

第 25 回 日本化学療法学会西日本支部総会

会 期 昭和 52 年 12 月 8, 9 日
 会 場 岡山衛生会館 (岡山市)
 会 長 副島林造 (川崎医大教授)

特 別 講 演

抗生物質の bioavailability

麻 生 芳 郎
 千葉大学医学部生化学

薬物には世界共通の名称として一般名と各社製剤それぞれに付けられた販売名があるが、とくに抗生物質には一般名が同じである、いわゆる同種同効品が多く、医薬分業化している欧米においては、一般名処方に対する各製剤間の同等性が基本的に強く要求されている。一般名処方は不当な販売競争を避け、薬価の低減を計る上に望ましいものとされているが、製剤間の同等性が証明されるまでは適切なものではないという意見も主として製薬企業側から出されている。この問題は 1970 年を前後として、米国において様々な論議を呼び、bioavailability の概念を成立させた。

bioavailability とは製剤の有効性 (または安全性) を示す用語であり、わが国では生体利用性あるいは生物学的利用性と訳されるが、語感から拡大解釈される無用の論議を避けるため、原語のまま用いるほうがよい。製剤の bioavailability は米国薬学会 (APhA)、米国食品医薬品局 (FDA)、あるいは WHO によって定義されているが、その内容は同一で何れも製剤の主薬効成分の吸収速度と吸収量を、全身循環において血中濃度の経時的変化 (場合によっては尿中排泄の経時的変化) として評価しようとするものである。具体的には薬物の最高血中濃度、同到達時間、血中濃度・時間曲線下の面積 (AUC) が解析の主対象になる。薬物血中濃度は吸収、分布、代謝、排泄の総合的結果の表現と考え、製剤の比較を行なう場合にはクロスオーバー法により、これらのパラメータおよび他の生物学的因子は考察から消去される。

bioavailability に基づく製剤間の評価には次の 2 つの言葉が用いられる。

Bioequivalence (生体等価)

=bioavailability が同等と判定された場合

Bioinequivalence (生体非等価)

=bioavailability に統計的有意差が認められた場合

bioequivalence の製剤は臨床上同等といえるが、bioinequivalence の製剤は臨床効果の差が認められる場

合も認められない場合もある。すなわち臨床的評価においては次の 2 つの場合がある。

Therapeutic equivalence (治療的等価)

=臨床上有効性・安全性が等しい場合

Therapeutic inequivalence (治療的非等価)

=bioavailability の差が臨床的に重要である場合

治療的等価であれば、ある程度の bioavailability の差は問題にならないが、その差が臨床効果に影響する程度にまでなれば、通常医師は bioavailability の差を識別する手段をもたないので、手期の薬効を求めて増量するか、他薬に代えるか、また毒性の発現に対しては投薬を中止することで対処する。このような経験は医師の将来の薬物効果に対する判断を誤らせ、また救急患者にとっては生命の危険にも及んでくる。

抗生物質は国家検定品であるので含量規格については保証されているが、製剤間の bioavailability の比較は最近までなされていなかった。ここに重要な治療的非等価性の存在することが示されたのは 1969 年、オキシテトラサイクリンの例が著明である。開発会社は自社製品と追従他 13 社 16 ロットについて、各 20 人の膨大なクロスオーバー法による bioavailability 試験を行ない、他社製品は何れも有効血中濃度に達しない事実を証明した。米国医薬品局は同年末、市場から 4,000 万カプセルの回収を命じている。同様な製剤上の欠陥が示された薬物としてはクロラムフェニコール、PAS などが知られ、最近ではジゴキシン、ジフェニルヒダントインの製剤ロット差による中毒例が世界的に著名である。米国薬学会においては毎年各種薬物についての bioavailability の成績を報告するようになった。

もちろん、このような例は頻発するものではないが、疑わしい薬物群は既に挙げられているので、急性疾患を対象とすることの多い化学療法薬にあっては、地域あるいは医療機関毎にも使用製剤について、bioavailability の検定が実際上必要となるのではないと思われる。ある場合には *in vitro* 試験 (崩壊試験ではなく溶出試験) で代用できることもある。学会レベルで系統的に有意基準の設定が行なわれれば、実際臨床上貢献することは極めて高いものと考えられる。

昨年度の統計によれば、共産圏を除く世界市場における医薬品消費率は、米国の 16% (78 億ドル) に次ぎ、わが国は 11% (54 億ドル) で第 2 位となり、他の国々

既承認抗生物質製剤数

日本標準商品分類	1975まで	1972まで
611 グラム陽性	555	15
612 グラム陰性	68	4
613 抗酸菌性	240	26
614 中域性	238	147
615 広域性	611	19
616 抗真菌性	50	8
617 抗腫瘍性	68	5
618 複合	53	13
619 諸種	90	86

を大きく引離している。わが国で承認された医薬品製剤は約 13 万であるが、現在市場にあるのはその半数といわれ、内保健制度に採用されている医療用薬品は約 1 万 3 千である。抗生物質についていえば 1975 年末で製剤数 1973 となり、新医薬品評価基準に至る前の 1966 年末では 1,105 であるから、最近 10 年間で約 1 千の新医薬品が出たことになる。同種同効品が大部分を占めることになるが、それらの bioavailability 試料が要求されるようになったのは 1972 年以後であり、1971 年末では 1,660 であるから、bioavailability の保証された製剤は現在約 300 に過ぎないことになる (別表)。

これらの製剤についての bioavailability の実態の一端は、クロラムフェニコールおよびエリスロマイシンについての系統的研究で報告された。1 群 20 名以上のクロスオーバー法により、製剤間の著しい差は明らかに示され、とくにエリスロマイシンについては溶出率 0 の製剤が摘出されている。

製剤の bioavailability 試験は医薬品評価の一端の問題を提起しているに過ぎないが、臨床治療の実際においては軽視できる問題ではない。ヒトにおける薬物の評価は、前臨床試験における病態に対応した pharmacokinetics と pharmacodynamics、毒性、催奇性、依存性を含めた有効性・安全性に関する成績と、臨床評価の対応検討が常に必要である。そのための恒久モニタリングシステムの設立は世界的要請となっている。現在最も成功していると思われる例は、国民医療総登録制を実施しているスカンジナビア諸国、例えばフィンランドの中央および病院複ファイリングシステムと、僅か 2 病棟から始まったポストンの入院患者薬物効果監視システム (BCDSP) であろう。もし化学療法薬にとって、単に bioavailability に止まらず総合評価を行なおうとするならば、これらは現状に適したシステムと思われ、その実現は新しい治療学の確立に重要な基礎資料を充実させ、臨床医学の有用な情報源として真に真に期待される内容を備えるものと考えられる。

(参考文献)

- 1) The Bioavailability of Drug Products, suppl. 742, Am. Pharm. Ass. (1975, 1976)
- 2) マーチン・薬物の副作用と臨床, 吉利 和, 麻生芳郎, 大森義仁訳, (1974) 広川書店
- 3) 渡辺康他, クロラムフェニコール, エリスロマイシンの bioavailability. 薬学雑誌 95, 599(1975) 97, 791 (1977)
- 4) Drug Effects in Hospitalized Patients. BCDS 1966~1975. ed. R.R.MILLER & D.J.GREENBLATT. WILEY (1976) 一邦訳, 1977, 広川書店
- 5) 麻生芳郎, 化学療法薬の有効性と安全性 -BCDS の報告一, 感染症, 7, 193 (1977)

教育講演 1

臨床化学療法学の課題

河盛 勇造
香雪記念病院

本講演では、抗菌性化学療法に関してだけ述べたい。化学療法学は、感染症治療学の 1 部門を占めるものである。したがって、これを臨床的に取扱うに際しては、感染症臨床学全般を充分理解し、とくに治療学を正確に把握することが、前提とならねばならない。その上で、化学療法に関する基礎医学的研究成果の臨床導入を、正しく行なうよう、努めるべきであろう。

また臨床学者は、人体によって得られた貴重な情報を、正確に基礎学者に提供する責任をも有している。

これらを考え合せて、臨床化学療法学が当面取り上げねばならない課題として、次の諸項目を挙げる。

1) 感染症の正確な把握

多くの感染症が、近年変貌を来していることが、しばしば指摘されている。したがってその診断および治療には、変貌に対処した考え方が持たねばならない。たとえば、続発性感染症を、原発性のそれと区別して取扱うべき点などがある。

2) 化学療法の必要性の確認

FINLAND らをはじめ、近年抗生物質の無用な投与を戒める論文が見られるが、われわれもこの点を強く臨床家に訴えるべきだと思う。既に藤井教授は、とくに耐性菌蔓延との関連において、濫用の弊害を指摘されたが。無用な治療を排除する意味からも、化学療法適応の有無を、個々の症例について正確に診断される必要がある。

3) 起炎菌の正確な決定

感染症、とくに呼吸器感染症において、僅か 1 回の抗生物質投与が、患者材料からの起炎菌決定の妨げとなることは、CROFTON ら、多数の研究者によって指摘されている。化療開始前に検査材料を摂取することが、臨床医の常識となるよう、強力に主張されねばならない。

4) 病院内常在菌種の常時把握

院内常在菌は、単に病院内2次感染の原因となるだけでなく、感染を起していない患者を、感染症例と誤認する原因となる。化学療法を多用する病棟では、とくにこの点に留意する要があろう。

5) 副作用の検討

薬剤の人体に対する副作用は、臨床学者によってだけ判定出来ることであるから、従来以上に慎重な観察を期待したい。ことに多種薬剤併用時の副作用について、計画的な検討が行なわれるべきだと思う。

6) 正しい薬効評価基準の確立

種々困難な事情があるが、ぜひ個々の疾患別に適切な基準を設定して、基礎学者に正しい参考資料の提供が出来るよう、努力したい。

7) 由来の確実な臨床菌株の提供

化学療法剤との接触歴が明らかな、患者由来菌株を、基礎学者、ことに細菌遺伝学者に提供し得るよう、考えたい。

教育講演 2

妊娠後半期の化学療法

高瀬 善次郎

川崎医科大学産婦人科

妊婦に化学療法を行なうに際して、もっとも留意しなければならないことは、投与した薬剤の母体、胎児および新生児に対しての影響である。

ところで、妊娠後半期の感染症を大別すれば、妊娠時、分娩時および産褥時の母体、胎児、新生児の感染にわけられる。

これら母体感染の主体は細菌感染であり、とくにグラム陰性桿菌感染症の増加が目立っている。

そして、これら感染の多くが、前期破水、遷延分娩などによる羊水汚染によるものであることは明らかであり、この羊水汚染の最大の要因は、外陰部、腔内の細菌の上昇によるものであることも明らかである。したがって、この場合には母体、胎児、あるいは新生児の感染症の治療、あるいは、とくに予防的投与が必要となってくるのである。

現在、市販されている抗生物質のすべてのものは、よく胎盤を通過するものであって、母体の血清中濃度の12~40%が胎児に移行するものである。これら胎盤通過性のよい抗生物質は、胎児の子宮内感染が想像される場合には、有用な抗生物質と考えられる。

しかし、母体だけの感染症の場合には、胎盤通過性のよい抗生物質は、胎児に移行することは不要であり、

胎児に対して不必要な影響も考慮しなければならないであろう。ところで、羊水中への移行のよい抗生物質は少なく、現在市販されているものでは2, 3をかぞえるにすぎない。これらもすべての菌に感受性があるとはいえず、羊水感染の予防の上においては、さらに新しい物質の開発されることが望ましい。

つぎに、母乳中への移行であるが、一般にどの抗生物質も母乳中への移行は低く、量的には新生児に影響を与えるような量的移行はみられない。しかし量的には影響を与えないが、質的には不明であって、抗体を産生する可能性は全くないとはいえないのでなからうか。この点に関しては、今後の研究課題と考える。

最後に、小児科関係者としては、新生児、未熟児に対する抗生物質の予防的投与に関して、種々の異論もあるかと思われるが、われわれ産科医としては、明らかに羊水感染、特に子宮内胎児感染が疑われるような例においては、分娩後の母体、および新生児に対して、感染症発症に対しての、予防的投与も止むを得ないと考えており、時間があれば、新生児への投与量などについても、母子化学療法研究会の資料を参考にして触れてみたい。

会長講演

呼吸器感染症の化学療法

副島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

近年化学療法剤の飛躍的な開発により、私共は現在細菌性感染症に対しては、きわめて強力な武器を数多く有しているわけであり、その適正使用が行なわれるならば、細菌感染症に対する化学療法は、薬物療法の中で最も効果の期待出来るものの1つであることは疑いのない事実である。しかし老年者肺炎の死亡率は過去20数年間減少していないとの報告もあり、また感染防禦機構の低下した宿主における弱毒菌感染の増加など多くの問題があり、化学療法法の発達に伴って感染症の変貌も著しいものがある。

以下、呼吸器感染症に関して、過去3年半の間に川崎医科大学で経験した症例について検討した臨床成績、ならびに気道障害マウスを用いて行なった感染治療実験成績について報告する。

I 臨床的検討

1. 入院患者における上気道細菌叢の推移

呼吸器感染症の成立に関して、上気道細菌叢は重要な役割を果しているであろうと考えられるが、咽頭細菌叢の経時的変化についての研究は比較的少なく、JOHANSONらは重症患者では入院経過と共に咽頭分離菌にグラム陰

性桿菌類が増加することを報告し、これらが気道系の院内感染に重要であると強調している。

私共も1974年6月から1976年10月までの間に主として呼吸器内科へ入院した患者208例を対象として、入院当日、4日、7日後にそれぞれ咽頭培養を行なった結果、グラム陰性桿菌類の分離率は入院初日の28%から4日目37%、7日目44%と入院日数の経過と共に増加傾向が認められた。グラム陰性桿菌の内訳は肺炎桿菌が最も多く、次いでヘモフィルス菌、大腸菌、緑膿菌などでありヘモフィルス菌以外はいずれも入院後増加傾向を示している。なお、この当時病棟勤務の医師、看護婦86名の咽頭培養によるグラム陰性桿菌の分離率は17%であった。疾患別にみると慢性閉塞性肺炎患者群で37%、43%、60%と最も高率であり、次で肺癌患者群でも同様の増加傾向が認められた。抗生剤の使用の有無でみると、使用群でより増加傾向が大であるが、未使用群でもやはり増加傾向が認められた。

入院経過と共に上気道からのグラム陰性桿菌類が増加傾向を示す原因は、必ずしも抗生剤使用の有無だけに帰せられる問題ではなく、何らかの宿主側要因の関与を示唆するものであり、さらにこれら上気道細菌叢の変化が下気道感染に重要な役割を演じていると考えられるので、今後さらに検討してゆきたい。

2. 呼吸器感染症患者の分析

呼吸器疾患入院患者473例中感染症症例は171例36%であり、このうち結核性と診断されたものが64例で、呼吸器感染症の約1/3を占めており、呼吸器感染症の診断に際して現在でも結核は鑑別すべき重要な疾患の1つであった。

非結核性呼吸器感染症97例の経過についてみると、比較的コントロールが容易であった非難治例が54例、難治性症例が43例でこの内訳は感染をくり返し反覆するもの27例、感染が長期遷延したもの10例および終末感染として死亡したもの6例である。

これら症例を年齢、基礎疾患の有無さらに病原菌別に検討した結果、呼吸器感染症の難治性要因としては高齢者であること、基礎疾患とくに何らかの気道系の局所障害を有していること、さらにグラム陰性桿菌感染が重要であると考えられた。

3. 細菌性肺炎患者における胸部X線像の検討

感染症の確認のためには細菌学的検討が重要であることはいままでもないが、肺炎の診断においては胸部レ線像の検討もまた極めて重要な問題であり、肺炎患者50例を対象として胸部レ線像の検討を行なった。当然のことながら肺炎の特徴的陰影である均等性陰影あるいは斑点状陰影を呈するものが34例と大部分であるが、16例

に輪型の陰影が連らなって認められた。しかもこのような輪型の陰影は65才以上の高齢者で高率に認められており、肺機能検査成績からは気腫性変化が疑われた症例であった。さらにこれら症例の起炎菌はいずれもグラム陰性桿菌類であった。これら陰影の出現機序については、すでに報告しているが、老人性肺炎の胸部レ線診断上注意すべき点であろうと考えている。

II 実験的肺感染マウスの治療

1. 各種条件下マウスにおける気道感染実験

従来 *in vivo* における感染治療実験としては、腹腔内や静脈内接種あるいは皮下膿瘍などに対して治療効果が検討されているが、このような実験系での治療効果が、果して臨床的に治療の対象となる肺炎や肺膿瘍に対する治療効果を正しく反映するものであろうかと、素朴な疑問を抱いている。とくに上述のとおり難治性感染症にみられるように何らかの全身のあるいは局所的障害を有する患者では、当然感染に対する反応態度や抗生剤に対する response も異なるはずである。

そこでマウスを用い種々な悪条件下で *Serratia* の経鼻の感染を行ない、実験的肺炎作成を試みた。これらの成績は已に松島が報告しているとおり、Cyclophosphamide, Polyvinylpyrrolidone, Corticosteroid 前処置群のいずれも経過と共に肺内菌数は減少し、肺炎作成は不可能であった。エールリッヒ腹水癌移植マウスでは肺炎作成が可能であったが、これら担癌マウスはやがて癌死するため治療実験に用いるには不适当である。さらに1% Formalin で気道障害を惹起させたマウスでも肺炎作成は困難であったが、明らかに感染菌の肺内残存期間の延長が認められた。

1% Formalin 処置マウスでは気管支線毛の著明な脱落、粗造化がみられ、肺気道洗浄液を用いて食作用、殺菌能を検討した成績でも、殺菌能の低下が認められており、噴霧感染4時間後の Bacterial clearance も対照群に比し明らかに低下していた。

2. 気道障害マウスにおける肺炎桿菌肺炎の治療実験

1% Formalin による気道障害マウスを用いて、肺炎桿菌 B-54 株(長崎大学松本教授から分与)を噴霧感染すると 10^2 肺程度の比較的微量感染でも、全例に肺膿瘍を形成しほとんど5日以内に斃死させることが可能であった。治療は組織学的に明らかな肺炎像の認められる感染30時間後から、GM 2 mg あるいは 4 mg/kg, 1日2回、7日間皮下注射により行なった。GM 治療により Formalin 気道障害群、対照群ともに治療期間中の死亡は明らかに抑制され、対照群では治療終了後死亡するのはなかったのに対し、気道障害群では7日間の治療終了直後でもなお肺内残存菌が認められ、治療中止後急速

に再燃死亡するものが高率に認められた。DKB, AMK 治療群でもほぼ同様の結果であった。さらに治療期間を14日間に延長した場合、治療中は著明に死亡が抑制されるが、治療中止後やはり再燃死亡が認められ、気道障害例では単に治療期間を延長するだけでは再燃死亡を防ぎ得なかった。

他方、Cyclophosphamide 100 mg/kg 次いで 75 mg/kg 腹腔内投与により、ほとんど好中球が0の状態で噴霧感染し、GM 治療を行なった場合は少数例に早期死亡するものがみられたが、治療中止後の再燃死亡はみられなかった。

以上の結果から1% Formalin による気道障害マウスでは、明らかに感染防禦能の低下が認められ、比較的微量の肺炎桿菌噴霧感染で肺炎作成が可能であり、さらに正常マウスと同程度の治療では完全な除菌効果が得られず、炎症が遷延し、治療中止により再燃が認められるなど、かなり臨床に近い病態を再現出来るものであり、感染治療実験モデルとして使用し得るものと考えられた。

シンポジウム 1

化学療法はいつ打切るべきか

(司会) 三木文雄

大阪市大第1内科

司会にあたって

「化学療法をいつ打切れば良いか」との設問に対して、「化学療法は感染症が治癒すれば打切れば良い」。答はきわめて簡単明解であるが、改めて実際の患者を前に、科学的に何を根拠にして化学療法を打切っても良いと判断しているのか、不必要に長期間化学療法を行なっていることは無いのか、あるいは逆に、もう少し長く化学療法を継続しておれば、症状の再燃、増悪を防ぎ得た症例は無かったか、などを考えると、化学療法の打ち切りの判断は、きわめて重要であると同時に、一方では甚だ困難であると言わざるを得ない。

感染症に対して適切な化学療法を行なうためには、抗菌性薬剤の選択とともに、その投与量、投与方法が重要な問題であり、これらの点にかんして、従来多くの検討が行なわれ、第25回本学会総会においても真下啓明教授の司会のもとにシンポジウムがもたれた。一方、感染症に対する化学療法をいつ打切るべきかについては、感染症をうまくコントロールすると同時に、抗生剤の不必要な投与を無くし、副作用の防止をはかる上から、実際の臨床においてきわめて大切な問題であるにも拘わらず、今日まであまり多くの検討がなされていないのが実情である。

化学療法をいつ打切るべきかということに関連して、

感染症が軽快し化学療法を中止してもよいと判断する指標として、起炎菌の消失をどの程度重要視するか、起炎菌の消長以外に他の臨床症状をどの程度参考にし得るか、また、基礎疾患をもつ慢性複雑性感染症においては、感染症状の軽快後、再燃防止のために化学療法を継続することが妥当であるのか否か、どうしても起炎菌を除去し得ない場合に化学療法を継続する必要があるか否か、あるいは逆に、化学療法を慢然と長期間継続しないために、他に如何なる方策があるか、などの点が、患者の予後、耐性菌や交代菌の出現、抗菌剤の副作用などとの関連において問題となり、これらはまた、感染臓器の特殊性、起炎菌の差、投与抗菌剤、宿主の条件などによっても大きく修飾されるものと考えられる。

本シンポジウムにおいては、これらの問題点を、気道、尿路および胆道感染症について、出来るだけ具体例を基にしての討議を期待したい。

呼吸器感染症

齊藤厚

長崎大学第2内科

慢性気管支炎 148 例、気管支拡張症 54 例およびビマン性汎細気管支炎 10 例、計 212 例を対象として、その急性増悪時に関与する細菌を中心に化学療法剤の中止時期に検討を加えた。

これら各症例の検出菌はインフルエンザ菌 (105 例, 49.5%) が最も多く、次いで肺炎桿菌、緑膿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ菌の順であったが、喀痰から 10^6 /ml 以上に検出されたものでみるとインフルエンザ菌、緑膿菌および肺炎球菌が高頻度であり、これら 3 菌種が上記慢性気道感染症の急性増悪に関与する最も重要な菌種であることが明らかであった。

呼吸器感染症に限らず、化学療法を打切る条件としては、原因菌の消失が第1であるが、その他の指標として、臨床症状に加え、血液所見など種々のものが挙げられる。しかし、これらはもともとの病態の相違によって大きく変動し、一概に論じることは極めて困難である。そこで上記症例を、主として安定期の血液ガスまたは1秒率から3群に分類した。即ち1群は正常群、Ⅲ群は動脈血ガス分析で PaO_2 60 mmHg 以下、または FEV 1.0%, 55% 以下の群、Ⅱ群はその中間群とした。I 群 96 例、Ⅱ群 61 例、Ⅲ群 55 例で、ビマン性汎細気管支炎10例はいずれもⅢ群に属した。

1) インフルエンザ菌性気道感染症

(i) 除菌効果からの検討: I 群では 42 治療回数中、AMPC, ABPC, CP, DOTC, SMX-TMP などの常用量で

よく除菌されたが症例数の多い AMPC (11 例), ABPC (16 例) 使用例でみると, 1 日量 AMPC 0.75g 以上, ABPC 1.0g 以上の使用で全例菌陰性化した。AMPC 0.75g と 1.5g 使用の各々 1 例が 3 日間使用で除菌できなかった。Ⅱ群では 41 治療回数 AMPC 群 16, ABPC 群 9 で, AMPC 0.75g では 20 日間以上の使用でも 2 例に除菌不能が存在し, それ以上の投与量では使用期間が 3 日以内という短期間のものに失敗例が存在した。また, DOTC 0.1g ではⅠ群では 5 例とも有効であったがⅡ群では 3 例中 2 例が除菌されなかった。Ⅲ群では 7 日間以上の使用例でみると AMPC 0.75g, 14 日以上で使用で 3 例とも無効, 1.0g では 3 例中 1 例, 1.5g では 7 例中 1 例が無効であったが 2.0g, 3 例はいずれも除菌された。ABPC では 1.0g, 5 例中 4 例に無効, 2.0g では 5 例中 1 例が無効であった。一方, CP では 1.0~2.0g の使用量で 5 例いずれも除菌された。また, セファロsporin 系抗生剤は 1 日 1.5~5.0g の使用で 4 例いずれも除菌できなかった。

以上の結果からインフルエンザ菌性気道感染症においては AMPC, ABPC が選択される抗生剤であり, Ⅰ群では AMPC 1 日 0.75g, 4 日間, Ⅱ群では 1.0g, 7 日間, Ⅲ群では 1.5~2.0g 7 日間が本菌を除菌するための最小投与量と期間と思われた。なお, ABPC は上記 AMPC の 1.5 倍量の使用量に相当した。

(ii) 再燃, 再発からの検討: 次に, 抗生剤治療により菌陰性化した症例のその後の経過でインフルエンザ菌が再び喀痰中に出現してきた時期, すなわち再燃または再発の時期からの検討を行なった。(i) の条件を満足した治療法ではⅠ群 13 例が再燃または再発が認められ, 抗生剤中止から菌再出現までの平均日数は 31.7 日, Ⅱ群 7 例平均 14 日間, Ⅲ群では 21 例平均 10 日であった。これら 7 日以上投与群ではそれ以上の投与日数と菌再出現までの日数との間には一定の関連性は認められなかった。(i) の条件を満さないものでは, 投与日数が短いものほど短い期間での再出現例が多く存在した。以上から(i)の条件に加え, 抗生剤投与期間は 7 日間が必要かつ十分な日数と考えられ, Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ群とも 7 日の使用で打ち切つてよいと思われた。

(iii) 菌交代現象からの検討: Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ群について, インフルエンザ菌に対するペニシリン系抗生剤使用中の口腔内の種々の細菌出現状況を検討したが, 肺炎桿菌の出現が最も高頻度であることは当然であったが, 緑膿菌をはじめとするその他のグラ陰性桿菌の出現もかなり高頻度に認められ, 20 日間までの観察での出現を 100% とすると 7 日目ですでに 58~48% にこれらの菌種の出現がみられ, 菌交代現象から菌交代症への移行を防止す

る意味から, 7~10 日で抗生剤は打ち切つたほうがよいと思われた。インフルエンザ菌気道感染症から緑膿菌感染症へと移行すると, 極めて難治性となるので臨床的に重要なことであるが, 上記対象例中 5 例が存在した。全例 30 日以上抗生剤連用によるものであり, 最長 116 日間であった。

(iv) 自覚症, 検査成績からの検討: 種々の自覚症および検査成績のなかから, 比較的手軽に行なえて, 抗生剤中止時期の指標となるものを検討した。既述の治療法に合致し, 菌陰性化したのち, 抗生剤中止後 31 日以上に亘り, 菌の再出現をみなかったものを A, 21 日以内に再出現をみたものを B として, 両者の治療中止時期の状態を比較した。いずれも A 群の検査値が B 群よりも正常に近い値であったが, 白血球数, %好中球では指標とできるほどの差異は認めなかった。赤沈値 (1 時間値) では 10 を境として, A 群は 10 以下に 79% (14 例中 11 例) が分布し, B 群では 10 以上に 82% (11 例中 9 例) が分布したので, 抗生剤中止の指標として赤沈値 10 以下となった時点という指標を与え得ると思われた。同様にして, CRP 陰性, 喀痰量 1 日 15 ml 以下, 喀痰性状は MILLER-JOHNES の分類で M_2M_1 以下を挙げることができた。

(v) 再燃または再発予防のための維持療法: 抗生剤中止時期の条件はいちおう上述のように結論したが本症は再燃, 再発が極めて容易におこるため, 抗生剤中止後の維持療法に少しく検討を加えた。Ⅰ群 5 例, Ⅱ群 14 例, Ⅲ群 7 例について抗生剤治療終了時から引きつづき AMPC 1 日 1 錠 (0.25g) 内服療法を行なった。Ⅰ群 2 例 9 カ月, Ⅱ群 6 例, 3 カ月以上, Ⅲ群 2 例 1 カ月以上において菌陰性が持続したが残りの症例はいずれも 3~60 日以内で本療法中に菌陽性となり, 出現平均日数はⅠ群 31.7 日, Ⅱ群 32.1 日, Ⅲ群 13.2 日で, 前述の無治療における日数と比較してみても, 本療法はとくにすぐれた方法とはいえないようであった。

2) 肺炎球菌性気道感染症: Ⅰ~Ⅲ群 19 例についての検討では PC 系抗生剤をはじめ, Cephalosporins, Macrolides の常用量の投与で, 全例すみやかに除菌され, 7 日以上使用群ではⅢ群において ABPC 1 日 2g 7 日間使用例 (1 例) が 28 日後に本菌の再出現を来しただけであった。したがって, 常用投与量の 7 日間使用で抗生剤を中止してよいと考えた。

3) 緑膿菌性気道感染症: 本症に対する治療を (i) CBPC (SBPC) 1 日 5g 以上の使用, (ii) アミノグリコシド (GM, AKM, DKB) の 1 日 100 mg 以上の使用, (iii), (i) (ii) の併用療法の 3 つに分け, これを有効化学療法と規定して検討した。いずれの療法でも一時的に菌陰性

化する場合が多数存在したが、本療法中止後7日以上に亘り緑膿菌陰性の状態が続いたものでは、(i)において21例中3例存在し、そのうち1例は変形菌へ、他の1例は肺炎桿菌へと菌交代症をおこし、残り1例は8日目に緑膿菌の再出現をみた。(ii)だけの療法では上記条件をみたす有効例はなく、(iii)においては17例中4例が存在したがいずれも治療中止後8~18日目に再度緑膿菌の出現を来した。インフルエンザ菌性気道感染症と異なり、本症では除菌されたくとも、化学療法による自覚症の改善がみられるものも存在し、その使用基準と中止時期に関しては新たな検討が必要であった。菌交代症例、口腔内における交代菌出現状況などをあげて私達の考え方を報告した。

以上、慢性気道感染症を対象にして、化学療法剤の打ち切りにおける条件を検討した。インフルエンザ菌、肺炎球菌によるものでは一定の基準を提示することができたが緑膿菌感染においては、普遍的な一定の基準を定めることは困難であった。

呼吸器感染症

久保研二

大阪市立大学医学部第1内科

慢性呼吸器感染症の急性増悪に対する化学療法をいつ打ち切るか、あるいは再燃を予防するために化学療法を継続すべきか否かについては多くの問題を抱えている。そこで長期間観察した慢性気道感染症および肺癌に感染を合併した症例を対象として、化学療法中止時期の状態と再燃との関係について検討した。

A 慢性気道感染症患者についての検討

対象とした症例は気管支拡張症3例、慢性気管支炎4例、気管支喘息6例(うち肺気腫、肺線維症各1例を含む)の計13例であり、各々の症例の長期観察期間中に出現した感染症に対して化学療法を行なったすべての場合について、化学療法中止時の症状と菌の消失により、A群:症状改善し、菌も消失した場合、B群:症状は改善しても菌は消失しなかった場合、C群:症状の改善もなく、菌も消失しなかった場合の3群に分け、これら3群について、感染症状再燃までの期間、起炎菌、ならびに再燃時の起炎菌と前回の感染時の起炎菌の異同等について比較検討した。

1) 化学療法中止時の症状および菌の消長と感染症状再燃までの期間との関連

気管支拡張症では個々の症例にバラツキがあるが、A群10回のうち1週間以内の再燃1回、1カ月以内の再燃1回に対して、再燃まで1カ月以上保ち得たもの8回

と多数を占め、B群19回では1カ月以上のものが11回と多数存在するが、1週間以内に再燃をみたもの3回、1カ月以内に再燃をみたもの5回とA群に比して多数を占めた。C群では2回とも1カ月以内に再燃をみた。

慢性気管支炎と気管支喘息ではA、B、C3群間で再燃までの期間にとくに差は認められなかった。

2) 化学療法中止時の症状および菌の消長と起炎菌との関連

a) グラム陽性球菌

グラム陽性球菌感染はすべてB群であり、気管支拡張症、気管支喘息では再燃までの期間が1カ月以上であるが、慢性気管支炎では再燃までの期間は区々であった。

b) *Haemophilus*

気管支拡張症ではA群6回のうち5回は再燃までの期間が1カ月以上であり、B群では再燃までの期間は区々であった。慢性気管支炎ではほとんどB群で、12回中9回は再燃までの期間1カ月以上を示した。気管支喘息ではA群またはC群であり、どちらの場合も再燃までの期間は区々であった。

c) グラム陰性桿菌 (*Haemophilus* を除く)

気管支拡張症ではA群4回のうち3回まで再燃までの期間が1カ月以上であり、B群においても再燃までの期間はすべて1カ月以上であった。C群では2回とも1カ月以内に再燃がみられた。慢性気管支炎ではA群に再燃までの期間に1カ月以上の場合が多く、B群15回のうち再燃までの期間が1カ月以上の場合が8回と多数みられた。気管支喘息では化学療法中止時の症状と菌の消長により、再燃までの期間にとくに差はみられなかった。

3) 化学療法中止時の症状および菌の消長と再燃時の起炎菌と前回の起炎菌の異同との関連

気管支拡張症においては、同一菌による再燃が多く、しかもA群、B群ともに *Haemophilus* によるものが大多数を占めた。菌交代を示した症例では *Strept. pneumoniae* から *Haemophilus* へ、*Haemophilus* から *Pseudomonas* へ、*E. coli*, *Klebsiella* から *Pseudomonas* へと *Pseudomonas* への菌交代が主であるが、A、B両群間で一定の傾向は認めなかった。慢性気管支炎では、B群が最も多いが、このうち同一菌による再燃は *Haemophilus* や *Strept. pneumoniae* によるものが最も多く、初回混合感染例で再燃時部分消失を示した症例はすべて *Haemophilus* と他の菌の混合感染が次回 *Haemophilus* 単独感染へと変化していた。また菌交代は *E. coli* から *Klebsiella* への菌交代が目立つ。なおA群ではすべて菌交代例であった。気管支喘息では一定の傾向はみられなかった。

小括

気管支拡張症では化学療法中止時、症状軽快と同時に菌も消失した場合、再燃までの期間は1カ月以上のものが多い。一方、症状の軽快の有無に関係なく菌の消失がみられないときは再燃までの期間が1カ月以内の場合が多い。この傾向は *Haemophilus* による感染でとくに明らかである。一方、起炎菌が *Haemophilus* 以外のGNBの場合には、症状が軽快すれば、菌の消失がみられない場合でも、再燃まで1カ月以上の例が多くみられており、喀痰中の菌の残存はあまり問題にならないようである。しかも化学療法中止時の菌残存の如何に関係なく再燃時の起炎菌が変化することが多々みられる。

慢性気管支炎では化学療法中止時、症状が軽快しても菌が消失することはほとんどなく、化学療法中止時菌の消失が認められた場合には次の急性増悪はほとんどすべて *Haemophilus* 以外のGNBにより発症していることが注目される。

気管支喘息では化学療法中止時の症状、検出菌の状態と感染増悪との間には一定の関連は認められない。

B 感染を合併した肺癌患者についての検討

肺癌患者に感染を合併した場合、化学療法の効果は出現し難く、たとえ一時的に化学療法に成功しても、化学療法中止後まもなく感決の再燃を来たすことが多い。そこで最近10年間に当教室に入院した感染合併肺癌患者のうち最初に行なった化学療法の奏効した70症例について、感染症状消失後の化学療法継続期間と、その化学療法を中止した後、再び現れる感染（以下これを便宜上再燃と表現する）までの期間あるいは再燃時の化学療法の効果等との間に如何なる関係が存在するか、さらに感染症状消失後の化学療法継続期間が再燃時の起炎菌に如何なる影響を及ぼすかについて検討した。

1) 感染症状消失後の化学療法継続期間と感染症再燃状態ならびに再燃感染症の予後との関係

初回感染症状消失後1週間以内に化学療法を中止した40例のうち、再燃までの期間の長短にかかわらず再燃時化学療法に成功したものが28例と多数を占めた。一方、感染症状消失後、化学療法を2週間以上継続した12例でも、再燃までの期間が3週間以上で、しかも再燃時の化学療法に成功したものが6例と半数を占めた。

2) 再燃時の起炎菌

初回感染時の起炎菌が再燃発症時にどのように変化しているかを化学療法継続期間別にみると、感染症状消失後の化学療法継続期間が1週間以内のものでは、同一菌による再燃は、再燃時化学療法の効果および再燃までの期間に関係なくすべてGNBによる再燃であり、菌交代を示した再燃は、再燃時化学療法の効果に関係なく、再燃までの期間3週間以内ではほとんど *Staph. aureus*

からGNBに、再燃までの期間3週間以上ではGNBからGNBに変化していた。

感染症状消失後1週間以上2週間以内あるいは2週間以上化学療法を継続したものは症例が少く起炎菌の推移に一定の傾向が認められなかった。

小 括

感染を合併した肺癌患者では感染症状消失後、化学療法を短期で打ち切っても、比較的長期間継続した場合でも、ともに再燃までの期間にほとんど影響はみられず、次に起こる感染の起炎菌はほとんどGNBである。

総 括

気道感染症に対する化学療法の実施に際しては慢性気道感染症においても、肺癌に感染を合併した場合においても、感染症を誘発しやすいという基礎疾患を除去し得ない場合には、感染症に対する化学療法をいつ打ち切るかということより、むしろ起炎菌の変化に注意して、菌交代を速やかに把握して、抗生剤の選択を正しく行なうことのほうが重要のように考えられる。

尿 路 感 染 症

三 田 俊 彦
神戸大学泌尿器科

尿感染症の起炎菌は時代と共に変遷し、多剤耐性菌の出現をみている。とくに器質的あるいは機能的原因による尿流障害が不可避な症例も多く、このような症例においては化学療法によって一時的に急性症状を寛解し得ても早晚再発、あるいは再感染を免れ得ず、その病型は様様で、化学療法を打切る時期もケース・バイ・ケースで一言で述べることは極めて困難である。そこで、今回私は化学療法打切り時期の検討の目的で、次の3点について検討した。

1) 臨床アンケート調査

全国の泌尿器科500施設に「化学療法はいつ打切るべきか」についてアンケートを依頼し、その実態を調査した。

(a) 単純な尿路感染症

下部尿路については「尿中白血球が(一)となるまで抗生剤を使用する」という意見が半数以上を占め、「その後7日ほど静菌剤を使用する」という意見、さらに「3～7日ほど抗生剤を使用する」という意見の順であった。

上部尿路では下部尿路と同様の3つの意見が各々20～30%ずつを占め、その他に「熱や血沈を目安にする」という意見が数%みられた。

(b) 複雑な尿路感染症

前立腺肥大症や尿路結石等のような基礎疾患を除き得る場合では、上部、下部ともに単純性とほぼ同じような意見で、「尿中白血球が(一)となるまで抗生剤を使用する」という意見が一番多くみられた。

両側尿管皮膚瘻等のような基礎疾患を除き得ない場合は、下部尿路では「基礎疾患がある以上、膿尿、細菌尿を認めても、腎盂腎炎を起して発熱を来さなければ抗生剤を打切る」という意見が約半数を占め、次いで「白血球(+)であれば静菌剤、あるいは抗生剤を常用量より少く、長期使用する」という意見が約40%占めた。一方、上部尿路では「尿中白血球(+)でも発熱がとれれば打切る」という意見が約40%を占め、次いで(白血球(+))の間は静菌剤を常用量より少く使用する」という意見が多くみられた。

以上のとおりアンケート調査では治癒し得る症例においては尿中白血球を目安とする意見が多く、これらの点を参考にして次に基礎実験を行なった。

2) 上行性腎感染治療実験

まず予備実験として家兎を用い *Pseudomonas* No. 12 および *E. coli* P-5101 株にて上行性腎感染を惹起させ、その経過中の血沈、熱、尿中白血球数、生菌数、蛋白、腎の Back culture 等を検討したが明確な相関関係は認め得なかった。

そこで以後家兎の実験を中止し、マウスを用い、膀胱内に 4.5×10^4 の *Pseudomonas* No. 12 および 5×10^8 の *E. coli* E-19 を注入し、その後経口的に尿を採取し、原尿のまま検鏡した。1群 8~10匹とし、治療は感染翌日から1日2回、治療薬剤として注射および経口の抗緑膿菌剤である GM, TOB, CBPC, SBPC, ICBPC, PPA を使用した。半数のマウスに尿中白血球が1個/HPF以下に減少する時点、または最高投与日数の8日の時点で投与を打ち切り、その後の尿中白血球、生菌数、腎の生菌等を観察した。その結果、投薬終了時尿中白血球 0~0.4/HPF の症例群では治療にて尿中白血球の改善を認めないものは8%であるのに対し、0.5~0.9/HPF では50%、1.0~2.9/HPF では42%、 ≥ 3.0 /HPF では48%と尿中白血球が0~0.4個まで治療した群のほうが再発が少い傾向を認めた。

また生菌数についても 10^8 未満で化学療法を打切った場合の再発が8%に対し、 10^8 以上では67%の再発または悪化率を示した。

以上を薬剤別にみると、白血球の陰性化は投与量にもよるが、TOB, GM, PPA が比較的早く、また再発についても TOB, GM, PPA に比し CBPC, SBPC, ICBPC が再発し易い傾向が推察され、同じ尿中白血球の状態でも化学療法を打切った症例でも、治療薬剤により、その後の再発

傾向が違うことが推察される。

3) 臨床症例検討

以上のようなアンケート調査および基礎実験のもとに、現在までに神戸大学を中心に行なった尿路感染症に対する二重盲検試験症例および Open Study の症例を用いて化学療法打ち切り時の尿中白血球と再発または悪化傾向の関係を検討した。

(a) 単純な尿路感染症

下部尿路については、UTI薬効評価基準の出来る前の1215例の二重盲検症例について服薬終了時の尿中白血球が0~4個/HPFと5~49個/HPFと ≥ 50 個/HPFの3群に分け、各々その7日後の再発または悪化の割合を検討した。その結果、0~4/HPF群と5~49/HPF群の間ですでに尿中白血球においても、症状においても、細菌においても1%の危険率で有意の差が認められ、5~49/HPFの症例は未だ化学療法を打切るのは早いと推察された。

次にこれらのうち服薬終了時の尿中白血球が0~4個/HPFの群の1073例について使用薬剤(8剤)別に再発または悪化の割合を検討した。その結果、8剤間に10%の危険率で有意差を認め、B薬剤とD, G, Hの間に各々5%の危険率で有意の差を認めた。排尿痛についても8剤間で1%、A薬剤とG薬剤、BとD, EとGの間に5%、またBとGでは1%の危険率で有意の差を認めた。尿中細菌についても同様に薬剤間に有意の差を認めている。以上から、同じ尿中白血球0~4個/HPFで化学療法を打切っても、その7日後の再発または悪化率は薬剤により異なる可能性があり、薬剤によってはさらに化学療法を続けたほうが良い場合も有ることがうかがわれる。

以上の2重盲検症例はUTI薬効評価基準の確立する前の症例のため、尿中白血球の分類が大きな基準で、5~49個/HPF以下になるまで治療が必要という結論しか述べられない。そこで、次にUTI薬効評価基準の尿中白血球の分類に従ってOpen Study 1772例にて同様の検討を行なった。その結果、尿中白血球、排尿痛、尿中細菌いずれにおいてもその再発または悪化率の上で、化学療法打ち切り時の尿中白血球が0~4/HPF(一)と、5~9/HPF(±)群の間に1%の危険率で有意の差を認めた。

以上から単純性膀胱炎では尿中白血球が0~4個/HPFまで治療することが望ましいが、5~9個/HPFで打切っても80%は自然治癒するので、あとのfollow upを充分するならば良い。しかし、10~29個/HPF(+)以上では再発率60%と高率であるという結果を得た。

上部尿路感染については、泌尿器科を訪ずれる大部分は尿路に何らかの基礎疾患を有しており、単純性では集

計し得なかった。

(b) 複雑な尿路感染症

下部尿路については UTI 薬効評価基準にもとずいた尿中白血球の分類で二重盲検例 242 例を検討した。尿中白血球の推移では単純性と同様に服薬終了時の白血球が(一)と(±)とでは再発率で 1% の危険率で有意の差を認めた。排尿痛については(一)と(±)では n. s. で、(±)と(+)で 5%、また(一)と(+)で 1% の危険率で有意の差を認めた。尿中細菌については(一)と(±)で n. s. (±)と(+)および(一)と(+)で 1% の危険率で有意の差を認めた。

以上から複雑性膀胱炎では治癒し得る症例、つまり基礎疾患を除き得る場合は出来る限り 0~4/HPF まで治療し、少くとも 5~9/HPF まででは治療の必要があると思われる。しかし 242 例中 61.98% の 150 例は服薬終了時なお 10 個/HPF 以上の白血球を認め、このような基礎疾患を除き得ない場合の化学療法の打切り時期は簡単に述べられない。

上部尿路については、尿中白血球と発熱および血沈値との関係を検討したが、何らかの相関関係を見出すまでには至らず、家兎の基礎実験と同様に Negative データーに終わった。

また複雑性上部尿路感染症は複雑性膀胱炎と同様に、その多くは基礎疾患が絡んで治癒し難く、簡単に述べられず、むしろ follow up が重要な問題と思われ、従ってアンケート調査にみられたとおり治癒し難い症例では発熱がとれれば化学療法を打切ったり、白血球(+)の間は静菌剤を常用量より少く使用する等の意見が多く見られたものと思われる。

尿 路 感 染 症

河 田 幸 道
岐阜大学泌尿器科

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に対する化学療法を、いつ、何を指標として打切るべきかについて検討した。

まず複雑性尿路感染症に対する化学療法がどのように行なわれているかについて、全国 208 の泌尿器科施設を対象にアンケート調査を行なった結果、初期治療打切りの指標としては、基礎疾患を除去出来る場合には大部分が膿尿を指標としているが、基礎疾患を除去出来ない症例では膿尿とともに発熱を指標としているものが多かった。

化学療法の期間としては、基礎疾患除去不能例では膿尿が正常化するまで、また膿尿正常化後 2 週間程度とす

るものが多いが、基礎疾患除去不能例では、膿尿が陽性の間小量投与を行うとするものが多かった。

つぎに臨床例についての検討成績では、初期治療の期間としては 5~7 日間が適当と考えられ、この期間で効果が得られない場合には他剤に変更して再び 1 週間前後の化学療法を行なうべきであり、同一薬剤を長期間連用しても、初期治療効果は向上しなかった。

初期治療により細菌が陰性化しても、その後治療を行なわないと、3 週間以内に 65% もの再発がみられるため、初期治療にひきつづき再発抑制療法を行なう必要があるが、再発抑制療法を行なったにもかかわらず再発をきたす場合、その主体は投与薬剤に耐性の菌による再感染であることから、再発抑制療法の期間が長くなるほど再発率は高くなり、ここに再発抑制療法の限界があるものと考えられた。

したがって、この間に出来るだけ基礎疾患を除去すべきであり、基礎疾患を除去せずに再発抑制療法を行なう場合、その期間は 3~4 週間が限度と考えられた。なお再発抑制療法に用いる薬剤は、初期治療に用いた薬剤とは系統の異なる薬剤を用いたほうが、再発抑制効果は有意に高かった。

基礎疾患を除去し得ない疾患、とくにカテーテル留置にともなう尿路感染症などに対する化学療法の適応については、今後検討の必要があると思われるが、現時点では発熱を指標として化学療法を行なうことが妥当であると思われる。

また基礎疾患を除去した後の化学療法については、基礎疾患の種類およびそれに対する手術または処置の種類によってそれぞれ異なるが、いずれの場合でも、術後一定期間の化学療法は必要と考えられた。

胆 道 感 染 症

木 下 博 明
大阪市立大学医学部外科第 2 教室

最近 6 年 8 カ月間に経験した胆道感染症 117 例を急性胆嚢炎および急性胆管炎に分類し、これら症例に加えられた化学療法の意義を検討するとともにその中止の時期および指標についても retrospective に検討した。

まず、急性胆嚢炎 28 症例を真下らの基準に準じて、重症、中等症および軽症の 3 群に分けると、重症 15 例のうち 4 例は、来院時すでに胆嚢穿孔の危険があったので、化学療法とともに救急手術が行なわれている。しかし、その他の 24 症例ではまず化学療法が施され、一般状態の改善をまってから、早期手術あるいは間歇期手術が施されている。

つぎに、急性胆管炎 89 例をその臨床症状および膿性胆汁の有無によって狭義の急性胆管炎 (以下 AC)、急性化膿性胆管炎 (以下 ASC) および急性閉塞性化膿性胆管炎 (以下 AOSC) に分類、これら 3 群の臨床検査結果を比較した。その結果、AOSC では白血球数の著明な増加と血小板の著明な減少が特異であった。また、AOSC 11 例中 8 例の血液培養では、胆汁中と同種の細菌が見出された。さらに血液のリムルステスト (以下 LT) は、AOSC の 11 例すべてが陽性を示したが、AC および ASC では 15 例中 5 例がいずれも一過性の陽性を示したにすぎなかった。

ところで、AOSC の胆管内圧は他の 2 群のそれに比べて高値を示していた。そこで、閉塞性黄疸作成犬の胆管内にエンドトキシン (以下 EDT) を注入し、胆管内圧を徐々に上昇させ、肝静脈血に現われる EDT を、LT で経時的に追求した。その結果、犬胆管内圧が 250 mm H₂O になれば肝静脈血中に EDT が検出されたことがわかった。また、250 mmH₂O の胆管内圧で肝静脈血中の EDT が検出された犬の大腸動脈圧はその直後から下降した。

したがって、細菌の胆管内侵入と胆管閉塞に起因して発生した AC が、持続する胆管閉塞などの宿主側の条件あるいは不適確な化学療法によって ASC へと進展する。さらに、この ASC に胆管内圧の上昇が起ると、胆管内細菌あるいは EDT が流血中へ移行、その累積効果によって、AOSC へと進展すると考えられる。

ところで一般に、胆道感染症に対する化学療法には十二指腸液から培養、検出された細菌が起炎菌として取扱われている。しかし、重症例では十二指腸ゾンデ実施の困難なことが多いだけでなく、十二指腸液から培養された菌が胆汁由来の起炎菌かどうかの判定も困難である。そこで、実地臨床では細菌検査の結果を待たずに、胆道感染症あるいは胆道疾患の手術時にあらかじめ検出された菌を対象として化学療法を開始せざるをえない。ここで、急性胆管炎および急性胆管炎症例の胆汁中検出菌をみると、*E. coli* がもっとも多く、ついで *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* の順になっており、また、これを胆管ドレナージ中に発症した急性胆管炎に限ってみても、同様な傾向がみられた。それで、これら細菌の薬剤感受性をディスク法でみると、*E. coli* はアミノ配糖体系をはじめ広域抗生剤に対して感性を示していた。しかし、*Klebsiella* の多くは TC 系、アミノ配糖体系、セファロスポリン系に感性を示しているが、合成ペニシリン系にはほとんど感性がなかった。さらに、*Enterococcus* に対しては ABPC, CBPC, GM が、*Enterobacter* には TC, KM, GM, *Pseudomonas* には TC が有効であ

るとの結果をえた。すなわち、胆道感染症の起炎菌としてグラム陰性桿菌が多数を占めており、これに対する化学療法には、これらグラム陰性桿菌に有効な薬剤で、胆汁中移行が優れ、しかも副作用の少ないものを選択、投与することになる。しかし、胆汁中の *E. coli* に対する CEZ の殺菌効果を接触時間別にみると、MIC3.15 の *E. coli* に対して、CEZ が殺菌効果を充分に発揮するためには、MIC 以上の CEZ が胆汁中に 3 時間以上持続する必要があることが判明した。つぎに、胆嚢結石例の手術前にあらかじめそれぞれ異なった抗生剤を点滴静注しておき、手術中の一定時間に肝組織、胆嚢壁および胆汁中に移行した抗生剤の濃度をみると、抗生剤の種類によって臓器分布が経時的にも多少異なるようである。また、胆嚢結石嵌頓例では、胆嚢胆汁中への CEZ の移行は非嵌頓例に比べてきわめて悪かった。さらに、閉塞性黄疸例の PTCO 施行前に、あらかじめ CET を投与しておき PTCO 前後の胆管胆汁中 CET 濃度を経時的にみると、CET 投与終了 30 分後には、CET が胆管胆汁中にはほとんど認められず、PTCO 施行後でも CET の最高濃度は低値を示していた。

すなわち、抗生剤の抗菌作用は胆汁中の接触時間によって異なり、またその胆汁中移行は、胆道閉塞の程度によってかなり左右されるものと考えられる。したがって胆道の完全閉塞をともなった症例には胆汁移行の良否よりも炎症の場である胆道壁への直接作用および菌血症の予防や治療を期待して、血中濃度のよい抗生剤を大量に使うことが必要であると考えられる。

急性胆管炎に対して行なわれた化学療法の効果を真下らの基準に準じて判定すると、その有効率は 58.3% で重症例ほど低くかった。すなわち、臨床効果のえられた 7 例には間歇期手術が行なわれているが、この化学療法期間は 2~16 日、平均 7.5 日間で、いずれも臨床症状や肝機能が改善、白血球数の減少をみたのち、さらに 2~3 日間、化学療法が行なわれている。しかし、化学療法にもかかわらず症状の改善しなかった 10 例には、早期手術が行なわれている。このように、外科臨床で取扱う急性胆管炎では胆嚢結石および悪性腫瘍などの器質的病変が化学療法の効果を大きく左右するため、これに対する化学療法は、炎症を抑えて外科手術にもっていく手段であると考えられる。

ついで、急性胆管炎 89 例に対する化学療法の効果をみると、AC 53 例のうち 36 例が化学療法によってよく軽快した。これら症例では疼痛や発熱などの臨床症状が消退したのち、さらに 2~3 日間化学療法が行なわれ、その後 28 例には基礎疾患に対して根治術が施されている。しかし、化学療法中止のあと、再び発熱、白血球数

の増加などをみた症例では、手術まで抗生剤を持続投与されたものもあった。他方、化学療法の効果が認められなかった17例のうち13例にはPTCDあるいは早期手術などが併用されている。しかし、胆道系悪性腫瘍例で、減黄処置中に発症した4例では臨床効果がみられず、やがて肝・腎不全を併発、いずれも死亡した。もともと、悪性腫瘍による胆管閉塞時の胆管胆汁有菌率は、良性疾患例のそれよりも低く、ひいては、悪性腫瘍の急性胆管炎合併率は、胆管結石などのそれよりも低くなっている。しかし、減黄処置中の急性胆管炎併発率は悪性腫瘍のほうが良性疾患よりも高くなっている。これは、減黄処置中の胆汁有菌率が極めて高くなるうえに、癌の浸潤による肝内胆管分枝の断裂などが原因となり、胆汁排出の障害される機会が多いためと考えられる。

ところで、ASC 13例およびAOSC 14例にはいずれも救急手術やPTCDが同時に行なわれているので、化学療法の効果を判定することは困難である。しかし、ASCおよびAOSCのそれぞれ9例は、急性胆管炎に対する化学療法を来院前すでにうけていたにもかかわらず、重篤な病態に進展していたものである。

以上のとおり、胆道感染症では起炎菌の検索を頻回に行なえないだけでなく、胆道系の基礎疾患を伴った症例ではその有菌率がかなり高いため、胆汁中細菌の陰性化をもって化学療法中止の指標とすることができない。したがって現況では、種々の臨床検査結果とともに、患者の全身状態の改善が化学療法中止の最大の目標であると考えられる。

討 論

1. 気道感染症について

慢性気道感染症において、喀痰中のインフルエンザ菌を陰性化しても、再出現することが多いことにかんじて、斉藤博士から除菌判定の過誤と再感染の双方が考えられ、治療効果判定が困難であること、また、繰返しインフルエンザ菌が証明されても常にABPC耐性菌を証明し得ないとの発言があり、一方、久保博士から長期間インフルエンザ菌が消失しない場合、感受性に変動のみられる場合のあることから、再燃か再感染かの判断が難しいことが示された。松本慶蔵教授（長崎大、熱研）から、インフルエンザ菌の消失、出現の反覆にかんじて、L型菌による培養陰性化を唱える人がいるがその証拠が存在しないこと、宿主側因子により再感染が起りやすいこと、ことに上気道での完全除菌の困難性がインフルエンザ菌の除菌困難の原因と考えられること、インフルエンザ菌も治療中ABPCに対する耐性は少しずつ上昇するが、放置すれば再び低下するとの発言を得た。

宿主側悪条件により除菌不能の場合、あるいは、除菌

し得た場合の再燃予防を目的とした化学療法継続の可否にかんじて、斉藤博士からABPC 0.5gまたはAMPC 0.25mg、朝1回投与でインフルエンザ菌の消失をみる場合もあるが、初期治療の不充分な例が多く、少量継続投与意義の判定が困難な場合が多いとの報告があり、松本慶蔵教授からは、TC少量投与は不成功に終り、少量投与で菌交代を惹起するから、短期間徹底的な治療を行ない、いったん中止後、再燃時に再び化学療法を実施するほうが良いのではないかとの意見が出された。

2. 尿路感染症について

泌尿器科よりむしろ内科を受診する機会の多い急性腎盂腎炎に対する化学療法の打切り指標として、大久保潔教授（関西医大）から、発熱を最重要視し、解熱、尿中白血球の消失後数日で治療を中止すればよいとの意見が出された。

慢性複雑性UTIの化学療法打切りについて、河田博士から個々の疾患の種類、基礎疾患の種類と程度により大いに異なることが強調され、再発抑制の期間は3~4週間にとどめるべきで、それ以上続けると副作用、菌交代が招来されることが多いと付加発言された。

3~4週間で膿尿、細菌尿の消失しない場合は如何に対処すべきかとの司会者の設問に対して、再発抑制の可能性は基礎疾患を除去し得る場合に限られ、無菌にした状態で基礎疾患除去の手術を行なうべきであり、基礎疾患除去不能の場合は、発熱の有無を指標にして化学療法の実施、中止を行なえばよい。また耐性菌による再感染が多いので、少量投与による再発抑制はUTIにおいても必ずしも良い方法とは思われないとの意見が河田博士から出された。これに対して西浦常雄教授（岐阜大）から、複雑なUTIのなかにもいろいろな程度の症例が混在するので、きわめて複雑な症例を除けば、菌のMICに尿中薬剤濃度を加味して考えた場合、MIC 100~400 µg/ml程度の場合には比較的少量投与でコントロールしたほうが良い場合があるとの意見が出された。

細菌性赤痢に対しては一般的に5日間で化学療法を中止し、その後の再排菌の有無が観察されているが、化学療法の期間をもう少し延長すれば、再排菌症例数が減少するのではなからうか。三田博士のまとめられた急性単純性UTIの中にも、再発例がかなり存在するが、現在UTI薬効判定基準が決められている急性単純性UTIに対して3日間、複雑性UTIに対して5日間の投薬では治療中止後再燃を来し、再度の化学療法を必要とし、結果的に全治療期間がかかって延長する可能性もあると考えられるが、このUTI薬効判定基準で決められている化学療法の期間についてどう考えるか、との司会者の設

間に対して、河田博士から、急性3日、慢性5日というのは、そこで治療を打切って良いのではなく、薬効判定に都合の良い期間であり、薬効判定後さらに投薬を何日間か継続して、再発しないようにすれば良いとの意見が出された。このことにかんして、二重盲検法で薬効比較試験が行なわれている場合には、効果判定後、同一薬剤による治療の継続が困難な場合があり、この点感染症に対する二重盲検法による比較試験のdemeritの1つと考えたい。

3. 胆道感染症について

柴田清人教授（名市大）から、胆道感染症においては化学療法をいつ打切るかということより、胆道内圧の低下をはかること、嫌気性菌の関与を考えることが大切であると強調された。

4. おわりに

化学療法を適正に行なうことの一部として、化学療法をいつ打切るべきかという問題に対して、対象とした気道、尿路、胆道の各感染症すべてについて明確な結論を出し得なかった。とくに慢性の再燃増悪を反覆する感染症に対して、何を指標にして化学療法を打切れれば良いか、あるいは、打切らずに化学療法を継続したほうが良いのかについて、今日まであまり深く考慮を払わず、無雑作に抗菌剤の投与が行なわれている症例の多かったことが、明確な解答の得られなかった1因ではないかと考えられる。化学療法を実施する場合に、そのような点にも充分に考慮しなければならないことを、改めて我々に喚起したことに本シンポジウムの大きな意義があるものと考えられ、このシンポジウムを企画された副島会長に深く敬意を表するとともに、各演者の御努力に厚く感謝する。

シンポジウム 2

造血器腫瘍における化学療法の問題点

（司会） 木村 郁郎
岡山大学第2内科

司会のことば

造血器腫瘍の化学療法については過去に幾多の変遷はあるにしても、より高い感受性の薬剤の出現もあって、現今では癌の場合をはるかに凌駕している。造血器腫瘍の中では白血病、とくに急性白血病が先づ腫瘍細胞の観察の容易さもあって既に昭和20～30年代に化学療法の対象となり、有効症例が経験されており、悪性リンパ腫についてはやや遅れて昭和40年前後から新たな薬剤の出現により取扱い易い疾患に変わっており、現在ではこれ

ら疾患は多剤併用化学療法によって優れた効果が示されるようになった。多発性骨髄腫については今一步という所が現状である。そしてこれら造血器腫瘍の治療方法についての思考も次第に軌道に乗り、現在では寛解への導入と導入された寛解の維持にわけて考えるようになっていく。すなわち先づ寛解導入療法によって腫瘍細胞を出来るだけ減少させた状態をつくり然る後に寛解維持療法を行なって再発をなるべく防止する方法が最も合理的であると考えられている。化学療法は主としてこの第1段である寛解導入療法に使用されるが、また寛解強化療法として維持的に第2段でも使用される。

今回は化学療法の問題点について討議を行なうが、白血病では寛解に到達するために腫瘍細胞の減少状態とかその過程の状況について討議し、本邦の現状についても併せて討議を行なう。悪性リンパ腫についてはその分類と効果の状態および難治例再発例について検討し、また外科的な観点からも討議を行なう。多発性骨髄腫については治療の現況と最近の多剤併用療法について討議を行なう。また以上のような強力な寛解導入療法を行なう際に骨髄抑制による感染が絶えず問題となるので、先づ白血球の強力な導入療法の際の感染の状況および対策を討議し、その際の肺病変の問題とか白血球、ことに顆粒球輸血による治療効果について抗菌化学療法効果とともに討議を行なう。以上、造血器腫瘍の化学療法の問題点の提起とかその対策について、その全貌を浮彫りにしたい。

i 化学療法と白血病細胞の減少

正岡 徹
大阪府立成人病センター

急性白血病の寛解導入療法中の血中および骨髄中の白血病細胞および好中球の減少動態を既に報告した方法で、コンピューターにより解析した成績につき報告する^{1,2,3)}。

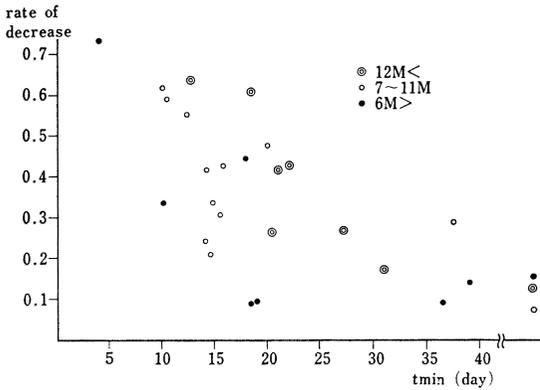
白血病細胞の減少と生存期間

減少停止時の全血中白血病細胞の数と生存期間はよく相関した。例えば 10^8 以上の例での平均生存期間は5.5カ月で 10^6 以下になると、その平均生存期間は27カ月となっている。また白血病細胞の最大減少速度、減少期間と生存期間との関係を見ると図1のとおり、減少速度が大で減少期間が長いものでは生存期間が長く、逆に減少速度が小で減少期間が短かいものでは生存期間の短い傾向がみられる。

抗白血病剤の作用様式

測定した血中白血病細胞の減少のパラメーターを各薬剤別に表示すると表1に示すとおりである。例えばダウノ

図 1 Rate of decrease, tmin and survival



白血病細胞の減少速度，減少期間と生存期間

rate of decrease は $-\log/\text{day}$, tmin は治療開始から白血病細胞減少停止までの日数，二重丸は，1年以上，白丸は7~11カ月，黒丸は6カ月以下の生存期間を示す。減少速度 0.15 以下では，生存期間の短いものが多い。減少速度が 0.15 以上のものでは減少期間の長いもので生存期間の長いものが多い。

表 1 Drugs and decrease of leukemic cells in blood

decrease drugs	log decr.	t 1	tmin	m. r. d. (log/day)	rate of decelerat.
DM (11)	2.64	3.4	11.3	-0.5979	0.1045
CC (13)	1.75	3.4	17.0	-0.2634	0.0276
CA (6)	1.60	4.0	14.6	-0.2397	0.0403
NCS (18)	1.50	2.9	10.9	-0.3914	0.0769
DAMP (5)	2.72	3.4	15.7	-0.4696	0.0594
ASP10 ⁴ u (4)	1.71	1.7	8.8	-0.4964	0.1027
ASP100u (1)	0.45	1	5.9	-0.2016	0.0415
10 ⁴ u	0.53	1	4.1	-0.3822	0.1236

マイシン (DM) では減少速度が大きい，減少速度の低下率も大きく，比較的早い時期に減少が停止しているが，サイクロシジン (CC) 等は減少速度は小さいが減少は比較的長く持続する等の各薬剤の作用の特徴がかなり明らかとなっている。

白血病細胞の骨髄中と血中の減少動態を比較すると表 2 に示すとおりである。例えばサイクロシジンでは白血病細胞は骨髄中において血中より早く最大減少に達し，その減少は骨髄でより速やかで，またより早期に減少が停止している。これらの成績はサイクロシジンが主として骨髄の白血病細胞に作用していることを示している。また逆にネオカルチノスタチン (NCS) 等は血中の白血病細胞に主として作用していることが明らかである。

好中球と白血病細胞の減少動態を比べると，最大減少

表 2 Drugs and decrease of leukemic cells in the bone marrow

decrease drugs	maximum rate of decrease			t 1		duration of decrease	
	blood	marrow	b/m	b	m	b	m
DAMP	-0.0848	-0.2942	0.38	6	6	18.6	19.1
838	-0.0745	-0.1095	0.68	10	8	59.9	55.3
CC	-0.2898	-0.4345	0.71	3.2	2.3	16.7	11.5
CA	-0.2403	-0.2743	0.88	3.0	1.0	17.8	12.9
DM	-0.4511	-0.3568	1.26	5.0	5.0	17.0	19.1
NCS	-0.3733	-0.1327	2.81	3.0	7.5	14.5	16.6

速度，対数減少幅とも，白血病細胞のほうが大きい。すなわち多くの抗白血病剤は好中球よりも白血病細胞のほうにより強く作用することが判る。

寛解導入の機序

寛解導入の機序を考えると，できるだけ白血病細胞を低値に正常細胞を高値に保つように，両細胞の数の差を拡大することが必要である。先述のように減少時には白血病細胞は好中球より速やかに減少することが多いから，この時期には両者の数の差が拡大すると考えられる。また，治療中止後休業期には両細胞の増加が起るが，この際には正常細胞のほうが白血病細胞より速やかに増殖することが認められている。従って減少と増加の両時期に両細胞の数の差の拡大が期待できる。強力治療のある期間をおいてくり返すことが寛解導入に有効であるのはこのような機序によるものと思われる。

抗白血病剤の種類と治療態度

DM, CC, NCS のそれぞれ単独投与を行なった 43 例の中で非寛解例の寛解不到達の原因をみると，DM 5 例中 4 例が感染出血により非寛解となっているのに対し，NCS では 12 例中 11 例が白血病細胞の減少不足により非寛解となっている。

また，これらの症例の白血病細胞，好中球の最大減少速度，対数減少幅を寛解例，非寛解例と比較すると，表 3 のとおりであり，DM, NCS, CC ともに白血病細胞の減少は寛解例において非寛解例より大きい，好中球の減少は DM では寛解例のほうが小であるが，NCS, CC では寛解例のほうが好中球の減少が大であった。

これは DM では白血病細胞の減少が大きいいため好中球の減少が小さいものが寛解となったのに対し，CC, NCS では作用が弱いため，好中球の減少が高度となった症例において始め寛解到達に必要な程度の白血病細胞の減少が得られたと考えられる。従って DM のような薬剤では好中球の減少に対する補助療法等，副作用に対する配慮を重視するような治療態度が必要であり，逆に NCS 等では好中球を減らしても白血病細胞の減少を重視するよ

表3 Decrease of cells in remission and non-remission cases

decrease drugs	leukemic cells		neutrophil		
	log decrease	maximum rate of decrease	log decrease	maximum rate of decrease	
DM	R	2.88	0.6420	1.17	0.3001
	N R	2.34	0.5449	1.77	0.4458
C C	R	2.01	0.2241	1.05	0.2217
	N R	1.49	0.1878	0.70	0.1392
NCS	R	1.90	0.5291	1.08	0.2157
	N R	1.11	0.3192	0.65	0.2097

うな治療態度が適当と考える。

結語

以上、急性白血病の治療と白血病細胞の減少について我々の白血病細胞減少曲線の解析の成績を中心に述べた。この解析法は抗白血病剤の作用様式をしらべるのに便利なものと考えている。

参考文献

- 1) TORU, MASAOKA *et al.*: On the mode of decrease of leukemic cells during treatment of acute leukemia. *European Journal of Cancer* 12(2): 143~149, 1976
- 2) TORU, MASAOKA *et al.*: Mode of decrease of leukemic cells and leukocytes during neocarzinostatin treatment. *Cancer Treatment Reports* 61(1): 73~75, 1977
- 3) 正岡 徹: 急性白血病の治療と白血病細胞数の変動。臨床血液 17(7): 707~715, 1976

[特別発言]急性白血病寛解導入療法の現況

大野 竜三

名古屋大学第一内科

急性白血病の化学療法は患者生命の延長ひいてはその治癒を目標とし、第1に患者を完全寛解に導入させる寛解導入療法と、第2に得られた寛解をなるべく長期間維持させる寛解維持療法の2相からなる。急性白血病のうち、リンパ性白血病、ことに小児急性リンパ性白血病では、vincristine(VCR)+prednisone(Pred)により90%以上の完全寛解が得られ、現在研究の主力は寛解維持療法にある。Methotrexate, 6MPを中心とする維持療法に加え、頭蓋X線照射, methotrexate 髄液内注入による髄膜白血病の予防が奏効し、現在小児急性リンパ性白血病の5年生存率は50%をこえると報告されている。しかし、急性骨髄性白血病ではリンパ性白血病におけるような有効な寛解導入療法はなく、研究の主力は依然と

Table 1 Combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of adults at Nagoya University Hospital

Regimen	Year	No. of cases	Complete remission (Rate)
6 MP+Pred	1955-1962	75	16 (21.3%)
6 MP+CY+Pred	1963-1967	50	20 (40%)
DM+6 MP+Pred	1968-1969	41	20 (48.8%)
DM+araC+6 MP-R+Pred	1970-1972	37	23 (62.2%)

して寛解導入療法の開発にある。

急性白血病寛解導入療法においては、SKIPPERらの実験白血病における total cell kill の治療理念に基づき、白血病細胞をなるべく減少させることが最も重要であり、そのためには多種の抗白血病による大量併用療法が行なわれている。当教室における成人急性骨髄白血病に対する抗白血病剤単独の完全寛解率をみると、steroid 剤大量, daunomycin(DM), cytosine arabinoside(araC)で25%前後の完全寛解率が得られているが、cyclophosphamide(CY), 6MP, steroid 剤普通量, VCR等では10%台のそれしか得られない。これに対し、各種抗白血病剤の併用療法による完全寛解率をみると(Table 1), 6MP+Pred 2者併用連日経口投与により75例中21.3%の完全寛解が得られ、6MP+CY+Predの3者併用連日経口投与で50例中40%の寛解率がえられる。6MP+Predの連日経口投与にDMを4日間を1コースとして2週間間隔で静脈投与するDMP 3者併用療法では41例中48.8%と寛解率は上昇している。さらにDM+araC+6MP-riboside+Predを4日間を1コースとし、約2週間間隔で投与するDCMP 4者併用療法により37例中62.2%が完全寛解に到達し、単剤よりも2剤、2剤よりも3剤・4剤を併用する多剤併用療法においてより高い寛解率がえられる。

多剤併用によるより強力な治療は寛解率の向上と共に、確実な生存期間の延長をもたらしており、6MP+Pred群の生存期間中央値2²/₃月、6MP+CY+Pred 3者併用群4¹/₃月、DMP 3者併用療法群5¹/₃月、DCMP 4者併用療法群では10¹/₃月であり、寛解率の向上に併い着実な生存期間の延長をみている。

完全寛解例だけの生存期間をみると、6MP+Pred群8月、6MP+CY+Pred群7²/₃月、DMP群10²/₃月、DCMP群17月と、強力な併用療法の導入により確実な生存期間延長を認めている。

DCMP療法の60%台の完全寛解率は、欧米における成人急性骨髄性白血病の寛解率と同レベルにあり、現有の各種抗白血病剤の組み合わせによる併用療法では、だい

Table 2 Remission induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia in adults in Japan

Regimen	No. of cases	Complete remission (Rate)	Institute
DCMP	37	23 (62.2%)	Nagoya Univ. Hosp.
NDMP, NVMP	59	39 (66.1%)	Okayama Univ. Hosp.
COMP A	26	13 (50 %)	Tokyo Med. Dent. College Hosp.
DCVP	25	21 (84 %)	Nagasaki Univ. Atom. Med. Inst.
DCMP Two Steps	37	32 (86.5%)	Tohoku Univ. Hosp.
DCMP Two Steps	81	45 (55.6%)	Ministry Health & Welfare, Yamada Group

たいこの程度の寛解率と思われるが、小児急性リンパ性白血病での90%以上の寛解率にはとうてい及ばず、より高い寛解率のえられる導入療法の開発が全世界で試みられている。Table 2に示すとおり、最近長崎大原医研内科からDCMPの6MPをVCRにかえたDCVPにより、症例数はやや少ないながら84%の高い寛解率が報告され、また東北大学塚らによるDCMP 2段階法では37例中86.5%と急性骨髄性白血病としては、ひじょうに高い寛解率が報告され注目されている。DCMP 2段階法はoriginalなDCMPにくらべ薬剤のちがいはないが、DMを始めとし薬剤投与量が少いことと、araCが5~14日と長期にわたり投与され、この投与期間が末梢白血球数、骨髄細胞数の減少速度に応じて加減されるのが特徴的であり、白血球1,200/cmm以下、骨髄細胞数2万/cmm以下のtarget pointに達すると、3~7日の休薬期間をおいてのち、比較的少量のaraC+6MPによるsecond stepを3~7日間投与するものである。厚生省「白血病とその類似疾患の総合的治療体系の確立に関する研究」班(班長 山田一正)によって、全国共通プロトコルにてこのDCMP 2段階法の追試が行なわれたが、14施設81例の成人急性骨髄性白血病中55.6%の完全寛解がえられ、多数施設の共同研究の成績としてはかなり高い寛解率であり、これは優れた寛解導入療法の1つであることが確認された。

以上、成人骨髄性白血病の寛解導入療法においては、多剤併用療法がすぐれていること、またDM, araC等の強力な抗白血病剤を、白血病細胞のcell kineticsを考慮にいれた投与方法を行なうことにより、かなり高い寛解率がえられるようになって来ている。しかし、それでも、小児急性リンパ性白血病の90%台の寛解率には及ばず、新しい抗白血病剤の開発が切望されるが、一方えられた寛解期間をより長期間持続させる寛解維持療法の面においても、化学療法に加えて免疫療法が試みられており、成人急性骨髄性白血病も、いずれ小児急性リンパ性白血病の治療成績に近づくであろうと期待される。

[特別発言]寛解導入時の体液性顆粒球産生調節因子の動態

松元 實
鹿児島大学腫瘍研

顆粒球系細胞の増殖や分化に関する研究は、研究技術の開発に伴って、近年ますます盛んになりつつある。その研究は、造血幹細胞の立場から、あるいは体液性顆粒球産生調節因子の立場から、さらにはまた造血の「場」(Hemopoietic Inductive Microenvironment)といった種々の立場から検討が加えられている。

白血病についても、白血病細胞の異常な増殖を、顆粒球産生調節機構の乱れとして捕えようとする試みがある。実験白血病やヒト白血病で、一部の白血病細胞が、*in vitro*でかなりの程度に分化しうる能力を持つという証明は、本症をregulationの立場から追究することの重要性を示唆するものかも知れない。

演者は、このような立場から白血病の病態を捕えようとするにあたって、研究の焦点を体液性顆粒球産生調節因子(Colony Stimulating Factor; CSF およびそのInhibitor; CIF)に絞り検討を加えている。

図1 完全寛解例の経過中にみられた尿CSF活性の変動
* CSF活性中、影の部分は正常範囲を示す。

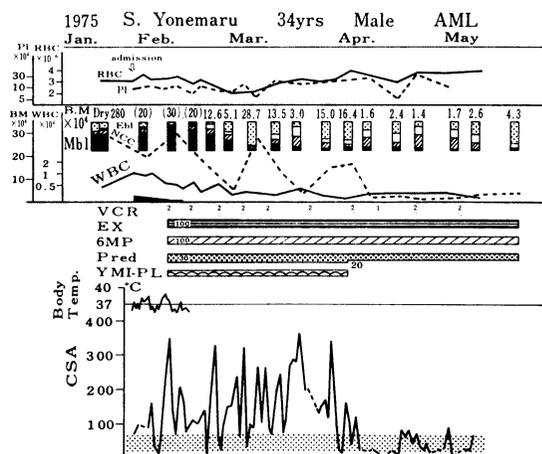


図2 非寛解例の経過中にみられた尿 CSF 活性の変動
* CSF 活性中、影の部分は正常範囲を示す。

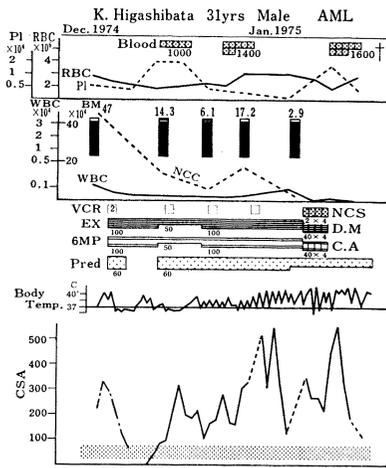
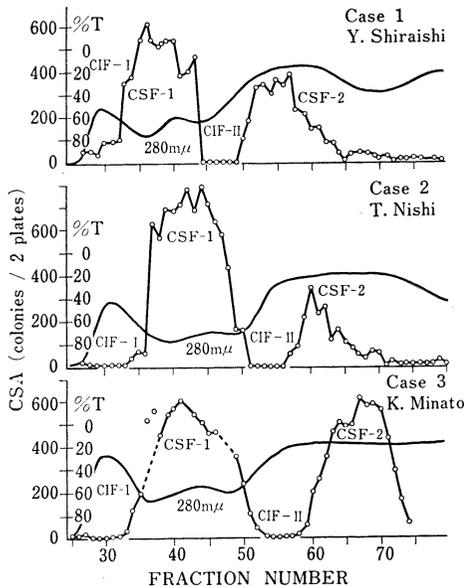


図3 GEL-Chromatographic pattern of urine concentrate on Sephadex G-200 and the pattern of colony-stimulating activity in leukemic patient



これまで約 50 例の急性白血病を対象に、血清および尿中にみられる CSF 活性を測定してきた。急性白血病では、健常者と異なり、その経過中に CSF 活性の著しい上昇をみる事が多い。この異常な上昇は、骨髄の低形成、感染、化学療法、輸血といった顆粒球産生に直接つながるような臨床的因子と深い関係があるようである。CSF 活性は、毎日に目紛しい変動を示すが、寛解例では、その変動を反映して正常な顆粒球産生が認められ、寛解に入ると活性は正常に復する(図1)が、非寛解例では、CSF 活性の細かな変動も少なく、高い活性が

長く維持されている(図2)。

一方、急性白血病患者の尿中には、健常者には認め難い強い C1F 活性の存在することが観察された(図3)。

CSF および C1F の両因子が、白血病の病態にどう関与しているかは、今日これを充分説明しえないが、寛解導入時の両因子の測定は、宿主の正常な造血能を知る上で、かなりの情報を提供してくれるように思われた。

ii 悪性リンパ腫の寛解導入療法と問題点

小川 一誠

癌研附属病院化学療法科 兼
癌化学療法センター臨床部

緒言

悪性リンパ腫はホジキン病と non Hodgkin Lymphoma に 2 大別される。治療方法は詳細な検査により Stage (病期) が決定され、その上に立って組織型を考えながら治療計画が樹立されている。Stage の分類には ANN ARBOR のホジキン病に対するものが両疾患に用いられている。本稿ではホジキン病と本邦に最も多い non Hodgkin Lymphoma である細網肉腫を取り上げ、寛解導入療法を施行する上の問題点、予後に関連する因子につき考察する。

(1) 組織学的分類

ホジキン病では組織型が治療計画と予後に重大な関連をもっている。すなわち Lymphocyte Predominance (LP) の 7 例の平均生存期間は 65 カ月以上であり、Nodular Sclerosis (NS) の 6 例は 16 カ月、Mixed cellularity (MC) の 20 例は 35 カ月、Lymphocyte Depletion (LD) は 7 カ月であった。化学療法に対する効果は LP 2 例はいずれも Complete Remission (CR) となり、NS 1 例は CR、MC 11 例では CR 7 例 (64%)、Partial Remission (PR) 2 例であり、LD 6 例では CR 2 例 (33%)、PR 3 例であった。

細網肉腫に関しては現在組織型の分類が再編成されつつある時期であるが、本邦で従来用いられて来た赤崎の分類で検討してみると、放射線治療に良く反応し再発が少ないのは分化型であり、未分化型は効果が少ない傾向を示し、化学療法に対しては分化型、未分化型ともに良く反応したが、多型細胞型だけは治療に対して抵抗した。

(2) 臨床病期

ホジキン病の Stage I : 7 例の平均生存期間は 54.2 カ月、4 例が 14~58 カ月再発なく生存中であり、Stage II : 11 例の平均生存期間は 38.8 カ月、7 例が 2~96 カ月生存中であり、Stage III : 6 例の平均生存期間は 17.2 カ月で 5 例が 3~28 カ月生存中であるのに対して、

Stage IV : 9例の平均生存期間は 15.7 カ月で1例だけが 12 カ月生存中である。

細網肉腫は Stage I : 31例の平均生存期間 35.2 カ月で 15 例が 1~5 年生存中であり, Stage II : 41例は平均生存期間 22.1 カ月で 6例が 1~5 年生存中であり, Stage III : 20例は平均生存期間 16.2カ月で 2年が 1~5 年生存中であるが, Stage IV : 24例は平均生存期間が 4.3 カ月で全例が 2年以内に死亡した。

(3) 免疫学的状態

(イ) リンパ球の絶対数

ホジキン病の Stage I, II, および Stage III, IV で末梢血中のリンパ球絶対数 1,000 以上と 1,000 以下の群と比較すると両群に於いてともに 1,000 以上の症例に生存期間が有意に長い傾向を認めた。

細網肉腫ではリンパ球絶対数と病期, 生存期間に関しに有意の差は認められなかった。

(ロ) PPD 反応

細網肉腫 33例で検討した PPD 反応の陽性率は Stage I : 50%, Stage II : 67%, Stage III : 40%, Stage IV : 18% と病期の進展した Stage IV で陽性率が減少した。また各病期ともに陽性例では生存している症例が多く認められた。

(ハ) 末梢血中の T・B 細胞

悪性リンパ腫 47例の治療前の T・B 細胞の比率を検討すると, T細胞は Stage I : 11~90% (中央値 75%), Stage II : 26~75% (中央値 63%), Stage III : 26~72% (中央値 54%), Stage IV : 4~86% (中央値 46%) であり病期の進展と共にその比率が減少する傾向を示し, B細胞は Stage I : 8~90% (中央値 30%), Stage II : 7~45% (中央値 17%), Stage III : 8~60% (中央値 30.5%), Stage IV : 10~87% (中央値 32.5%) と有意の変動を示さなかった。

(4) 治療

ホジキン病の Stage I は Mantle または逆 Y による放射線療法, Stage II は放射線単独もしくは VEMP 療法 (VCR, 6 MP, Endoxan, Prednisolone) 同時併用, Stage III, IV は BONP 療法 (Bleomycin, VCR, Natulan, Prednisolone) または VEMP 療法を施行した。Stage I は 6例全例に CR, Stage II は放射線単独 4例中 3例に CR, 1例に PR, VEMP 療法併用群は 5例全例に CR, Stage III は VEMP 療法 4例中 2例に CR, 1例に PR, BONP 療法 6例では 5例に CR, 1例に PR, Stage IV では VEMP 療法 5例中 2例に CR, 1例に PR, BONP 療法 5例中 3例に CR, 2例に PR が得られた。

細網肉腫の Stage I はホジキン病と同様に放射線治療, Stage II は放射線単独が従来行なわれ, 現在では必

ず VEMP 療法を同時併用, Stage III, IV は BONP 療法を行なった。

Stage I 19例では CR 17例, うち 12例が 3~93 カ月生存中であるが 2例は無効であった。Stage II 11例の放射線単独では CR 4例, PR 2例, NR 5例であり, CR の 1例だけが生存中である。Stage II の VEMP 併用群 8例では全例に CR が得られ, 6例が 5~48 カ月生存中である。Stage III, IV の BONP 療法の成績は初回治療 30例中 CR 20例 (67%), PR 3例, NR 7例であり, CR 例の平均生存期間は 27.2 カ月以上, PR は 14.8 カ月, NR は 2.2 カ月であり, 再回治療 21例では CR 8例 (38%), 平均生存期間 12 カ月, PR 3例 (14%) 平均生存期間 9.5 カ月, NR 10例 平均生存期間 3.4 カ月であった。BONP 療法による副作用は発熱 54%, 口内炎 22%, 嘔吐 24%, 知覚異常 22%, 脱毛 17% 等であり, 間質性肺炎が 5例 (12%) に認められた。血液学的副作用は白血球 2,000 以下 6例 (15%), 血小板 3万以下 2例 (5%) であった。

(5) 考察およびまとめ

ホジキン病の組織型は予後と良く関連し, とくに LD 例は治療に抵抗して生存期間が短い結果であった。ANN ARBOR の病期分類による治療方法の決定は現在のところ最も妥当な方法と考えられるが, Stage I の放射線治療の成績と比較して Stage II での放射線治療単独の症例の生存期間が短かったことは, 臨床的に Stage を決定することの限界をも示唆し, 化学療法を同時または Ajuvant therapy として施行することの必要性を示した。Stage III, IV に対しての化学療法は VEMP および BONP を用いたが CR は VEMP 9例中 4例 (44%), BONP 11例中 8例 (73%) であった。この成績を欧米に於ける併用療法と比較してみると, MOPP 療法 : CR 81%, MVPP 療法 : CR 58%, CVPP 療法 : CR 55%, ABVD 療法 : CR 75% であり, 予後から考えれば CR をどうして得るかが最も重要な因子であり, このためには, さらに強力な併用療法が開発されることが望まれる。

細網肉腫に関しては現在組織型が再検討されている段階であり再統一がなされると考えられる。ANN ARBOR の臨床病期は現段階で最も良いと思われるが, 一般的にホジキン病に比し決定した病期から進展している例が多いと推定される。Waldyer ring 原発の Stage I では放射線治療だけで再発もなく長期生存する症例が多いが, 化学療法を Ajuvant therapy として施行することが生存期間の延長をより確実にすると思われる。Stage II に関しては放射線単独では不十分な治療であり, 化学療法を併用すべきである。Stage III, IV は化学療法の対象で

あるが、BONP 療法の初回例に対する 67% の CR の率は決して満足すべきものではない。他の研究者による併用療法では、CVP 療法：CR 50%，ABP 療法：CR 44%，MOPP 療法：CR 44%，VEMP 療法：CR 44%，BVCP 療法：48% とほぼ同様な成績である。またホヂキン病と比較して明らかに劣る成績といえる。これは疾患自体の性質に根ざすものと考えられるが、CR を得ない限り生存期間の延長が考えられない事実から、ホヂキン病よりもっと切実に強力な化学療法の開発が望まれよう。

種々の免疫療法が悪性リンパ腫に導入されている現状であるが、現時点で最も重要なことは免疫療法を行なうことでなく、患者の治療前の免疫状態を確実に把握することと思われる。そのような資料の中から免疫療法の適応の原則、さらには予後を占う因子が見出されて来ると考えるからである。さらに治療した症例を追跡する上で重要なことは、再発時の組織型の再検討と Stage の再評価であり、また常に重複癌の可能性を考えなくてはならない。

悪性リンパ腫の治療計画は従来急性白血病の治療理念に準じて立てられて来たが、病態は異なると考えられ、将来は放射線治療と化学療法を駆使して悪性リンパ腫独自の治療体系が確立されるべきと考えられる。

本研究費用の一部は厚生省がん助成全小山班によって行なわれたことを感謝します。

(特別発言)

悪性リンパ腫における寛解導入失敗例あるいは再発例の対策

一多剤併用療法への adriamycin 導入の意義—

大 巽 泰 亮
岡山大学第 2 内科

有力な抗腫瘍剤の開発とそれを基盤にした効果的な多剤併用療法によって、進展期悪性リンパ腫の初回導入療法は比較的容易になって来たが、完全寛解への導入失敗例あるいは再発例への対策に苦慮することは少なくない。われわれは従来の薬剤と交叉耐性が少なく、しかも単独療法で悪性リンパ腫に active な薬剤である adriamycin に注目し、本剤に vincristine, prednisolone, および cyclophosphamide の誘導体のひとつで、それに比べて骨髄抑制が軽微とされている ifosfamide を加えた多剤併用療法を計画し、こういう導入失敗例あるいは再発例に対する意義を検討した。

対象は Hodgkin 病 3 例、細網肉腫 22 例、リンパ肉

表 1 Treatment schedule of combination chemotherapy with adriamycin, vincristine, ifosfamide and prednisolone (AVIP therapy)

Agent	Dose (mg/kg)	Schedule
Regimen I: Adriamycin	0.5	Day 1
Vincristine	0.03	Day 1 Repeated
Ifosfamide	25	Day 1 weekly
Prednisolone	1	Day 1-7
Regimen II: Adriamycin	1.2	Day 1 Repeated
Vincristine	0.03	Day 1 every 3
Ifosfamide	50	Day 1 weeks
Prednisolone	1	Day 1-7

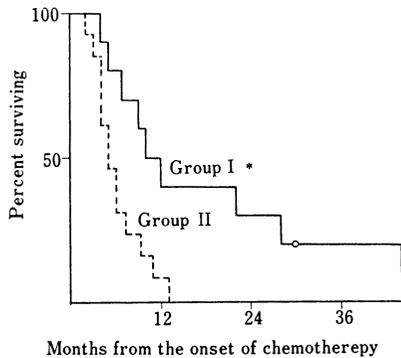
表 2 Effect of AVIP therapy on previously treated malignant lymphoma patients

Histologic type	No. of cases	CR	PR	Response rate (%)
Hodgkin's disease	3	1	1	67 (33)*
Reticulum cell sarcoma	22	10	5	68 (45)
Lymphosarcoma	6	3	1	67 (50)
Total	31	14	7	68 (45)

* Numbers in parentheses represent complete remission rates.

腫 6 例の計 31 例 (男 27 例, 女 4 例) で、年齢は 22 才から 70 才、中央値は 44 才である。再発例 14 例、導入失敗例 17 例が含まれており、これらの症例には前治療として 1 回から 4 回、平均して 2 回の導入化学療法が行なわれている。治療は表 1 に示す 2 つのスケジュールで行なわれたが、本療法の近接効果をみると表 2 のとおり、Hodgkin 病 3 例中 1 例、細網肉腫 22 例中 10 例、リンパ肉腫 6 例中 3 例が完全寛解を得ている。すなわち全症例 31 例中 14 例 (45%) が本療法によって新たに完全寛解に導入されており、とくに他の多剤併用療法に不応の Non-Hodgkin's lymphoma に対する効果が注目された。次に本療法による完全寛解例 14 例の寛解期間をみると、Hodgkin 病の 1 例は 27 カ月以上、non-Hodgkin's lymphoma の 13 例では最短 2.5 カ月から最長 28 カ月以上、中央値 4 カ月であり、初回治療例の成績に比べると必ずしも満足すべき成績とはいえない。しかし、Hodgkin 病の 1 例、細網肉腫の 2 例は 2 年以上の寛解を継続中であり、これらの今後の経過に注目したい。図 1 は従来の多剤併用療法に不応であった III, IV 期細網肉腫症例の生存期間を historical に比較したものである。Group I は再導入療法として adriamycin を含む本療法が加えられた症例の生存期間を示すが、これらの半数はこの治療法によって新たな完全寛解を得ることが可能であり、本療法が行なわれなかった Group II に比べ明ら

図 1 Historical comparison of survival for reticulum cell sarcoma patients refractory to initial chemotherapy: Patients treated with AVIP therapy as re-inducer (Group I) * vs. patients treated with current chemotherapy as re-inducer (Group II) *



* Five of 10 patients newly achieved complete remission with AVIP therapy

かに延命している。両群の年齢、病期など背景因子の分布は homogeneous であり、生存期間を指標にした検討においても本療法の有用性が示されつつある。

本療法の副作用として、白血球減少が約半数の症例に出現したが、血小板減少は稀であった。急性毒性として上部消化器症状が比較的高頻度に、脱毛は大部分の症例にみられたが、adriamycin による心毒性、mucositis などは著しく軽微であった。

以上述べたとおり adriamycin, vincristine, ifosfamide および prednisolone 併用 (AVIP) 療法は、従来の多剤併用療法に不応の症例あるいは再発例には有用な治療法のひとつと考えられる。

(本研究の一部は厚生省がん助成金の援助によって行なわれたものである)。

(特別発言)悪性リンパ腫の寛解導入療法と問題点

外科的寛解導入療法としての
Reduction Surgery

江崎柳節
名古屋市立大学第一外科

従来悪性腫瘍の手術は curative resection を目指して努力されて来たが、近年 2, 3 の surgical oncologist によって進行悪性腫瘍で化学療法や放射線療法が限界に達した症例に対して、これらの治療法を補助する手段として腫瘍の volume を手段的に減らしてやろうという、強いて言えば adjuvant surgery ともいうべき考えが検討されている。すなわち外科領域でとれるだけとつ

first choice とした group では46%の腫瘍縮小率であった。

2年生存率は Reduction Surgery が可能であった症例では Hodgkin 43%, non-Hodgkin 70% であり、化学療法単独群では未だ2年生存率は得られていない。

以上、外科領域からみた悪性リンパ腫の治療について述べた。

iii 骨髄腫の化学療法

瀬崎 達雄
国立岡山病院

近年多発性骨髄腫の急激な増加に拘らず、その他の悪性腫瘍に比べわが国においてはその化学療法についての系統的報告が少ないが、最近本症についても多剤併用療法の成績が発表されているので、我々はまず従来単独投与で確実な効果が認められている薬剤の単独および併用療法の治療効果について比較検討したので報告する。

骨髄腫の化学療法における治療効果の判定は表1に示すが、疼痛、運動障害の治療効果の判定は常に仰臥位で疼痛のため体位変換不能の状態から日常生活に全く支障なく活動可能までを8段階に分類し、2段階以上改善を有効、3段階以上改善を著効とした。病期分類は DURIE & SALMON らの Staging System を使用し、血色素量、血清 Ca 量、骨X線所見、M蛋白量により3期に分類した。

まず、Melphalan (MPH) 単独および Melphalan (MPH) と Prednisolone (PDM) 併用療法について：MPH の使用法は少量持続の場合は2~4mg 毎日、大量間歇では1日 10~12mg 4日間投与を2~4週毎にくりかえし、PDM は少量持続または1日 30~60mg 4日間を MPH と一緒に間歇投与を行ない、効果は3~4ヵ月後に判定した。適応症例は大量間歇の場合は腫瘤形成型であり、骨髄、肝、腎機能の障害が軽度で未治療例であることが望ましく、これらの障害が高度な場合は少量

表1 骨髄腫の化学療法における治療効果の判定

- 1) 形質細胞の腫瘍の2つの直径が50%以上縮小した場合を著効、25~50%縮小した場合を有効とする。
- 2) 骨融解像、打ちぬき像の治療、recalcification を確認出来た場合
- 3) 血清中M蛋白、尿中の Bence Jones 蛋白が治療前に比較して50%以上減少を著効、25~50%の減少を有効とする。

その他、骨髄形質細胞の減少(治療前50%以上であり治療後に10%以下に減少)、疼痛、運動障害の軽減消失を参考とする。

持続投与を行なった。対象症例は MPH 単独 12, MPH と PDN 併用 11 の合計 23 例であり、初回治療は 18 例、骨髄像で形質細胞が 50% 以上は 6 例、M蛋白の K : S 比は 12 : 11, 病期分類は I 期 6, II 期 7, III 期 10 例であり両群の比較では MPH と PDN 併用群では I, II 期が少く III 期がやや多い他には有意差はなかった。治療効果については有効と著効の合計である有効率は、M蛋白で最も高く 81.8% で著効例が多く、腫瘍、骨髄形質細胞 60%, 疼痛、運動障害では 60.6% で有効例が多く、骨破壊は 13.6% と最も低値を示した。MPH 単独と MPH と PDN 併用群の比較では有意差は認められず、両群のうち他覚所見の1つ以上と自覚症状の改善した著効例は 47.8%, 他覚所見の1つ以上改善した有効例は 30.4%, 合計 78.3% に効果が認められた。

次に Ifosfamide (IFM) 単独療法について：Cyclophosphamide の構造異性体である IFM は臨床的に各種悪性腫瘍に試みられつつあるが、投与方法は1日1.0~2.0g 点滴静注3日間投与、4日休薬を1 cycle とし毎週2ヵ月間以上投与した。対象症例は10例、そのうち初回治療例は3例であり、治療効果は有効率では、腫瘍、骨髄形質細胞は4例中であるが、骨破壊は9例中2例、M蛋白は10例中4例、疼痛、運動障害は8例中5例、他覚所見の1つ以上と自覚症状の改善した著効例は3例、他覚所見の1つ以上改善した有効例は2例で、10例中5例に効果が認められた。IFM の有効性については、cyclophosphamide と比較検討中であるが、MPH 治療例に比較すると低下した。副作用としては、一過性の白血球減少が10例中1例、軽度の貧血が2例、その他、全身倦怠、食欲不振等があったが継続投与が可能であった。

MPH, IFM, PDN (MIP) 交替併用療法について：MPH, IFM の両者には臨床的にも交叉耐性がなく、また両者の相乗効果が期待され、さらに IFM は造血機能抑制が軽度であり MPH との併用投与が可能と考えられたのでこの両者と PDN の組合せによる交替併用療法を考案した。投与方法は図1のように既に述べた MPH と IFM

図1 Melphalan (M), Ifosfamide (I), Prednisolone (P) 交替併用療法

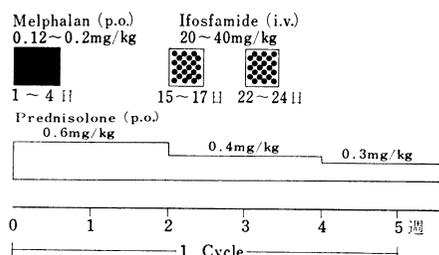


表 2 多発性骨髄腫における MIP 療法による治療効果

治療効果	症例数	有効	著効	有効率(%)
他覚的所見				
腫瘍, 骨髄形質細胞	9	4	4	88.9
骨破壊	22	3	3	27.3
M蛋白	23	7	14	91.3
自覚的所見				
疼痛, 運動障害	21	8	8	76.2

著効(自覚所見と他覚所見の1つ以上の改善) 60.9%

有効(他覚所見の1つ以上の改善) 30.4%

計 91.3%

の単独間歇投与法を組合せ、これを1 cycle として1週間の間隔をおいて繰り返した。対象症例は23例で、そのうち初回治療は21例、骨髄像で形質細胞50%以上は6例、M成分のK:S比は13:10、病期分類ではI期7、II期11、III期5例であり、MPH治療例に比較し病期分類ではII期が多く、III期が少なかった。その治療効果については表2のように有効率はM蛋白が最も高く91.3%、次に腫瘍、骨髄形質細胞88.9%、疼痛、運動障害は76.2%、骨破壊は27.3%であり、他覚所見の1つ以上と自覚症状の改善した著効例は60.9%、他覚症例の1つ以上改善した有効例は30.4%で合計91.3%に効果が認められた。この治療効果をMPH、IFM治療群に比較すると、すべての効果判定基準でMIP療法の有効率が高く、したがって著効例の頻度もMPHの47.8%に比べ60.9%と高く、病期分類についてもMIP療法ではIII期の5例の全例が著効例であり、そのすぐれた治療効果が認められた。また、MIP療法有効例ではこれらの効果が1~3 cycle と比較的短期間に認められた点であり、したがって疼痛、運動障害等の自覚症状が早期に消失または改善されたと考えられる。この併用療法の副作用としては、23例中白血球減少4例、栓球減少1例で造血機能抑制は軽度であったが、肺線維症が1例に剖検時に認められ、重症感染症は3例で肺感染症の2例では致死であった。

Procarbazine(PCZ), Vincristine(VCR), PDN(PVP)併用療法: PCZ 1日3~6 mg/kg, PDN 1日0.6 mg/kgを毎週3日間連日投与し、これに毎週1回VCR 0.02 mg/kgを併用するProtocolで、MIP療法耐性3、無効3例に試みたところ著効4、有効2例で全例に有効であった。

骨髄腫の化学療法における問題点としては、その治療効果のうち、腫瘍、骨髄形質細胞、M蛋白に対する効果はかなりみられるが、骨破壊の改善率は未だ低く、この向上を図ること、病態の多様性に適応した化学療法の選

択、寛解期間および生存期間の延長等が挙げられ、多剤併用療法のこれらの問題についての有効性については、本日、単独療法と比較して寛解導入における治療成績の向上が認められることを述べたが、その他の点についても今後検討する予定である。

本研究について御指導ならびに御援助を賜った木村郁郎教授に深く感謝致します。

iv 造血器腫瘍の化学療法と感染

堀内 篤

近畿大学第三内科

1. 緒言

造血器腫瘍の治療中に感染が起こりやすいことは衆知の事実である。とくに急性白血病では強力な治療を行なうため合併頻度が高く、その対策が問題になっている。ここでは主として急性白血病にみられる感染症の概略についてのべてみたい。

2. 感染症併発の要因

造血器腫瘍にみられる感染症併発のおもな要因は、腫瘍細胞の増殖および抗腫瘍剤投与による正常細胞の数と機能の低下あるいは免疫不全などが考えられる。

3. 感染症の種類

急性白血病に合併する感染症は、肺感染症が約50%でもっとも多く、全感染症の半分を占め、ついで敗血症、尿路感染症、皮膚感染症の順であり、今までの多くの施設からの報告もほぼ同様である。しかし最近では敗血症が増加する傾向にある。

4. 肺感染症の特徴

a. 頻度と併発時期

1973年私どもはわが国で比較的多くの白血病を扱っている5施設における肺感染合併の頻度を調査した¹⁾。その結果、対照となった378例中で210回、55.6%に何らかの肺感染の合併が認められた。

肺感染併発の時期は寛解導入期がもっとも多く、約63%であり、末期は22.8%で導入期の約1/3にすぎなかった。

b. 病原体

剖検肺および喀痰から検出された病原体は、*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli*などのグラム陰性桿菌がもっとも多く、真菌の感染はほとんど末期であり、真菌中では*Aspergillus*が約60%をしめていた。最近*Pneumocystis carinii*感染の報告が多くなった。サイトメガロウイルスなどのウイルス感染は、リンパ球系が障害されるリンパ性白血病あるいは悪性リンパ腫の剖検肺で認められる頻度が多くなっている。

c. 肺感染の臨床像

寛解導入期に肺感染を認めた例の90%以上は末梢好中球数が500以下であり、2ヶタあるいは1ヶタの例もみられた。たまたまこの時期に死亡した症例の肺組織像からX線像を類推すると次のようになる。すなわち、好中球が極度に減少しているため肺胞腔への浸潤はほとんどなく、間質に浸潤している好中球も少なく、漿液の滲出がおもであるため、X線像上では間質性肺炎様の淡い陰影になると思われた。経気道感染では血管影が増強し、滲出機転が強くなればスリガラス様となり、air bronchogramも認められた。この時期の組織像は炎症よりも肺水腫に近い像を示していた。血行感染では両肺野に広範に淡い小結節状ないし索状陰影が散布し、滲出機転は経気道感染より少なかった。このような所見の相違については、血行感染では全く無防備の肺野に細菌が散布されるため周囲の反応が乏しいのにくらべ、経気道感染ではつねに外界から刺激をうけている領域であるためにperibronchialあるいはperivascularの反応が起こりやすいためであろうと考えている。このような感染初期の淡い陰影は、治療によって滲出機転がとれ消褪するケースが多いが、そうでない場合は好中球の増加と一致して感染病巣が限局して濃厚陰影になった。もし好中球が増加しない場合は病巣部に出血および壊死が起こり、X線像上不整紋状影としてみられた。

5. 敗血症の頻度と病原体

敗血症併発の頻度は最近の5年間とそれ以前の5年間では著しく異なっており、以前は約8%、最近は約30%に認められている。肺感染と同様に寛解導入期に多く、しかも直接死因となりやすい。敗血症併発時に肺あるいは皮膚などに感染病巣を認める例は約1/3で、focusが明らかでない場合が多い。末期感染の場合、ほとんどの例が広域スペクトルの抗生剤を投与しているにもかかわらず敗血症を併発していた。

病原体は *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* などが多く、それぞれ20%前後であり、真菌によるものも3~5%認められている。

6. 白血病の経過と咽頭培養菌

好中球減少時に発熱したため抗生剤を投与した群と発熱がないために投与しなかった群の咽頭培養による検出菌を比較した。後者では咽頭常在菌が主であったが、前者では咽頭常在菌が減少して *Klebsiella*, *Acinetobacter* などのグラム陰性桿菌あるいは *Candida albicans* が増加していることが特徴であった。

7. 感染に影響を与える因子と対策

造血器腫瘍の感染に影響を与える血液学的な因子とその対策は次のようなものである。すなわち、腫瘍に対す

る治療法は持続投与よりは間歇投与が望ましく、休薬期間中に正常好中球の回復を待つのが目的である。貧血に対しては十分な輸血を行ない、つねに血色素量を12g/dlに保つようにしたい。白血球の減少に対しては顆粒球輸血、bioclean systemの利用あるいは抗生剤の予防的投与などが試みられており、かなりの効果をあげている。血小板減少による出血に対しては十分な血小板輸血、そして低蛋白血症に対しては新鮮凍結血漿あるいはグロブリンの投与などがある。顆粒球および血小板輸血は装置の普及により今後ますます利用される方法と思われる。

8. Bioclean system

白血病その他の免疫不全状態の患者に予想される感染を予防するために bioclean system を利用することはかなり普及してきた。現在主な病院に設置されている system の多くは、病室全体を wall to wall の水平層流方式にしたものである。これらの設置にはある程度の広さと多額の費用が要求され、医師および看護婦の出入の操作が煩雑である。私どもはこれらの負担を軽くし、性能ではほとんど変わりが無いポータブルの水平層流式の clean bed を試作した。この装置の細菌学および臨床の効果についてはすでに報告してある^{2,3)}。この装置も含めて私どもは今までにいわゆる無菌環境下で管理した白血病例は15例あるが、入室中に肺感染症を併発した例は1例もなかった。しかし敗血症は2例あり、いずれも抗生剤で治癒した。その他、入室中に輸血の副作用と思われる発熱例を除き38°C以上の不明の発熱をみた例が32%認められた。しかし、入室中寛解導入期に感染症による死亡例は1例もなかった。

9. 総括ならびに結論

造血器腫瘍、とくに急性白血病にみられる感染は好中球の減少する寛解導入期にもっとも多く、しかも併発の時期をほぼ予測できるのが特徴である。頻度では肺感染がもっとも多く、敗血症がこれについている。一般に症状は重篤であるため、それを予防し治療することが寛解率上昇に影響を与える。しかし、最近肺感染症は減少の傾向にあり、この理由として bioclean system あるいはそれに準じた病室の clean 化、抗生剤の予防的投与および抗腫瘍剤の持続投与から間歇投与への切りかえなどが考えられる。敗血症併発時、明らかな感染病巣が認められない例が約2/3あり、腸内細菌に対して感受性の高い抗生剤を大量に投与する必要性を痛感している。腫瘍死を招き易い状態にある末期の感染に対する治療と予防は寛解導入期ほど臨床的な価値は少ない。しかもこの時期は全例広域スペクトルの抗生剤が投与されているにもかかわらず感染症を併発している。

抗生剤投与前と後の咽頭培養による菌の経日的観察で

は、前者がほとんど常在菌であるのに対し、後者では投与中にグラム陰性桿菌が急に増加することもこれら免疫不全患者の感染に対する予防と治療の困難さを物語っている。一般に好中球が500以下になると感染の併発は必発とされているため、この時期から抗生剤の予防的投与を行なう場合もあるが、私どもは上記の理由で発熱するまでは投与していない。予想される感染の合併に対して bioclean system を利用することは臨床的に価値が高く顆粒球輸血とともに一層の開発が望まれる。

文 献

- 1) 石川宗高・堀内 篤：白血病における肺感染症。臨床血液 15：375～383, 1974
- 2) 堀内篤, 他：移動式水平層流 clean bed の試作とその臨床応用。近大医誌 1：53～65, 1976
- 3) 長谷川広文, 他：新しい移動式水平層流 clean bed による急性白血病の治療。感染症学雑誌 50：4～12, 1977

(特別発言) Filtration Leucapheresis

による顆粒球輸血

急性白血病に合併する重症感染症治療への応用を中心として

喜多嶋 康一

岡山大学二内

造血腫瘍とりわけ急性白血病の化学療法を行なうにあたり白血球減少に伴う感染症が直接死因の重要な部分を占め、その対策が補助療法の1つとしてきわめて重要な意義を有することは周知のとおりである。その対策の1つとしてパイオリーンシステムと共に、近年ようやく本邦でも定着しはじめて来た成分輸血の1環である顆粒球輸血があるが、私達は Filtration Leucapheresis による顆粒球輸血を昭和51年4月から実地臨床に導入、主として白血病患者の治療に応用して来たのでその成績を報告する。

〔方法〕：装置はテルモ社の Filtration Leucapheresis System を用い、操作法はすでに発表した方法に従った(癌と化学療法 4：541～549, 1977)。donor は兄弟、親子、近親者中から ABO 式血液型の一致したものを選んだ。適応は原則として末梢血好中球が500以下に減少し、38°C 以上の高熱が5日以上にわたって持続し、種類の抗生物質の大量投与(合成ペニシリン系、セファロスポリン系、アミノグリコシド系の2者または3者併用)も奏効しない場合とした。効果判定は即効的な下熱効果が認められ、38°C 以下の平熱となり、CRP などの acute phase reactant に著明な改善の認められた場合を excellent (著効)、平熱とはならないが明らかな下熱効果が

表 1 25 Patients received granulocytes transfusion

Age	22~72 year old, Median 42 y/o	
Sex	M : F = 15 : 10	
Underline diseases	Acute leukemia	19 cases
	Malignant lymphoma	3
	Others	3
Types of infection	Pneumonia	8
	Sepsis	10
	Pneumonia+Sepsis	3
	Abscess	1
	Others	3
Bacteria identified	<i>Klebsiella</i>	7
	<i>Pseudomonas</i>	3
	<i>E. coli</i>	2
	Unknown	12

表 2 Chemotaxis of granulocytes

Cases	F. L.	Control
1	123	115
2	121	128
3	117	120
4	108	117
5	123	121
6	123	124
7	112	117
8	111	122
Mean ± SD	117 ± 6	122 ± 4

認められ、全身状態の著明な改善が得られた場合を good (有効)、全く下熱効果のなかった場合を poor (無効) とした。治療対象は当科に入院した急性白血病 19 例、悪性リンパ腫 3 例、その他 3 例の計 25 例でその年齢分布は 22 才～72 才に中央値 42 才、性比は男：女=15：10、感染の種類は肺炎 8 例、敗血症 10 例、肺炎+敗血症 3 例、膿瘍 1 例、その他 3 例、分離固定された起炎菌は、*Klebsiella* 7 例、*Pseudomonas* 3 例、*E. coli* 2 例、不明 12 例であった(表 1)。

〔結果〕：1) 採取された白血球数： $2.0 \sim 37.0 \times 10^9$ 、平均 1.2×10^{10} でその 95～98% が顆粒球であった。

2) 採取された顆粒球機能：BOYDEN 法により顆粒球遊走能を計測した結果、8 例の平均は 117 ± 6 で対照群 122 ± 4 との間に有意差を認めなかった(表 2)。

3) Donor に及ぼす影響：延 76 回にわたり実施したが特記すべき副作用の認められたものは 1 例もなかつ

表 3 Response of granulocytes transfusion

Excellent	8 cases
Good	8
Poor	8
Non evaluated	1
total	25 cases

た。操作中の Donor の白血球数の推移を 12 例について検討した結果、操作開始後 15 分で一時に操作前値の 82% に減少した後 90 分でほぼ前値に復しその後 240 分では 125% まで増加した。

4) Recipient への影響：輸注直後に一過性の発熱，悪寒，戦慄を認めたものが 41% に認められたが acetaminophen, antihistamin などにより制御可能であった。

5) 臨床効果：1 症例に対し平均 2.9 回の顆粒球輸注を行った。25 例中著効 8 例，有効 8 例，無効 8 例，評価不能 1 例であった (表 3)。

[結論]：本法は continuous centrifugation による leucapheresis に比べ顆粒球の回収率の高いこと，リンパ球の混入の少ないこと，操作が簡便であること，装置がきわめて廉価であることなど幾多の長所を有し，今日癌化学療法を実施する施設では何処でも容易に導入し得てしかも臨床的意義の高い補助療法の 1 つであると考えられる。

協同研究者：厚井文一，時岡正明，北川中行，土岐博信，高橋功，依光聖一，陳博明，頼敏裕

(特別発言)化学療法と肺病変

松島 敏 春
川崎医科大学内科

強力な化学療法をうけている造血器腫瘍患者の肺に異常陰影が出現した場合，その鑑別診断はむずかしく，多くの原因がある。

川崎医科大学ならびに済生会岡山病院にて死亡，剖検された 93 例の造血器腫瘍患者の死因では，腫瘍死より感染症死のほうが多く，ことに近年においてははるかに多く，中でも呼吸器感染症が大きい比重をしめる。また最近では間質性肺炎による死亡が出現し始めている。腫瘍別に死因をみると，白血病では感染症による死亡が多く，多発性骨髄腫では腫瘍死やアミロイドーシスによる心不全，腎不全などによるもののほうが多い。

剖検時における肺病変も表 1 に示したように多彩である。腫瘍の浸潤はむしろ少なく，近年減少の傾向があり，川崎医大のほうがより少ないという結果であった。

表 1 剖検時の肺病変

	川崎病院 ('71~'73)	川崎病院 ('74~'76)	済生会病院 ('67~'71)	済生会病院 ('72~'76)
腫瘍浸潤	5	4	14	9
肺感染症	7	18	14	19
細菌性	4	7	6	11
真菌性	1	7	5	1
結核性	2	1	3	1
ウィルス性	0	3	0	3
Pneumocystic	0	0	1	3
肺出血	1	5	3	3
肺水腫	10	7	3	4
肺うっ血	9	6	8	3
間質性肺炎	0	4	1	3
胸膜病変	4	1	4	1
その他	1	1	1	0
病変なし	0	1	0	0

それに比べ肺の感染症ははるかに多く，増加傾向にあり，グラム陰性桿菌による感染はもとより，真菌，Cytomegalovirus, Pneumocystis carinii などによる，いわゆる opportunistic infection の多いのが特徴的であった。中でも，川崎医大における真菌感染症，済生会病院における Pneumocystis carinii 肺炎の多発は特徴的で，院内の感染状態が存在するのではないかと考えられた。最近においては川崎医大で死因の最も重要なものである，全身性真菌症の発症要因を検討したが，良い結果をうる事が出来ず，今後の検討が必要と考えられる。その他の病変としては間質性肺炎の増加が目され，川崎医大では薬剤による，済生会病院においては Influenza, 水痘，Herpes などによるウィルス性の間質性肺炎が主なものであった。

最近の造血器腫瘍に対する強力な化学療法によりもたらされる肺病変の 1 つは，免疫抑制による opportunistic infection であり，他の重要で最近注目されている病変は，抗癌剤による間質性肺炎ないし肺線維症である。抗癌剤による間質性肺炎の報告は増加して来ており，間質

図 1 Case A. K. 48 yrs F Acute promyelocytic leukemia

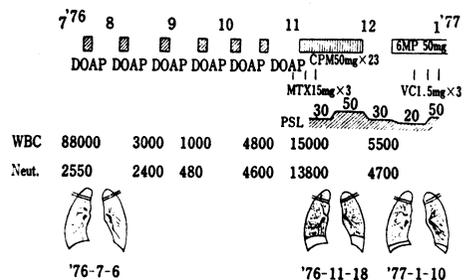
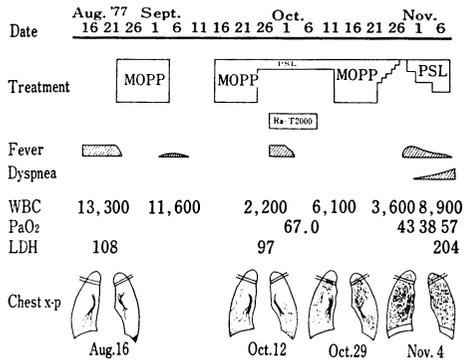


図 2 Case I. Goto Hodgkin's disease



した症例は APL にて DOAP にて治療をうけ、その後 CPM と MTX との併用療法をうけて肺線維症を来した。図 2 の症例は Hodgkin 氏病の患者で MOPP 療法中、steroid を漸減中止し、その withdrawal にて肺の傷害が増強されたと考えられる肺線維症である。両例ともに剖検では著明な間質性肺炎の像を示していた。また、これらの症例では steroid が関与している可能性が考えられ、その使用法（ことに中止時期）には今後多くの検討が必要と考える。

以上、造血器腫瘍患者に強力な化学療法を施行した場合の、剖検時における肺病変と、今後増加が予想される、間質性肺炎を主に話した。

性肺炎を来しうる抗癌療法の報告例も数多い。図 1 に示