 群では著しい抑制がみられた。しかし, ADM は AFP 値に影響を及ぼさなかった。AFP 値の変動は腫瘍体積だけでなく治療による組織像の変化ともよい相関を示した。すなわち, MMC 1 mg/kg 群では治療終了後腫瘍細胞の

腫大だけがみられたにすぎなかったが, 2 mg/kg 群ではこれに加え腫瘍の組織構築の破壊があり, さらに 3 mg/kg 群では少数の高度に変性した腫瘍細胞が残存していたにすぎなかった。また移植 24 時間後から 1 mg/kg で治療したマウスで腫瘍は肉眼的に消失したが, 組織学的に少数の腫瘍細胞が生存しており, かつ AFP が検出されたことから, AFP は効果判定の良い指標と心得るということができよう。

SCH に対して種々の薬剤で治療した場合の血中 HCG 値も腫瘍体積の変動とよい相関を示した。しかし, 腫瘍増殖の抑制は ACTD でよりも VLB でより著しかったが, HCG 値の抑制は, ACTD でより顕著にみられた。ACTD+VLB (各薬剤半量ずつ) の併用療法では, HCG 値はそれぞれの単独療法の間中値を示した。MTX は SCH に対して, また ACTD, VLB は CC-1 に対して増殖抑制効果を示さなかったが, HCG 値にも影響を及ぼさなかった。

Li-7 は HCG α -Subunit も産生しているが, 余りにも少量であるため治療効果の判定には役立たなかった。

4. 薬剤の毒性

SPF 条件下での雄ヌードマウスに対する毒性を LITCHFIELD-WILCOXON 法で検定したところ, MMC 1 回 i. p. 投与の LD₅₀, LD₁₀ はそれぞれ 9.0 mg/kg, 7.8 mg/kg で, FT-207 のそれは 520, 400 mg/kg であった。通常条件下での ADM の LD₅₀ は 10.2 mg/kg, LD₁₀ は 5.4 mg/kg であった。

治療実験での MMC 3 mg/kg 週 1 回計 4 回投与は 20 g 以上のマウスでは体重減少がみられなかったが, 20 g 以下のマウスでは体重が減少した。FT-207 90 mg/kg 連日 28 日間投与では体重減少はなかったが, 180 mg/kg は toxic であった。ADM 1.5 mg/kg 連日 10 日間投与では 5 匹中 2 匹が死んだが, 0.75 mg/kg では毒性はみられなかった。またヌードマウスは ADM 3 mg/kg 週 1 回計 4 回の治療に耐えたが, 5 mg/kg では死ぬものがあつた。

III. 考察ならびに結論

St-4, St-15, Co-3, Li-7, SCH および CC-1 は現在 28, 9, 23, 22, 23, および 30 代にあり, そのすべてが元の組織形態と機能を維持し, かつ増殖も安定している。本報告で示したデータから, これらの多くが化学療法実験に適したものであり, 薬剤に対する感受性は, 発生臓器別, 組織型別に異なること, 一種の薬剤に高い感受性を有する腫瘍でも他の薬剤に抵抗性を示すものがあることが明らかになった。そして薬剤の作用が濃度依存性か時間依存性にかかわりなく, 一般的に増殖の速い腫瘍ほど高い感受性を示したが, CC-1 のように例外もあ

った。

T/Cと組織学的効果とは必ずしも一致しなかったが、これは粘液など腫瘍の産生物質の貯溜によるため、同じ現象は照射した角化扁平上皮癌でもみられた。Co-3ではT/Cが小さいにもかかわらず組織学的変化がみられなかったが、これは癌細胞の障害からの速やかな回復の結果であったかも知れない。もしそうだとすると、この種の腫瘍の完治にはより長期にわたる治療の必要性を示している。しかし現在進行中の実験で、Co-3を移植14日後から治療した場合にはあまり効果がみられなかったことから、Co-3はMMCにかなり抵抗性の癌であって、たまたまMMC治療により腫瘍の生着(血管の新生)に遅延があったための見かけ上の効果であったかも知れない。この考えが正しいとすれば、この種の腫瘍に対して移植24時間後から治療する方法自体に問題がある。

T/Cおよび組織学的な効果判定にはそれぞれ弱点があったが、Li-7, SCH, CC-1株での血中AFPあるいはHCG値は、腫瘍の増殖曲線ならびに組織学的変化度とよく相関し、これが治療効果判定のよい指標であることが示された。

ヌードマウスに移植した人癌に対する放射線治療実験では、同じ大きさの腫瘍を治癒させるのに、人体におけるよりも大きな線量を必要とした⁵⁾。また、nh/tマウスとnu/nuマウスの両者に移植可能なBALB/c由来の乳癌を用いた放射線治療実験で、T細胞機能を有するnu/tマウスにおけるよりも、T細胞機能を欠くnu/nuマウスで、乳癌を治癒させるのにより大きな線量を必要とした⁵⁾。以上の実験結果から、放射線治療にあたってT細胞が大きな役割を演じていると考えられ、化学療法実験のデータの解釈にもマウスの免疫学的性状を考慮することの必要性を示している。

他の研究者の成績同様^{6,7)}、われわれの経験でも、患者の腫瘍の薬剤感受性と、それから由来したヌードマウス可移植性の株の薬剤感受性はほぼ平行したので、人癌・ヌードマウスの系は、癌の治療にあたっての薬剤の選択に秀れたモデルであるといえよう。したがって、種々の人癌の移植株、なかんずく頻度の高い癌の移植株を保持することは、治療法の改善や新しい抗癌剤のスクリーニングに望ましいことと考えられる。

文 献

- 1) SHIMOSATO, Y., *et al.* J. Natl. Cancer Inst. 56: 1251, 1976
- 2) HIROHASHI, S., *et al.* Proc. 2nd Int. Workshop on Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, in press
- 3) KAMEYA, T., *et al.* J. Natl. Cancer Inst. 56: 325, 1976

- 4) UHEYAMA, Y., *et al.* Keio J. Med. 24: 415, 1975
- 5) SHIMOSATO, Y., *et al.* Proc. 2nd Int. Workshop on Nude Mice, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, in press
- 6) POVLSSEN, C. O. & RYGAARD, J.: Proc. 1st Int. Workshop on Nude Mice (J. RYGAARD & C. D. POVLSSEN ed.), pp. 285, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1974
- 7) POVLSSEN, C. O. & JACOBSEN, G. K., Cancer Res. 35: 2790, 1975

本研究は、国立がんセンター研究所病理部 亀谷 徹、同病院免疫検査室 向島 達、慶応大学医学部産婦人科 林博厚、同外科 久保田哲郎、飯田修平、同病理学教室 広橋説雄らとの協同研究である。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金による。

(2) 抗癌剤スペクトルムの生化学的考察

藤井節郎・白坂哲彦

大阪大学蛋白質研究所

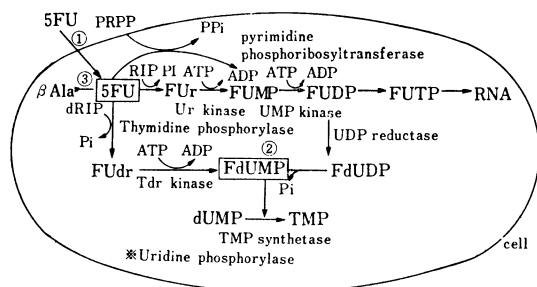
私に与えられた題は抗癌剤スペクトルムの生化学的考察である。

すでに下里先生のお話にあったように癌の種類により抗癌剤の効果が異なることは周知の事実であり、これが抗癌剤のスペクトルムという言葉を生ずる由縁である。その原因を生化学的に知るために、従来の報告をまとめると共に実験を行なった。

今回は抗癌剤としては、生化学的に研究し易い5FUに限定し、癌細胞は佐々木研の佐藤先生に依頼し5FUに感受性のある癌細胞としてAH44細胞を、耐性の癌細胞としてAH109A細胞を選択していただき、また癌研の塚越先生に依頼し、L1210で5FU感受性、耐性(5FU投与により耐性にしたもの)細胞をいただいた。また愛知がんセンターの星野先生の御指示をいただき、合わせてお礼を申し上げる。

我々の成績を述べる前にこの分野における従来の報告を紹介すると、5FUは細胞内で5FdUMPになりTMP synthetaseを阻害し抗癌効果を発揮すると言われていたが、1976年BELLISARIOらは大腸菌のTMP synthetaseの精製標品を用いて本酵素に5FdUMPが結合する部位を明らかにしている。最近WILKINSONらの報告によると5FUrdで耐性にした細胞ではTdr-kinaseが著明に減少し、reductase, dCMP deaminaseは不変、TMP synthetaseは著明に上昇している。また、1977年WILKINSONらは5FUから5FdUMPになる経路に

Fig. 2 Anabolic metabolism of 5FU



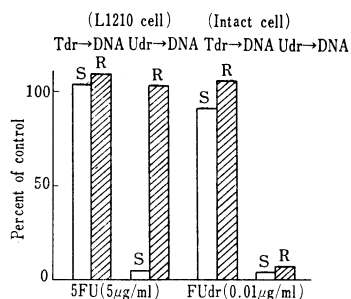
は2つあるが UDP reductase を介する経路が主であることを示している。さらに耐性細胞では 5FU がリン酸化されることが阻止されており従って 5FU の DNA 合成の阻害が減少していることを認めている。また 1977 年 GREENBERG らは耐性細胞では 5FU の細胞内への取りこみが少ないことを示しリン酸化にはあまり変化がないことを報告している。以上をまとめると 5FU, あるいは 5FdUMP で耐性になった癌細胞は次のような3つの特徴を示すことになる。

- 1) 5FU の細胞内への取りこみが悪くなっている。
- 2) リン酸化が悪くなっている。
- 3) Tdr-kinase の活性低下および TMP synthetase 活性の上昇が見られる。

以上の報告を基礎として、先に述べた2系列の細胞について検討した。まず AH44(感受性), AH109A(耐性)細胞について実験を試みた。AH 44 と AH 109 A について酵素活性を調べてみると Tdr-kinase は 5FU 耐性のほうが活性が高く、従来耐性の細胞は Tdr-kinase が無いか非常に低いといわれているが、このことは否定される、TMP-kinase, DNA polymerase 活性は両者において差は認められなかった。次いで Udr から DNA へのとりこみに対する 5FU の効果を調べると種々の 5FU 濃度で差は認められなかった。さらに両者における 5FU の細胞への取りこみ, 5FU のリン酸化率として acid soluble および RNA への取りこみについても差は認められなかった。以上の結果から両細胞における細胞レベルでの差は認められなかった。しかし両細胞を腹腔内に移植し、5FU を腹腔内に投与した時はじめて著明な差を見出すことができた。耐性のほうが 5FU の細胞内の濃度が低いことが認められた。この原因は移植後における両細胞の腹水量および細胞数の差によるものと考えられる。詳細については目下検討している。

次いで L1210 について検討した。L 1210 の 5FU に対する耐性および感受性細胞についてそれぞれの酵素活性を調べると Tdr-kinase は耐性細胞で高く AH 系の

Fig. 2 Effect of 5FU and FdUdr on incorporation of Tdr and Udr into DNA



S: sensitive, R: resistant

場合とは逆の現象が認められた。また L 1210 の両細胞における 5FU の影響について Udr から DNA へのとりこみで調べると、感受性細胞では阻害が著明であるが耐性では阻害されなかった。しかし FdUdr では感受性、耐性共に阻害された (Fig. 2)。

次いで 5FU の細胞への取りこみ, および acid soluble で両者を比較してみると, 細胞への取りこみ, acid soluble 両方とも感受性のほうが 3~5 倍高かった, また 5FU の β -アラニンまでの分解について調べると正常肝との差はあっても各組織において変化はほとんど認められなかった。以上, 我々の成績を要約すると, 耐性細胞の特徴は

- ① 5FU の細胞内への取りこみの低下が認められる。しかし細胞そのものではなく投与条件による場合もある。
- ② 5FU のリン酸化の低下が認められる。従って FdUMP の合成が少なくなり, 制癌効果を発揮出来なくなる。
- ③ Tdr kinase 活性の大小はあまり問題にならない。私は 5FU 耐性細胞の特徴を文献および我々の成績から述べてみた。まだ不明な点はあるが, いちおう説明できるように思われる。

投与方法, 細胞への入りこみ促進などによってスペクトルは拡大できる。すなわち絶対的なものでなく, 比較的なものであることを示していると思われる。これらの成績をもとにして, さらに制癌剤の研究について考えてみたいと思っている。

御司会載きました, 桜井, 木村両先生, および本学会長 西浦先生, また会員の皆様は厚く御礼申し上げます。

(3) 各種抗癌剤の臨床スペクトラム について

田口 鉄男

大阪大学微生物病研究所

癌化学療法は外科的療法あるいは放射線照射療法と並んで個々の腫瘍に対して種々の程度の治癒的あるいは姑息的効果をあげている。

癌化学療法単独で Choriocarcinoma, BURSKITT's lymphoma, acute lymphocytic leukemia, testicular cancer, HODGKIN's disease においては“治癒”したと考えられる症例が報告されるようになった。また、外科的療法あるいは放射線療法と化学療法の併用によって、小児の悪性腫瘍例えば WILMS' tumor, embryonal rhabdomyosarcoma, EWING's sarcoma では“治癒”が期待されるようになった。しかし、その他の悪性腫瘍に対して抗がん剤は著明に癌細胞を死滅させ、その結果として腫瘍の縮小をひきおこし患者の生命の延長に大きく貢献しているが、いまだ抗がん剤単独での“治癒”例は稀れなことに属する。このようなものに乳癌、卵巣癌、non-HODGKIN's lymphoma, 骨髄腫, chronic leukemia, acute granulocytic leukemia 等がある。その他の多数の悪性腫瘍に対しては他覚的に腫瘍の縮小や一過性の利益が 20~30% の症例に認められるに過ぎない。

最近では制がん剤の臨床的評価に関して、ルールができたので容易であるが、以前に発表されたデータを分析し、それぞれの抗がん剤の臨床的抗がん効果を正しく評価することは難しく、ましてや抗がん剤の臨床スペクトラムを明らかにすることは至難のわざといわざるをえない。すでに多数の抗がん剤が市販されているが、治療対象となる固形癌症例がかならずしも多くなかったり、評価されていない場合も多い。

米国での報告をみても、30 種類の抗がん剤について 17 種類の固形癌に対する効果を文献的に調査しているが、わずか 9 種類の抗がん剤が 8 種類の癌に対して評価可能であっただけで、他の大部分はそのスペクトラムがわからないかはっきりしないといった事情である。すなわち、

人癌 17 種類中 12 種について評価可能であった抗がん剤は 5-Fluorouracil と Adriamycin の 2 つである。ついで 11 種について評価可能なものが MeCCNU である。以下、Hexamethylmelamine 9, Cyclophosphamide 8, Chlorambucil 8, Vincristine 8, Bleomycin 8, Methotrexate 7, Vinblastine 7, BCNU 7, Mitomycin C 7, DTIC 7, Dibronodulcitol 7, Melphalan 6,

Nitrogen mustard 6, Hydroxyurea 6, Mitramycin 6, Actinomycin D 5, Procarbazine 5, 6-Mercaptopurine 5, Ara-C 4, Streptozotocin 2, Busulfan 2, の順であった。

以上のような状況であるため抗がん剤の臨床スペクトラムを明らかにすることは容易なことではない。

抗がん剤の臨床効果の評価については、欧米の多くの施設において、測定可能な腫瘍容積の 50% 以上縮小したものを部分寛解 (partial remission) と称し、90% 以上のものを完全寛解 (complete remission) と呼んでいる。そして、これだけで抗がん剤の効果判定基準としている。測定不可能な症例は unevaluable として除外している。

しかし、临床上取扱う多くの症例はかならずしも測定容易ではない。そこで種々の工夫がなされているが、我国では日本癌治療学会の効果判定基準が多用されている。またカルノフスキーのクライテリアも用いられている。

いずれにしても tumor の縮小だけでなく患者の延命につながるものでなければならない。そこで tumor に対する効果とは別に患者の 50% 生存期間または平均生存期間などで効果をみてゆこうとする傾向がある。

今回、私は我国でのこの方面の調査を行なったが、抗がん剤を single drug として用いて各種癌症例に試用し効果をみた報告は多数あるが、癌種別に厳密な評価法で検討した成績はまことに少ない。

我国で固形がんにもっとも広く試みられた Mitomycin C について述べるならば、Head & Neck の tumor に対して 23 例に評価可能で 17% の有効率 (Partial remission + Complete remission) であった。Lung に対しては 102 例中 21% に有効、Stomach に対しては 165 例中 24%、Colon & Rectum では 27 例中 10%、Pancreas では 14 例中 18%、Breast では 32 例で 26%、Cervix では 36 例で 25%、Bladder では 35 例中 30%、Ovary では 26 例で 30%、であった。しかし、Testicle, Prostate, Brain, Neuroblastoma, WILM's tumor, Osteogenic sarcoma, Rhabdomyosarcoma に対してははっきり評価できるデータが見当らなかった。

Bleomycin についても Head & Neck では 82 例中 41% に有効、Lung では 82 例中 20%、Cervix では 67 例中 30% に有効となっているが、しかし、その他の Stomach, Breast に対しては評価がどうなっているか不明でスペクトラムはどうなっているのかわからないといわざるをえない。

けれども、今日、経験的に化学療法に大変効果的に response するものと、そうでないものあるいは中間的

Table 1 Effectiveness of current chemotherapy

| Condition | Response rate |
|--|---------------|
| 1. Curative (in high % of cases) | |
| Gestational trophoblastic tumors | |
| BURKITT's tumor | |
| 2. Very sensitive to chemotherapy (high % of responses, long-term remissions, prolongation of survival and some cures, even in advanced stages often in combination with surgery and/of radiotherapy) | |
| Childhood acute lymphoid leukemia | 90% |
| Chronic myeloid leukemia | 90% |
| Retinoblastoma | 85% |
| Polycythemia vera | 80% |
| WILMS' tumor | 80% |
| HODGKIN's disease | 80% |
| Non-HODGKIN's lymphoma | 70% |
| Childhood rhabdomyosarcoma | 65% |
| Chronic lymphoid leukemia | 60% |
| EWING's sarcoma | 60% |
| Testicular cancers | 45 to 90% |
| 3. Moderately sensitive to chemotherapy (frequent tumor regressions, possibly with prolongation of survival) | |
| Breast cancer | 60% |
| Myeloma | 60% |
| Soft tissue sarcomas | 60% |
| Osteogenic sarcoma | 50 to 75% |
| Acute myeloid leukemia | 50% |
| Neuroblastoma | 50% |
| Myelosclerosis with myeloid metaplasia | 30 to 50% |
| Ovarian cancer | 30 to 50% |
| Head and neck cancer | 30 to 50% |
| Cervix cancer | 30 to 50% |
| Brain tumors | 30 to 50% |
| 4. Relatively resistant to chemotherapy (tumor regressions in less than one-third; no prolongation of survival) | |
| Bronchus cancer | 30 to 50% |
| Melanoma | 25 to 40% |
| Gastro-intestinal cancer | 20 to 40% |
| Endometrium cancer | 30% |
| Bladder cancer | 25 to 35% |
| Renal cancer | 20% |

なものなどがほぼ明らかになってきている。どの程度有効であるか、Table 1 にまとめてかかげる。

それならば、それぞれの悪性腫瘍疾患に対して、どのような薬剤を選択的に用いるかということになると、今日、ほぼ Table 2 にかかげるように指示することができる。この意味からはいちおう各種制がん剤のスペクトラムができていようように考えられる。しかし、近年、投与法の工夫、とくに投与ルート、投与量、投与間隔の新しい試みで、その臨床スペクトラムの拡大など従来とは違った評価がなされつつあるものもある。例えば Melphalan

は従来 myeloma に対して有効とされていたが、乳癌の治療にも有効であることがわかってきた。このように従来の制がん剤の固型癌に対する効果を再評価してみる必要があるようにも思われる。Ftraful の場合にも静注法ではあまりすぐれた薬剤ではなかったが、経口剤として長期に投与してみると乳がん、胃がん、大腸がんにすぐれた効果を認めるようになった。したがって従来のように動物実験でもそうであるが通りいっぺんの ip-ip-system での評価では不十分であることがわかった。臨床的にも全く同様で、固型がんに対するスクリーニングは

Table 2-1 Selection of effective cytotoxic agents for various malignancies

| | |
|--|---|
| Acute lymphoid leukemia | 1. Prednisone, vincristine, adriamycin or daunorubicin, methotrexate, 6-mercaptopurine, L-asparaginase, cytosine arabinoside 2. Cyclophosphamide |
| Acute myeloid leukemia | 1. Cytosine arabinoside, adriamycin or daunorubicin, 6-thioguanine 2. Methyl-GAG, methotrexate, 6-mercaptopurine, L-asparaginase, cyclophosphamide |
| Acute monocytoid leukemia | 1. Vp 16-213 |
| Chronic myeloid leukemia | 1. Busulfan 2. Hydroxyurea, dibromomannitol 3. Pipobroman, pipsulfan, 6-mercaptopurine |
| Polycythemia vera (Vaquez) | 1. ³² p, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan 2. Pipobroman, pipsulfan, hydroxyurea, dibromomannitol, dibromodulcitol |
| Myelosclerosis with myeloid metaplasia | 1. ³² p busulfan, chlorambucil 2. Androgens, corticosteroids |
| Chronic lymphoid leukemia | 1. Chlorambucil 2. Cyclophosphamide, mitocloimine, prednisone |
| Myeloma | 1. Melphalan, cyclophosphamide 2. Prednisone 3. Procarbazine, nitrosoureas, adriamycin, vincristine |
| Macroglobulinemia | 1. Chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan 2. Prednisone |
| Macroglobulinemia | 1. Chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan 2. Prednisone |
| HODGKIN's disease | 1. Procarbazine, vinblastine, nitrogen mustard, chlorambucil, cyclophosphamide 2. Prednisone, vincristine (in combination), CCNU, BCNU, adriamycin, bleomycin, VM-26, VP 16-213 3. Pipsulfan, rufochromomycin, imidazole carboxamide, streptonigrin, dibromdulcitol |
| Non-HODGKIN's lymphoma (lymphosarcoma, reticulo-sarcoma) | 1. Cyclophosphamide, chlorambucil, vincristine, prednisone 2. Adriamycin, vinblastine, bleomycin, nitrosoureas, VM-26, procarbazine, L-asparaginase (lymphosarcoma) |

Table 2-2 Selection of effective cytotoxic agents for various malignancies

| | |
|-----------------------------|---|
| BURKITT's tumor | 1. Cyclophosphamide 2. Methotrexate, vincristine, cytosine Arabinoside |
| Mycosis fungoides | 1. Nitrogen mustard (topical, systemic) 2. Cyclophosphamide, BCNU, methotrexate, bleomycin, vinblastine, prednisone |
| Histiocytosis-X | Cyclophosphamide, vincristine, vinblastine, corticosteroids, daunorubicin, methotrexate, 6-mercaptopurine |
| Skin cancer | Bleomycin, topical 5-fluorouracil |
| Malignant melanoma | 1. Imidazole carboxamide 2. Nitrosoureas, hydroxyurea, actinomycin D, dibromodulcitol, vincristine, procarbazine, bleomycin, cyclophosphamide |
| Cancer of the head and neck | 1. Methotrexate, bleomycin 2. Hydroxyurea, cyclophosphamide, vinblastine, 5-fluorouracil, adriamycin, mitomycin C, nitrosoureas |
| Lung cancer | 1. Cyclophosphamide, nitrogen mustard, methotrexate, adriamycin, hexamethylmelamine 2. Nitrosoureas, mitomycin C, hydroxyurea, procarbazine, dibromodulcitol |

| | |
|--------------------------------|---|
| Cancer of the esophagus | Bleomycin, methotrexate, methyl-GAG |
| Cancer of the stomach | 5-Fluorouracil, mitomycin C, BCNU, adriamycin |
| Cancer of the colon and rectum | 5-Fluorouracil, mitomycin C, nitrosoureas, cyclophosphamide |
| Cancer of the pancreas | 5-Fluorouracil, mitomycin C, streptozotocin |
| Primary cancer of the liver | 5-Fluorouracil, adriamycin |
| Breast cancer | <ol style="list-style-type: none"> 1. Adriamycin, methotrexate, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, vincristine 2. Other alkylating agents, vinblastine, mitomycin C, nitrosoureas, hexamethylmelamine, dibromodulcitol 1. Estrogens, tamoxifene 2. Androgens, corticosteroids 3. Progestins |

Table 2-3 Selection of effective cytotoxic agents for various malignancies

| | |
|---------------------------|---|
| Cancer of the ovary | <ol style="list-style-type: none"> 1. Alkylating agents : chlorambucil, thio-TEPA, melphalan, cyclophosphamide 2. 5-Fluorouracil, adriamycin, methotrexate, actinomycin D, mitomycin C, hexamethylmelamine, vinblastine, procarbazine |
| Cancer of the endometrium | <ol style="list-style-type: none"> 1. Progestins 2. Alkylating agents, 5-fluorouracil, hexamethylmelamine, adriamycin, hydroxyurea |
| Cancer of the cervix | Methotrexate, alkylating agents (chlorambucil, cyclophosphamide), hexamethylmelamine, vincristine, 5-fluorouracil, bleomycin, mitomycin C, adriamycin |
| Cancer of the vulva | Bleomycin |
| Gynecologic sarcomas | 5-Fluorouracil, adriamycin |
| Trophoblastic disease | <ol style="list-style-type: none"> 1. Methotrexate, actinomycin D 2. 6-Mercaptopurine, vinblastine, alkylating agents |
| Testicular cancers | Actinomycin D, vinblastine, bleomycin, alkylating agents (melphalan, chlorambucil, cyclophosphamide) |
| Seminoma | Alkylating agents |
| Embryonal cell carcinoma | Mithramycin |
| Teratocarcinoma | Vinblastine (high doses) |
| Prostate cancer | <ol style="list-style-type: none"> 1. Estrogens 2. Progesting, corticosteroids, Estracyt 3. Cyclophosphamide, 5-fluorouracil, adriamycin, hydroxyurea |

Table 2-4 Selection of effective cytotoxic agents for various malignancies

| | |
|-------------------------|---|
| Renal cancer | <ol style="list-style-type: none"> 1. Progestins, androgens 2. Hydroxyurea, dibromodulcitol, cyclophosphamide, CCNU, 6-mercaptopurine, vinblastine, 5-fluorouracil |
| Bladder cancer | Adriamycin, VM-26, mitomycin, bleomycin, 5-fluorouracil |
| Thyroid carcinoma | <ol style="list-style-type: none"> 1. Thyroid hormones 2. ¹³¹I 3. Adriamycin 4. Cyclophosphamide, 5-fluorouracil, bleomycin, VP 16-213 |
| Carcinoma of the cortex | o, p' DDD |
| Malignant insulinoma | <ol style="list-style-type: none"> 1. Streptozotocin 2. Tubercidin, alkylating agents, 5-fluorouracil |
| Carcinoid tumors | 5-Fluorouracil, cyclophosphamide, streptozotocin, methotrexate, actinomycin D |

| | |
|----------------------|---|
| Brain tumors | 1. Nitrosoureas, VM-26, procarbazine 2. Mithramycin, vincristine, methotrexate, vinblastine |
| Retinoblastoma | 1. Alkylating agents 2. Vincristine, actinomycin D |
| Neuroblastoma | 1. Cyclophosphamide 2. Vincristine, adriamycin 3. Actinomycin D, daunorubicin |
| WILMS' tumor | 1. Actinomycin D, vincristine 2. Cyclophosphamide, adriamycin |
| Osteogenic sarcoma | 1. Adriamycin, methotrexate (high dose, with folinic acid rescue) 2. Mitomycin C, alkylating agents, imidazole carboxamide |
| EWING's sarcoma | 1. Cyclophosphamide, adriamycin, actinomycin D, vincristine 2. Daunorubicin, BCNU |
| Soft-tissue sarcomas | Adriamycin cyclophosphamide, vincristine, actinomycin D, imidazole carboxamide, mitomycin C, dibromodulcitol, methotrexate |

Table 3 50% Survival period of the patients with non-resectable gastric cancer

| Treatment | 50% Survival period (m) |
|---|-------------------------|
| Symptomatic treatment | 4.2 |
| Single drug | |
| MMC | 6.0 |
| 5-FU | 6.3 |
| FT | 6.8 |
| Combination | |
| MF | 8.2 |
| MFC | 8.4 |
| Arterial infusion | |
| One shot (MMC) | 6.5 |
| Continuous (MF, CQ. F, ADM. F, ACNU. F) | 8.6 |
| A. I+FT or 5-FU | |
| continuous+FT or 5-FU (oral) | 10.2 |

また違ったものでなければならぬと思う次第である。

さらに single drug として用いた場合には、さしたる効果があがらなくとも多剤併用に組合せた場合にすぐれた効果がみられる場合もあるのでスペクトラムだけでは真の治療法とは言えない。あくまでも guide line であることを忘れてはならない。

最後に私どもの教室における non-resectable 胃癌について、50% 生存期間からみた single drug, 併用療法, 動注療法, 動注経口投与などの治療成績を Table 3 としてかかげる。

抗癌剤スペクトラムの基礎と臨床

(4) プレオマイシンを中心として*

市川 篤 二**

序 言

プレオマイシン (以下プレオ) の臨床研究を最初に行い、陰茎癌に劇的効果を認め、プレオは扁平上皮癌の特効薬であろうと提唱した私¹⁾の手許には、過去 12 年間にプレオ注射を主として治療した陰茎癌患者が 20 例あり、その中にはプレオ単独で治療し、治療中止後全く健康で 10 年以上を経過したものが 2 例、5 年以上を経過から心臓死したものが 1 例、手術を行ったが切断はせず、腫瘍のみの別除を行ったので、陰茎の形は全く不変か或は軽度の変形に止まって 5 年以上健在の 4 症例がある。

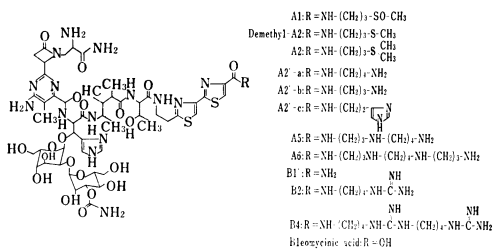
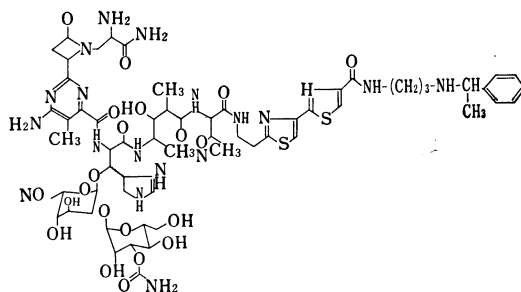
私の専門 (泌尿器科) 以外の領域でも、プレオ単独、または手術と (或は) 放射線療法との併用で 5 年以上の健存例が多数にみられている。

プレオ療法が一般化すると、当然のことながら、多剤併用が行われ、悪性リンパ腫や睾丸の癌、殊にその広汎な転移 (腹膜後腔や肺) に対して極めて有効なことが知られた。従ってプレオを広域スペクトラム抗癌剤とみなす人もあるが、プレオの注射のみで治し得るのは、早期で小さく、膨隆型で分化度の良好な扁平上皮癌だけであることは、最初から私の提唱した通りである。然しこれ程の特徴あるプレオであるから、その化学構造を変えたり、使用法に工夫をこらすことによって、扁平上皮癌以外の癌にも有効ならしめようとする研究が盛んに行われている。

I. Analogue Study

梅沢らはプレオの構造を決定 (図 1) すると直ちに analogue study を行い、日本人の悲願である胃癌に有効なものを得ようとした。まづ末端アミンを変えることにより約 300 の新プレオをつくり、ラットおよび犬の化学発癌による胃癌や、ヒト胃癌のヌードマウス移植腫瘍に対する効果を研究した。私はプレオの場合と同様に、マウスに 20-methylcholanthrene で作った扁平上皮癌にプレオと同様に有効であることを確かめ、松田²⁾らは肺に対する副作用の少ないものを選択し、NK 631 (PEP-Bleomycin) (図 2) を臨床研究に導入することとし、phase 1 の試験が行われた。残念ながらヒトの胃癌に対して効果を見ることはできなかったが、胃癌以外の腺癌 (前立腺癌など) では多少の効果がみられ、食道癌に対

図 1 Bleomycin


 図 2 PEP-Bleomycin (NK 631)
 [(1-Phenyl)-ethylaminopropylamino-bleomycin]


してはプレオと同様に奏効し、また動物実験の結果と同様に肺に対する副作用は軽度であることが判った。また現プレオは A₂, B₂ 成分の complex であるが、新プレオは単一成分であることも大きな特徴である。

末端アミンの変更による新プレオを以て胃癌に対する特効薬を得ようとする研究は成功しなかったが、これで研究が行き詰ったのではなく、目下は末端アミン以外の部分に手を加えることによって、新プレオを得ようとする研究がはじまっている。

II. 他の抗癌剤との併用

A. いわゆる多剤併用

1つ以上の他の抗癌剤と同時に、交互或は連続的に使用して、プレオの効果を利用する研究は、先づ悪性リンパ腫、次で広汎な転移を有する睾丸の癌で成功したことは前述の通りである。

(1) 悪性リンパ腫

木村³⁾(1969) は最も早くプレオによる本症患者の延命について報告した。これはプレオが造血臓器や免疫機構を傷害しない特性を活用したもので、すべての抗癌剤も放射線療法も利用しつづいた症例が、プレオによって救われるし、また VEMP の V の代りに、プレオを用いる BEMP の如き投与方法も用いられ、本症に対する内外の評価は極めて高い。アメリカでも表 1, 2 の如き投与方法

* 第 25 回日本化学療法学会総会シンポジウム III (1977 年 6 月 9~11 日, 岐阜市)

** 国立病院医療センター名誉院長, 東大名誉教授

表 1

| | |
|--|---|
| MOPP | |
| Nitrogen mustard | 6 mg/m ² i. v. day 1 and 8 |
| Vincristine | 1.4 mg/m ² i. v. day 1 and 8 |
| Procarbazine | 100 mg/m ² /d×10 p. o. |
| Prednisone | 50 mg/m ² /d×10 p. o. |
| <i>versus</i> | |
| MOPP (as above)+ low-dose BLM (2 mg/m ² day 1 and 8) | |
| <i>versus</i> | |
| MOPP (as above)+high-dose BLM (10 mg/m ² day 1 and 8) | |
| Southwest Oncology Group MOPP #4 study comparing MOPP <i>vs.</i> MOPP+high-and low-dose BLM in advanced HODGKIN's disease (CARTER による) | |

表 2 BACOP (SKARIN ら, 1974)

| | |
|----------------------------|--|
| BLO | 4 mg/m ² i. v. 2/W, 5 W |
| ADM | 45 mg/m ² } i. v. day 1, 21, 43 |
| CYCLO | 600 mg/m ² } |
| VINC | 1.2 mg/m ² i. v. 1/W, 7 W |
| PLE | 40 mg/m ² p. o. 28 days |
| 疾患: non-HODGKIN's lymphoma | |

Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 15 : 133, 1974

の他に、すべての治療法を施行した後の患者に、少量連日投与を賞用する KRAKOFF⁴⁾ らの方法が異彩を放っている。

(2) 広汎な転移を有する睾丸の癌

睾丸の非セミノーマ型悪性腫瘍、殊にその転移は難治性で、青壮年期に本症の多い欧米では、放射線療法がよく奏効するセミノーマの多いわが国とは、比較にならぬ程重大な疾患であるが、プレオを併用する多剤併用が大きな効果をあげ、多数の治療形式があげられている (EINHORN ら⁵⁾, MERRIN ら⁶⁾, POUILLART ら⁷⁾)。

わが国では本症はむしろ幼少年期に多く、しかも予後が比較的によく、欧米と反対の現象を呈しているが、少数ながら河合⁸⁾ らによって、欧米と同様の事実が経験されるようになった。本症とプレオの関係については、次項で今一度言及する。

(3) 肺 癌

肺癌の中で扁平上皮癌である気管支癌にプレオが奏効することは、岡が逸早く報告したところで、外国にも SVANBERG⁹⁾ の如き賛成者もあるが、他の種類の肺癌については、意見が一致していない。LIVINGSTON ら¹⁰⁾ (1973) は、controlled trial ではないがと前おきしながらではあるが、プレオ単独では5%, vincristin 併用で

表 3 多剤併用 [MATHÉ, 他 (1976)]

| | | | |
|----------------|-------------|-----------------------|--|
| (気管, 食道などの再発癌) | | | |
| 第1日 | Vincristine | 1.2 mg/m ² | |
| 第2日 | BLM | 7 | |
| | MTX | 7 (6時間毎) | |
| 第3日 | BLM | 7 | |
| | MTX | 7 (6時間毎) | |
| 21日毎に反復する | | | |

表 4 癌細胞周期同調法 (KÖRNER)

| | | | | |
|-----------------|------|-----------------------|------|--------|
| V ¹⁾ | 8hr | I ²⁾ | | |
| 1.5mg i. v. | | 3g in 500 ml levulose | 2/W | |
| BLM | 24hr | BLM | 15hr | I |
| 15mg i. v. | | 15mg i. v. | | 3g 1/W |
| ADM | 24hr | ADM | 24hr | I |
| 50mg i. v. | | 50mg i. v. | | 3g 1/W |

1) Vincristine 2) Ifosfamid

は27%の効果を認めている。また木村郁郎¹⁰⁾(1975)は、FOBEM という併用療法を記載している。

(4) 扁平上皮癌の難治例, 再発例

プレオ単独, 若くは放射線との併用で治癒後に再発したもの, 或はこれらの治療に抵抗した症例に, プレオを含む多剤併用が行われ, 相当により効果をあげることがあるとして, POUILLART et MATHÉ¹²⁾(1976) は, 表3の如き治療形式を記載している。

DONEGAN ら¹³⁾(1976) のこの問題に関する報告は多剤動注法で, これもかなりよい成績を挙げている。

B. 細胞周期同調剤としてのプレオ

細胞周期に関する研究は, 新しいとはいえないが, 周期と放射線感受性の関係を研究して, 癌治療に応用しようとする研究は, 寺島¹⁴⁾(1961) によって開発された。

またプレオの研究がアメリカで開始されると, 逸早く留学中の永津^{15,16)} (当時東大, 現在神戸大) が, 協同研究者と共に, プレオの細胞周期に及ぼす影響を研究している。この頃から欧米でこの研究が盛んになり, アメリカでは BARRANCO¹⁷⁾ の論文が目立っている。西独での第1回プレオ・シンポジウム (1973, München) においては, この問題に関する数題の実験的研究報告と, 1題の臨床報告とがあった (ANDREEF¹⁸⁾; SCHUMANN & GÖHDE¹⁹⁾; EHLERS²⁰⁾)。このシンポジウムに参加した私は, 実用化までにはまだ相当に時を要しそうな印象を受けたが, 1975年に Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten N. W. e. V. 主催の第7国際癌回会議 (主題: 男性々器癌) に参加したときには, 既に実用化の時代にはいっており, 上記の SCHUMANN と協力し

て細胞周期同調法を採り入れた治療形式を考案し、睾丸の癌を剔除した後の難治性の広汎な転移（腹膜後腔および肺）に対し注目すべき成績を挙げた KÖRNER²¹⁾ の報告をきいた（表4）。

彼によるとプレオの他に adriamycin や vincristin も同じ目的に使用することが出来るが、表4にみる通り、使用法が異り、彼は好んでプレオを使用し、同調後に Ifosfamid を投与するか、または放射線療法を行うという。

SCHUMANN ら (1974) はプレオの同調剤としての効果を 5-FU と比較し、プレオの方が優れているとしている。

COSTANZI²²⁾ ら（協力者に有名な BARRANCO がいる）(1976) はヒトのメラノーマにおいて、プレオの1回投与はS期の細胞を1.5~4倍にするから、この時期においてS期細胞に有効な薬剤を与えれば、細胞死が1.5~4倍になるはずであると計算している。

彼等はまた、従来彼等が頭頸部癌に対して単独でも有効であると考えていた MTX と Hydroxyurea と、新たに発見されたプレオとを最も有効に使用するには、プレオを同調剤として使用するのが最もよいとして、治療形式を示し、それによる効果を発表している（表5）。

最近わが国でプレオの使用法について大きな注目を集めているものに宮本²³⁾らのB-M療法がある（表6）。この治療法の作用機転に対する彼等の解釈は極めて慎重であるが、「プレオの頻回投与による腫瘍細胞の G₂ block と G₂ 期への集積と、G₂ 期に特異的致死作用を有する MMC の周期依存性致死作用の相乗効果という理由も、他の理由と共に比較検討している」との記載があるので敢てこの項に引用した。BAKER ら²⁴⁾(1976) も、同じような治療形式を同じく子宮頸癌に対して発表している（表7）。

MATHÉ ら²⁵⁾(1972) は、同調剤としては vincristin, vinca leucoblastin 或は VM 26 を用い、8~12 時間後に G₂ 期細胞の増加したとき、プレオを与え、その殺細胞

表5 プレオによる同調後 MTX, HYD 交互使用 (COSTANZI, 他)

| 第1治療 | | | 休止 | 第2治療 | | | 休止 | 第3治療 | | |
|------|----|-----|---------|------|----|-----|---------|------|----|-----|
| プレオ | | MTX | 10 日 | プレオ | | HYD | 10 日 | プレオ | | MTX |
| 点滴 | 静注 | 72 | | 点滴 | 内服 | 72 | | 点滴 | 静注 | |
| 時間 | 24 | 48 | 14 | 24 | 48 | 72 | 14 | 24 | 48 | 72 |
| 日 | 1 | 2 | 日 | 1 | 2 | 3 | 日 | 1 | 2 | 3 |

用量：プレオ 7.5 mg/m²
MTX 30 mg/m²
HYD 2,000 mg/m²

表6 B-M 療法 (宮本, 他 1976)

(子宮頸癌陳旧例, 肺転移)

| | | |
|-----------|---------|---------|
| 1) BLM | 5 mg/日 | 点滴静注 7日 |
| 2) MMC | 10 mg/日 | 静注第 8日 |
| 3) 休止 7日後 | 反復 5回 | |

表7 V-B-M 療法 (BAKER, 他)

(子宮頸癌陳旧例)

| | | |
|-------|-----------------------------|-------------------------|
| V | 0.5 mg/m ² i. v. | 1週 2回 12週 |
| BLM | 6 mg/m ² i. m. | 1週 2回 |
| V 注射後 | 6時間 | 12週 |
| MMC | 20 mg/m ² i. v. | V-B注射の翌 日, 6週に1 回 |

胞効果を利用する方法をとっている。

III. 物理療法との併用

A. 放射線との併用

プレオ単独で完全に治癒させ得る扁平上皮癌でも、放射線療法を同時に併用すると、両者の使用量が少く、且つ治療期間を著しく短縮し得ることが判明している。またプレオ単独で完全治癒が望み難い場合でも、この同時併用療法は治癒をもたらし得ること、更に手術不可能と考えられる程の進行例を、手術可能な状態に改善することも知られている（市川²⁶⁾）。

放射線専門家の中には、プレオとの併用を不必要とする人もあるが、1977年5月サンフランシスコで行われた日米合同制癌会議で報告された阿部、重松、木村3氏を中心とする近畿地区の成績は、中間報告ではあるが、プレオを無視することの誤りであることを明かにしている。即ち同氏らの追跡は目下の所18カ月であるが、嚴重な controlled trial であって、口腔癌では併用療法が断然すぐれ、食道癌ではポリープ状のものみに併用療法がよりよい成績を示し、肺癌では放射線単独療法との間に差が認められないという（阿部正幸氏私信）。

然し肺癌に対しても併用療法の方がすぐれているという松沢氏²⁷⁾の治療形式については、既に紹介されており、私ら(1976)は、松沢法は膀胱移行上皮癌に対しても有効なことを認めている。

既述の KÖRNER は放射線とプレオとの併用療法の場合にも、プレオを同調剤として使用する考えを明かにしている。

CARTER²⁸⁾によるとアメリカでも漸くプレオと放射線との併用療法の研究が始まって来た（表8）。

B. 高温との併用療法

高い体温が癌の経過により影響を及ぼすことは、丹毒

表 8

| | | | |
|-----------|---|---|---|
| Randomize | Radiation therapy alone (5,000 to 6,000 rads) | + | Radiation therapy (5,000 to 6,000 rads) |
| | BLM (10 mg/m ² on each day of radiotherapy. Total dose 210 mg) | | |

Controlled evaluation of BLM as an adjuvant to radiation therapy of squamous cell carcinoma of the esophagus (Eastern Cooperative Oncology Group Study 1273)

表 9 治療法の原則 (高井, 他)

1. Hyperthermia (温水灌流療法) 単独温生食水で膀胱灌流
1時間/1日, 12~15回
膀胱内温度: 42~43°C
流 量: 1,000ml/1時間
2. Radio-Hyperthermia
照射直後 Hyperthermia 施行
照射線量: 1日, 150~200R
total, 3,000R~4,000R
3. Chemo-Radio-Hyperthermia
照射直後 BLM 添加温生食水で膀胱灌流
BLM 添加生食水: Bleomycin 30 mg を
1000 ml 生食水に添加

罹患によって癌が全治した症例以来よく知られている。然し高い体温が長くつづけば危険であるから、高温の利用は局所に限定される。従って灌流に適した臓器の癌、例えば膀胱癌の如きは、高温の局所利用に最も適したものといえる。実際わが国におけるこの問題は、岸本ら²⁹⁾

(1975) が HALL (1974) の報告に準じて膀胱癌を高温 (42~42°C) 生食で灌流して効果を認めたことから注目され、ついで高井ら³⁰⁾(1976) は BRAUN ら³¹⁾(1975) のブレオと高温との協力作用に関する研究からヒントを得て、高温ブレオ溶液による膀胱灌流が、単なる高温生食灌流よりも、よりよいこと、更に放射線療法を併用すれば、膀胱癌に於て一層すぐれた成績の得られることを示した (表 9, 10, 11)。

北川ら³²⁾ (1977) は前立腺癌に対してブレオ注射と高温局所応用を併用し、次のような意見を述べている。

1) 高温は直腸側と尿道膀胱側とから加える。少くとも 40°C 以上で 42°C を越さないように厳重に管理する。1回の加温時間は 4~6 時間。

2) ブレオは水溶液と油性ブレオの混合物を前立腺に局注するか或は内腸骨動脈にカテーテルを留置して新ブレオを動注し、高温と同時併用とする。

この問題に関する基礎的研究は、高井らの他には、水野³³⁾が、高温と蛋白や DNA 合成との関係、ブレオ溶液の癌細胞に及ぼす影響と温度との関係 (表 12)、その他、広汎な研究を行っている。

高温ブレオ溶液による灌流は上顎、食道は勿論、胃や直腸などにも試みる価値があるのではなからうか?

IV. ブレオによる化学療法からベスタチンによる免疫療法への発展

梅沢ら³⁴⁾ (1974) は bleomycin hydrolase の阻害物質ベスタチン bestatin をみつけ、この物質は amino-peptidase B や leucine aminopeptidase をも強く阻害することを証明した。彼等はこの阻害作用の機序の研究中に、ベスタチンはこれらの酵素と細胞表面で結合して、細胞の機能に影響するのではないかと?特に免疫に参与する細胞機能と関係があるのではないかと着想し、そ

表 10 Radio-Chemo (bleomycin)-Hyperthermia の治療成績 (高井, 他)

| 症 例 | 腫瘍の性状 | 治 療 | | | 効 果 | 副 作 用 |
|---------------|--------------------------|--------|-------|----------|------------|-----------|
| | | Radio | Chemo | Hyperth. | | |
| 1. I. S. 68 F | Multiple T1. NX. MX. G-1 | 3,300R | 11× | 11× | 全消失 | 軽度 膀胱刺激症状 |
| 2. K. I. 66 M | Multiple T1. NX. MX. G-1 | 3,900R | 13× | 13× | 不変 | なし |
| 3. G. T. 72 M | Multiple T1. NX. MX. G-1 | 4,500R | 13× | 13× | 全消失 | なし |
| 4. G. K. 66 M | Multiple T1. NX. MX. G-1 | 4,500R | 15× | 15× | 著明縮小 消失 | なし |
| 5. I. T. 83 M | Single T1. NO. MO. G-1 | 4,000R | 16× | 16× | 著明縮小 | なし |
| 6. R. K. 87 M | Multiple T1. NO. MO. G-1 | 4,000R | 16× | 16× | 著明縮小 消失 | なし |
| 7. Y. M. 73 M | Single T2. NX. MO. G-1 | 4,200R | 16× | 16× | 著明縮小 | なし |
| 8. T. I. 80 M | Multiple T1. NX. MO. G-1 | 4,000R | 15× | 16× | 全消失 | 軽度 膀胱刺激症状 |

表 11 膀胱癌の Hyperthermia 療法の効果

| 治療法 | 腫瘍退縮度* | | | | 計 |
|--------------------------------|--------|-------|-------|------|----|
| | 0 | 70%以下 | 70%以上 | 100% | |
| Hyperthermia | 3例 | 1例 | 1例 | 1例 | 6例 |
| Radio Hyperthermia (bleomycin) | 1 | 1 | 2 | 3 | 7 |
| Radio-Chemo-Hyperthermia | 1 | 0 | 4 | 3 | 8 |

* 腫瘍退縮度：大きさ，数より判定（高井，他）

表 12 Ehrlich carcinoma cells に対する Bleomycin と高温 (42°C) の組み合わせた効果（水野左敏氏原著）

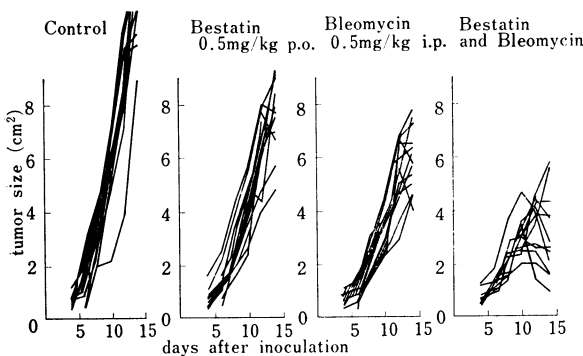
| 温度 (°C) | Bleo (μg/ml) | 生存日数 (±SD) |
|---------|--------------|------------------|
| 37 | 0 | 20.6±2.5 |
| 37 | 25 | 20.7±3.5 |
| 37 | 50 | 21.5±1.7 |
| 37 | 100 | 30.0±4.8 |
| 37 | 200 | 29.0±4.6 |
| 42 | 0 | 20.4±1.5 |
| 42 | 6.25 | 27.3±4.8 |
| 42 | 12.5 | 26.2±4.2* |
| 42 | 25.0 | 29.3±3.3 |
| 42 | 50 | 31.0±0** (50%生存) |
| 42 | 100 | 100%生存*** |
| 42 | 200 | 100%生存*** |

* 4匹の内2匹は45日現在生存し，腹水の貯留なし

** 4匹の内2匹は45日現在生存し，腹水の貯留なし

*** 4匹とも45日現在生存し，腹水の貯留なし

図 3 Growth curve of combination chemotherapy with Bestatin and Bleomycin on rat ascites hepatoma AH-66



の考えの下に動物実験を行って成功した。

松田，吉岡，安部ら³⁵⁾（日本化薬研究所）は別の方法で是を追試し，免疫応答にベスタチンが影響すること，プレオとベスタチンが協力作用を示すことなどを証明し

表 13 Effect of Bestatin on delayed hypersensitivity to Picryl Chloride in L-1210 bearing mice —Combination with Bleomycin—

| treatment (dose : mg/kg) | body wt. diff. (g) | increasing in ear thickness | | tumor wt. at day 9 (g) | inhibition (%) |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------|------------------------|----------------|
| | | (10 ⁻³ cm) | (%) | | |
| normal control | +1.63.4±0.4 | 100 | | | |
| bestatin (5.0) | +1.60.8±0.3 | 23.5 | 0.66±0.05 | 0 | 0 |
| bleomycin (2.0) | +2.81.2±0.3 | 35.3 | 0.51±0.05 | 22.7 | 0 |
| bleomycin (10.0) | +1.41.0±0.4 | 29.4 | 0.31±0.02 | 53.0 | 0 |
| bestatin and bleomycin (2.0) | -1.53.4±0.8 | 100 | 0.18±0.02 | 73.0 | 0 |
| bestatin and bleomycin (10.0) | +2.12.0±0.3 | 58.8 | 0.33±0.04 | 50.0 | 0 |
| | -2.83.3±0.3 | 97.0 | 0.14±0.02 | 78.8 | 0 |

(mean ± S. E.)

た。

即ちマウスを塩化ピクリルで感作する試験を行い，0.1~100 μg のベスタチンは i. p., i. v. 或は p. o. の何れの投与方法でも DTH の低下を阻止することを証明し，また AH 66 腹水肝癌細胞 10⁹コをラットに接種して皮下腫瘍をつくり，この腫瘍の成長に及ぼすプレオ単独，ベスタチン単独および両者併用の影響を検査した（表 12 および図 3）。図 3 で明かなように両者併用の場合には，処置 10 日目頃から腫瘍の著しい縮小がみられ，各自単独使用の場合に比し，極めて高度に影響することが明らかとなった。

私はこれらの研究に大きな興味を覚えたので，ベスタチンを癌の治療に採用することとし，まず準備として動物に対する毒性試験と平行しながら自分で内服して，少くとも私は異常を感じないこと，血液検査，尿検査にも異常所見の出現しないことを確かめたので，T-cell の減少している癌患者に内服させ，T-cell 百分率の上昇するのを認めた。然し経過に及ぼす影響については観察の日数が少ないので，後日に譲ることとする。

文 献

- 1) T. ICHIKAWA *et al.* : ① Proc. 5th Int'l Congr. Chemother. AIV-4/35, 507~516, 1967 (Vienna) ② 4) と同書, 99~115
- 2) 松田明 (私信による)
- 3) K. KIMURA *et al.* : Abstr. Papers. 6th Int'l Congr. Chemother. 439, 1969 (Tokyo)
- 4) A. YAGODA & H. KRAKOFF: Gann Monograph on Cancer Res. 19 : 225~268, 1976. Univ. of Tokyo Press.
- 5) EINHORN, L. H. & J. P. DONOHNE : JOURAA, 117 : 65~69, 1977
- 6) MERRIN, C. *et al.* : JOURAA, 117 : 291~296, 1977
- 7) P. POUILLART *et G. MATHÉ* : 3) と同書, 281 頁

- 8) 河合恒雄, 他: 第 11 回日癌治学会総会抄録集, 183, 1973
- 9) L. E. SVANBERG : 3) と同書, 193~216
- 10) R. LIVINGSTON *et al.* : Cancer Chemother. Rep. 57 : 219~224, 1973
- 11) 木村郁郎, 他: 癌と化学療法 2 : 431~436, 1975
- 12) 4) と同書, 280 頁
- 13) W. L. DONEGAN & P. HARRIS : Cancer 38 : 1479~1483, 1976
- 14) T. TERASIMA & TOLMACH, L. J. : Nature 190 : 1210, 1961
- 15) M. NAGATSU *et al.* : Cancer Research 31 : 992~996, 1971
- 16) M. NAGATSU *et al.* : Cancer Research 32 : 1966~1970, 1972
- 17) S. C. BARRANCO & R. M. HUMPHREY : 4) と同書, 83~96
- 18), 19), 20) W. WILMANN : Bleomycin (I. Deutsches Bleomycin-Symposium in München 1973), Verlag Satz und Druck : Ahnen KG, 7958 Laupheim
- 21) P. KÖRNER : 私信による.
- 22) Y. J. COSTANZI *et al.* : Cancer 38 : 1503~1506, 1976
- 23) 宮本忠昭, 他: 癌と化学療法 4 : 75~93, 1977
- 24) L. H. BAKER *et al.* : Cancer 38 : 2222~2224, 1976
- 25) 12) と同じ.
- 26) T. ICHIKAWA : 4) と同書, 99~116
- 27) 松沢大樹: 癌の臨床 22 : 130~133, 1976
- 28) S. K. CARTER : 4) と同書, 285~299
- 29) 岸本孝, 他: 日泌尿会誌 66 : 485~492, 1975
- 30) 高井修道, 他: 私信による.
- 31) J. BRAUN & G. M. HAHN : Cancer Research 35 : 2921~2927, 1975
- 32) 北川竜一, 他: 第 65 回日本泌尿器科学会総会予稿集, 96 頁, 1977
- 33) 水野左敏: ① 生化学 48 : 857~871, 1976, ② 私信による.
- 34) 梅沢浜夫: 癌と化学療法, 4 巻臨時増刊号 (1977 年 1 月), 3~18
- 35) 松田明, 他: 私信による.

(5) 併用療法による抗癌剤のスペクトルムの拡大と効果増強

木村 禧代二

国立がんセンター病院

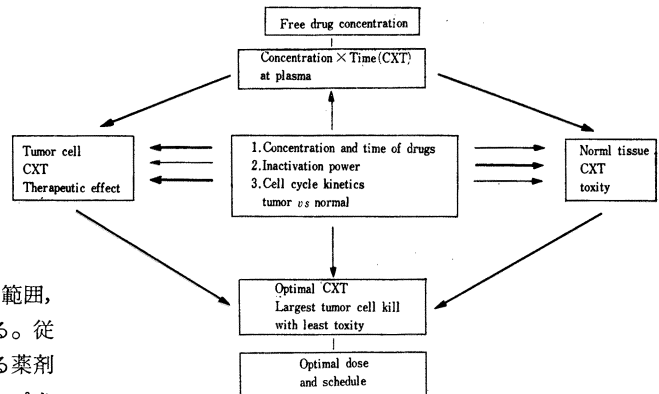
1. はじめに

抗がん剤は *in vitro*, *in vivo* においてその作用機構, 抗腫瘍性, 体内分布, 薬理作用等が研究され, 臨床的には Phase 1 Study を通しその毒性が詳細に研究された後に Phase 2 Study として腫瘍効果を目的とした研究が開始され, その適用範囲, 換言すれば如何なる腫瘍に適応するかが決定される。従って Phase 2 Study によりそれぞれの腫瘍に対する薬剤感受性が検討され, その適用範囲, 換言すれば腫瘍スペクトルムがほとんど決定される場合が多い。本シンポジウムにおいて, 私に与えられた課題はこのように抗がん剤毎にほとんど定められた抗がん剤の併用による拡大の可能性であり, またその考え方である。以下, 我々の抗がん剤に対する考え方を中心に, 抗がん剤の併用に対する基本的理念と抗がん剤併用による抗がん剤スペクトルムの拡大の可能性について触れてみたい。

1. 投与された抗がん剤の抗がん効果発揮への過程

がん化学療法における抗がん剤の効果は腫瘍, 宿主との相関の下に考慮されるべきものであり, 腫瘍側から腫瘍細胞の薬剤感受性, 腫瘍量 (腫瘍の大きさ, 拡がり等), 宿主側から宿主の良好な状態, 言い換えれば抗がん剤投与に十分堪え得る患者の状態とリンパ細網系機能が抗がん剤の腫瘍効果を規定する大なる要因と考えられる。これを薬剤を中心に考慮すると Fig. 1 のように要約される。すなわち, 生体内に投与された薬剤は多くは血液 (血漿内) 濃度として把握される。そして血液内抗がん剤濃度は正常ならびに腫瘍組織との接触吸着, 吸収, 排泄により減少する。この血液内からの減少カーブから抗がん剤は 1. アドリアマイシン型, 2. プレオマイシン型, 3. マイトマイシン型, 4. 5-FU 型に分類される。また, 一方我々の *in vitro* における培養細胞を用いての薬剤濃度とその作用時間からの薬剤分類に従えば, アドリアマイシン型, プレオマイシン型, マイトマイシン型, 抗がん剤は濃度依存性薬剤, 5-FU を中心とする代謝拮抗物質は時間依存性薬剤に属する。血漿中における薬剤濃度 (C) とその滞留時間 (T), さらにその後の腫瘍と正常組織におけるそれぞれの CXT の大きさが腫瘍効果と毒性 (患者に対する副作用) を規定する。この場合, 濃度依存性薬剤では腫瘍内における C の高低が, 時間依存性薬剤では T の長短が腫瘍効果を左右する

Fig. 1 Drug-host-cell interaction: Plasma concentration, time of exposure to target CXT, toxicity and inactivation by tumor vs normal



最も大きな要因となる。また, *in vitro* の培養細胞を用いた実験により濃度依存性薬剤ではそれぞれ接触時間毎に Minimum Inhibitory Concentration (MIC) が見出されている。このような所見はがん化学療法の将来像を細菌の化学療法と比較してみる場合極めて興味ある所見である。さらに, 腫瘍効果と副作用を規定する条件として, 腫瘍組織と正常組織における抗がん剤の不活性化の差をあげることができる。通常, 抗がん剤の不活性化は肝で行なわれ, 腫瘍組織自体による抗がん剤の不活性化は低い。さらに腫瘍細胞と正常細胞の Cell Kinetics のそれぞれの時相に対応して抗がん剤の感受性, 作用効果が異なり, これもまた腫瘍効果を規定する大きな条件となる。これらの諸条件を通して最大の効果が期待でき, 最少の副作用を予見し得る至適 CXT の考慮の下に抗がん剤の至適投与量と投与計画が立てられねばならない。

2. 併用療法

併用療法の目的は 1. 腫瘍効果の増強, 2. 毒性の分散による副作用の軽減, 3. 抗がん剤の腫瘍細胞に対する耐性獲得の阻止, 4. 交替療法による Collateral Sensitivity の存在の可能性, 5. 抗がん剤スペクトルムの拡大に大別できる。以下, 抗がん剤スペクトルムの拡大を中心に簡単にこれらの各項に触れたい。

1) 腫瘍効果の増強: この点については既に数多くの報告があり, 併用療法に我々が最も期待する点でもある。動物実験を通して我々が臨床に応用した FAMT (5FU, Endoxan, MMC, Toyomycin) 併用療法の各種腫瘍に対する効果は平均 49% で, それぞれの単独投与で最も腫瘍効果の高い MMC の 33.5% より高く, これを症例数の最も多い胃がんについてみると FAMT 56.8%, MMC 単独 38.5% で, 併用による効果の増強がみられ

る。このような事実は単に固型腫瘍だけでなく、急性白血病に対する VEMP [VCR, Endoxan, 6 MP, Prednisolone (P)], DCMP (Daunomycin, Ara C, 6 MP, P) 併用療法, 悪性リンパ腫に対する VEMP, MOPP (Nitrogen mustard, Oncovin, Procarbazine, Prednisone) 併用療法で如実に示されている。そしてこれらの併用療法により寛解の質, すなわち完全寛解率が極めて高められている。

2) 副作用の軽減: 併用による各抗がん剤の毒性の分散による副作用の軽減もまた見逃すことのできない併用療法の merit の1つである。例えば, 血液学的副作用の多い薬剤 (アルキル化剤, 或いは抗腫瘍性抗生物質 MMC, アドリアマイシン) と消化器症状の多い薬剤 (5 FU ならびにその誘導体) を, それぞれ半減して用いることにより, それぞれの副作用をかなり軽減できる。我々の FAMT 療法でもかなり良くこのことが示されている。また, 後述する抗がん剤と非抗がん剤の併用 (MMC と Urokinase, Dextran sulfate) の併用においても血液学的副作用の発現頻度は MMC 単独投与に比し低い。

3) 薬剤耐性獲得の阻止: アルキル化剤 (Alanine Nitrogen Mustard) と 6 MP の併用がそれぞれの薬剤単独投与による耐性獲得を著しく遅延する成績が実験的に得られている。

4) Colateral Sensitivity: 抗がん剤の交替使用と関連して Colateral Sensitivity の存在が問題となる。このような事実は既に肺炎双球菌に対する抗菌性物質の研究において認められている事実であるが, 抗がん剤に関しても実験的に 6 MP 耐性白血病細胞は Methotrexate (MTX) に対し感受性を増すことが知られ, 臨床的にも白血病の化学療法において 6 MP 使用後, 6 MP が無効となった症例に対し, MTX が少量で感受性を示すことが報告されている。

5) 抗がんスペクトルムの拡大: 抗がん剤の併用は実験的にその相乗効果が期待され, 臨床的に Phase II Study を経てそれぞれの薬剤が単独で効果を示す腫瘍に対し, これらの薬剤の 2 剤, 3 剤, 4 剤, 稀には 5 剤が併用, 交替使用される場合が多い。その最も良い例は急性白血病に対する化学療法で, 既に 1958 年に 6 MP と Steroid Hormon (ST. H) の併用が試みられ, その後次第に 3 者併用 [EMP (Endoxan, 6 MP, ST. H), CMP (Ara C, 6 MP, ST. H), DCP (Daunomycin, Ara C, ST. H)], 4 者併用 [VEMP (VCR, Endoxan, 6 MP, ST. H), DCMP (Daunomycin, Ara C, 6 MP, ST. H)] へと発展して来た。この場合, それぞれの薬剤が急性白血病に対し有効である。これに対し固型がんに対する併

用療法は必ずしもこれと同一の範疇で考えることができない。すなわち, 抗白血病剤として最も有力な薬剤である反面, 単独使用ではその効果をほとんど期待し難い MTX, VCR, 或いは VLB, Procarbazine Ara C を他剤と併用, 交替使用, 抗腫瘍スペクトルムの拡大と効果の増強がはかられている。例えば肺がん (扁平上皮がん) に対する Procarbazine, 5 FU の 2 者併用では 55% に, Procarbazine, CTX, MTX, VCR 4 者併用では 39% に効果が認められている。すなわち, 通常 5FU は腺がん (Procarbazine, MTX, VCR 等は非上皮腫瘍 (白血病, 悪性リンパ腫その他の肉腫) に主として使用され, その効果が認められているが, これを CTX と併用することにより腫瘍スペクトルムの拡大と効果の増強が認められている。我国において現在広く使用されている FAMT, MFC 療法にしても, F (5FU), M (MMC) は扁平上皮がんより腺がんに対する効果が大きいと拘らず, これを他剤と併用することにより腺がんはもとより扁平上皮がんにも適用され効果のあることが証明されている。また, MFC 併用の C のように単独ではほとんど癌に対する効果を期待することのできない Ara C を他剤に併用, 抗がん効果の増強と腫瘍スペクトルムの拡大が期待されることは今後の併用療法のあり方を考える上で甚だ興味ある事実である。このような立場から全く抗腫瘍性のない薬物と抗がん剤の併用によっても抗がん効果の増強と抗腫瘍スペクトルムの拡大が期待される。このような事実は MMC と lysosome labilizer (Urokinase, Dextran sulfate) の併用によって示されている。この併用療法による肺の扁平上皮がんに対する効果は原発性肺がんで 31% (単独 14%), 転移性肺がんで 56% (単独 25%) に増強された。一般に MMC は我国においては胃がん, すなわち腺がんに対する効果を中心に使用されているが, これを非抗がんの併用により扁平上皮がんに対する化学療法へと拡大され得たことは大変興味ある事実である。最近放射能総合研究所で開発された BLM, MMC の交替療法の転移性肺がん (子宮がんの肺転移) に対する効果や進行乳がんに対する Cooper Regimen (CMFVP 併用療法), すなわち CTX, MTX, 5 FU, VCR, Prednisone 併用もまたこの範疇に入ると考えられる。

4. 総括ならびにむすび

腫瘍細胞の薬剤感受性, すなわちそれぞれの薬剤濃度に対する感受性は癌病巣への薬剤の到達性により支配されると言っても過言でない。従って病巣に高濃度に到達する抗がん剤が開発されればそれだけによっても抗がんスペクトルの拡大は可能である。また, 他面単独投与だけでは到達性の低い薬剤が他剤との併用によりその病巣

への到達性が高められる可能性も期待できる。一般に代謝拮抗物質の病巣濃度は他の抗がん剤に比し高い。その機構は別として病巣到達性の高い抗がん剤と低い抗がん剤の併用は、低い抗がん剤の到達性を高めるかも知れない。このような意味において代謝拮抗物質と他剤との併用は最も身近な併用療法として考慮されるべき方法であり、濃度依存性薬剤と時間依存性薬剤との併用という立場からも合理的であろう。また、実験的には 5FU の腫瘍細胞内への取り込みがプラスミンの前処置により高められることが知られている。このようにがん病巣へ抗がん剤を誘導する非抗がん剤の併用もまた腫瘍スペクトルを拡大する有力な手段であり、このなよう立場で抗がん剤の病巣到達を高めるための研究の推進も抗がんスペクトルの拡大に密接に関係あることを強調しておきたい。

終りにこの講演の機会を与えられた両浦常雄会長、これを企画された市川篤二名誉教授に深謝する。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金による。

(6) 抗癌剤と免疫療法の接点

野本 亀久雄

九大医癌研免疫部門

1. 癌における免疫学アプローチ

生体には、食細胞の働きを中心とする原始的異物排除機構と抗原認識を出発点とする免疫学的異物排除機構がそなわっている。細菌や真菌のように、構造的にも、抗原的にも宿主と異なっているものに対しては、これらの2つの機構が抵抗性因子として働くことになる。正常細胞から癌細胞へと変異する際、原始的異物識別の対象となるような細胞表面構造の変化または新しい抗原性の獲得というような現象が伴えば、異物排除の対象となると考えられる。そこで、食細胞機能を活性化させることや免疫応答を増強させることによって、癌細胞を排除しようとする試みがなされることになる。このような免疫学的なアプローチは、外科的手術、抗癌剤投与、放射線療法などとならべて考えられるべきものである。一方、癌患者では癌の存在自身によって食細胞機能や免疫能力が低下し、抗癌剤や放射線の治療によってこれらの生体防禦機能はさらに低下させられるので、癌に対する抵抗性だけでなく、細菌、真菌、ウイルスなどに対する抵抗性も低下することになる。そこで、このような低下を防止し、さらに生体防禦機能を正常以上に増強させ、感染抵抗性を回復させるだけでなく、結果的には癌に対する抵抗性もたかめる試みが行なわれることになる。

微生物由来の多くは immunopotentiator はマクロフ

ージ活性化の働きをもっているので、killer T細胞の増強を目的として開発されたものでも、感染抵抗性の増強も伴っているものと考えられる。そこで、マクロファージの活性化を軸とし、抗癌剤療法や放射線療法における生体防禦機能全般の維持という立場から、immunopotentiator を考えてみたい。

2. 癌における生体防禦機能の低下

担癌末期には、T細胞の機能が低下することはヒトや実験動物についてよく知られていることである。しかし、最近、マウスの移植腫瘍の系で担癌早期からマクロファージの抗菌活性が低下することが報告されている。そこで、マウス実験感染症としてリステリアを選び、担癌による抵抗性の低下と immunopotentiator による回復を、マクロファージを軸として解析した。リステリアの経静脈感染後、6~8 時間以内の抵抗性は肝の固定マクロファージに依存し、12~72 時間の爆発的増殖の抑制は免疫以外の機序による血中の単球の感染部位への集合に依存し、6 日以後の菌の完全排除は細胞性免疫を介しての単球の集合と活性化に依存している。したがって、感染 72 時間目の肝、脾の生菌数は非免疫マクロファージの機能を反映し、7~10 日目の生菌数はTリンパ球の機能を反映している。sarcoma-180やエールリッヒ腫瘍を 1×10^6 コマウスの皮下に注射し、5 時間後にリステリアで感染させると、72 時間目の肝の生菌数は、非担癌群にくらべて 100~1,000 倍に増加する。同種または同系マウスのリンパ球は $2 \times 10^6 \sim 2 \times 10^7$ コマ皮下注射してもこのような抗菌活性の低下はみられないので、この現象は腫瘍に特有のものと考えられる。非担癌マウスにリステリアを感染させると、10日までには菌はまったく検出されなくなるが、担癌3週目のマウスに感染させると10日以後もなお肝、脾に菌が検出される。

BCG 加熱死菌、ピシドニールまたは Zymosan を 14 日前と 2 日前の 2 回腹腔内投与しておき、sarcoma-180 を 10^6 コマ皮下移植し、さらに 5 時間後にリステリアを感染させる。これらの immunopotentiator の投与によって、72 時間目の肝の生菌数は非担癌マウスのレベルまで減少させられた。これらの immunopotentiator は 14 日前の 1 回投与では十分な防止効果を発揮しなかったが、BCG 生菌については 14 日前の 1 回投与で十分な防止効果がみられた。

3. ピシパニールを例としての解析

マクロファージを活性化させ担癌早期の抗菌活性の低下を防止しうる immunopotentiator のうち、すでに市販化され実用化されているものとしてピシパニールを選びその作用機序の解析を試みた。ピシパニール IKE を前日 1 回、2 回連続、4 回連続腹腔内投与した後、腹腔

細胞を採取した。a) 腹腔細胞をガラス毛细管につめてグラム表面におき、マクロファージの遊走面積を測定することによって、運動性 (spontaneous motility) を観察した。マウスの腹腔マクロファージは正常状態ではあまり遊走しないが、ピシパニールを1回投与したものではいちぢるしい促進がみられ、非投与に対して約80%の遊走を示した。2回、4回の投与によって遊走能力は急速に低下するが、なお非投与にくらべると2倍以上の遊走を示した。b) BOYDEN法によりC5aに対するchemotaxisを測定した。非投与に対し1回投与では40倍といぢるしい促進がみられ、2回、4回投与後も10~20倍の促進がみられた。c) 個々のマクロファージの粘着性をしらべるため、正常マクロファージの約10%が偽足をのぼす (spreading) ような条件で、ピシパニール投与後のspreadingの割合を測定した。1回投与後でもすでに50%のマクロファージがspreadingを示すようになるが、2回または4回投与後には80%以上のマクロファージがspreadingを示すようになる。d) 同系のメチルコラントレン肉腫細胞を培養し、2日後に³H-thymidineを加え細胞増殖を測定する系を用い、腹腔細胞存在下での増殖抑制率を算定した。正常腹腔細胞存在下での増殖抑制率は約10%であるが、1回投与群では70%、2回投与では94%、4回投与では98%であった。a-dの事実を総合して考えると、ピシパニール1回投与の翌日には主としてマクロファージの運動性およびchemotaxisがたかまり、特定の部位へ移動しやすくなるが、2回、4回と刺激がつづくにつれて特定の部位に集合したマクロファージの粘着性がたかまり、さらに細胞障害活性がたかまるものと理解しうる。

ピシパニールの4回投与後抗原刺激を行なった場合の免疫応答を考えてみよう。ニワトリ有核赤血球を腹腔内投与すると、非処理マウスでは5~14日に10~20%クロミニウム遊離で示されるようなkiller T細胞が誘導される。しかし、ピシパニール投与マウスでは、50~60%のクロミニウム遊離がみられるようになる。遅延型足蹠反応、抗体産生もピシパニール投与によって増強する。また、さらに抗原性のひくいハムスター赤血球に対しても、抗体産生は増強される。ヒツジ赤血球のように抗原性がたかく、それ自身で免疫応答のプラトーを成立させうるものでは、マクロファージの活性化は免疫応答の低下につながるものが少なくないが、それ自身ではプラトーの免疫応答をひき起しえないようなものでは、マクロファージ活性化は免疫応答の増強へとつながるものと考えられる。

4. 免疫能力の回復

BCG生菌、BCG-CWS、ピシパニールなどはいずれもマクロファージ、Tリンパ球の機能を正常個体でも活性化させるが、担癌による免疫低下の回復が主な働きと考えられるものにPS-Kがあげられる。担癌マウスにPS-Kを投与すると、腫瘍の縮小と並行して免疫能力が正常レベルまで回復する。また、担癌マウスの血清から分離、精製される免疫抑制物質を正常マウスに注射した場合の免疫低下が、PS-Kの投与によって防止される。PS-Kを非担癌マウスに投与しても、マクロファージの活性化や免疫応答の増強はほとんどみられないことから、細菌由来のimmunopotentiatorとはその機序が異なるものと考えられる。

5. 臨床での有効性の解釈

BCG-CWS、BCG生菌、ピシパニールなどの臨床使用の成績を、演者自身の考え方にたつて解釈を試みたい。これらのimmunopotentiatorが癌細胞の排除に有効に働いた典型的なパターンは、肺癌における癌性肋膜炎の治療であろう。癌細胞の存在する肋膜腔内へ直接注入されたこれらのimmunopotentiatorはマクロファージを集合させ、さらに活性化させることで癌細胞を破壊するものと考えられる。また、感染抵抗力をたかめた例として、肺癌剖検所見での肺炎の減少があげられる。九州がんセンターの症例をみると、BCG-CWS使用前の剖検所見では癌病巣よりも肺炎のいちぢるしい例がみられるが、BCG-CWS導入後の剖検所見では肺炎はほとんどみられず、生存期間の延長を反映した癌病巣のひろがりが見とめられる。全身的作用としてマクロファージの活性化やkiller細胞の増強をひき起して癌の増殖抑制さらに排除へと進んだものと解釈される症例も報告されているが、このような形での有効性の判定にはなお多くのフィールドワークが必要であろう。

6. 抗癌剤との接点

抗癌剤の多くは癌細胞に傷害を与えると同時にマクロファージやリンパ球にも傷害を与え、異物排除の機能を低下させる。したがって、immunopotentiatorによってマクロファージを活性化させると、細菌や真菌に対する抵抗性が回復すると同時に多少とも傷害された癌細胞が効率よく排除されることが期待される。このように、immunopotentiatorと抗癌剤の併用は有益であると考えられるが、どのような組合せやタイミングで使用すればよいかは明確ではない。これらの問題点が解決すると、immunopotentiatorも本格的な治療法として再登場することになる。