

第 24 回 日本化学療法学会東日本支部総会

期 日 昭和 52 年 10 月 19, 20 日

会 場 札幌市共済ビル (札幌市)

会 長 熊 本 悦 明 (札幌医大教授)

(会 長 講 演)

下部尿路感染症の諸問題

熊 本 悦 明

札幌医大泌尿科

下部尿路感染症は他の感染症と異なって、やや特殊な条件下にある。

すなわち、下部尿路である膀胱・尿道は、感染発症の原因となる腸内細菌群が常在する腸管下部に隣接し、しかも開口部が両者とも同じ会陰部であるため腸内細菌群の汚染をきわめて受け易くなっている。

ことに女子の場合、湿性の陰前庭部・陰がその両者の間に存在し、しかも尿道が解剖学的に易感染性の高い形態であるため、下部尿路感染症が高頻度に発症している。また男子でも尿道カテーテル留置などという条件下では、やはり易感染性が高くなっている。

これらのことはあらためて力説するまでもないことではあるが、この両者の関係が現実にはどの程度のものであるのか、いろいろな角度からまとめたものは比較的少ない。

そこで本講演の機会に、泌尿器科臨床の立場から、女子尿道膀胱炎、男子膀胱炎、尿道カテーテル留置例の下部尿路感染症などを中心に自験データを多面的に検討して、その間の事情を整理してみた。

(特 別 講 演)

腎盂腎炎にかんする免疫学的検索

上 田 泰

東京慈恵大第二内科

腎盂腎炎は一般細菌による腎実質の感染症である。急性腎盂腎炎では腎実質に急性の炎症像を認めるが、慢性腎盂腎炎では細菌感染による炎症と細菌抗原に対する腎局所の免疫応答によって腎実質障害は進展し、多彩な病像を呈する。近年、腎盂腎炎の免疫学的研究は目覚しく、これらの研究は本症の発症、進展の解明に多くの貢献をしている。今回、腎盂腎炎の進展に関与する免疫学的諸問題について検討したのでその成績を報告する。

1) 腎盂腎炎由来の大腸菌の O 抗原による菌型分類では O-6, O-75 型が多く、K 抗原による菌型分離では

K-1, K-12 型が多く分離された。

2) 血清の抗体価。K 抗体価は共に腎盂腎炎患者で有意の上昇を示し、特に O 抗体価は慢性腎盂腎炎で顕著であった。一方、K 抗体価は感染初期より上昇を示したが、その後は O 抗体価と異り長く持続した。これらの成績から O 抗体価の上昇は細菌感染による免疫反応の実態を反映し、K 抗体価の感染早期からの上昇は K 抗原の腎組織への強い侵襲性を示しているものと考えられる。

3) 慢性腎盂腎炎患者の腎生検材料を用いて免疫組織学的検索を行ったところ、腎間質内に細菌抗原を、リンパ濾胞様小円形細胞浸潤部位に免疫 globulin (IgG, IgM) の局在する例を多数例に認めた。このことは慢性腎盂腎炎の進展に腎局所における免疫応答が大きく関与していることを示唆している。

4) 腎局所の免疫応答の指標としてみた Antibody-coated bacteria (ACB) は急性腎盂腎炎ではほぼ 100%、慢性腎盂腎炎で約 70% に認められ、かつその抗体は全例が IgG で、 $\frac{2}{3}$ が IgM であった。菌体を coat している抗体の分析は腎実質での免疫学的応答の実態をうつづけるものといえる。ACB 陽性例について尿中 IgG globulin の測定できたものは IgG は 11 例中 9 例、IgM は 1 例、IgA は全例測定できなかった。血清および尿中免疫 globulin の測定は腎盂腎炎における腎実質の免疫応答の実態を直接推論する可能性を示唆するものである。

(特 別 講 演)

MIC の意義

1. 基礎から

五 島 瑳 智 子

東邦大微生物

化学療法剤の MIC (最小発育阻止濃度) は、臨床治療、基礎研究、疫学調査など、多くの目的に使われており、薬剤の菌に対する効力を知るための手がかりとして重要であることは事実である。

しかし新しい化学療法剤が次々に開発され、薬剤の評価法も年毎に進歩している今日、MIC のとらえ方も、化学療法剤の少かった初期の頃とは異なってくるのが当然であろう。

これらの状況に対応し、日本化学療法学会では 1968 に制定した MIC 測定標準法を再検討し、1974 年にその改訂を行なっている。

抗菌薬の効力は、薬剤、菌、宿主など、多くの要因を、総合的に判断しなければならないが、とくに臨床薬上は患者の病態という複雑多岐にわたる要素が加わり、MIC のとらえ方も、多くの関連因子を考慮し、屈折した読み方が要求される。

私は臨床効果を推測する足がかりとして、基礎の立からできるだけ *in vivo* の効果と MIC との間隙を埋めるような実験条件の設定を目標に実験を進めており、これまで異種の動物でそれぞれ独立した形で検討し、部分的に評価されていた実験をつなげるため、体内濃度も薬治療実験に用いるのと同種、同系統の動物を使用することを提唱し、MIC の変動因子としての接種菌量、薬治療効果 (ED_{50}) の変動因子としての攻撃菌量の重性などを追及してきた。

いまだその解析は充分ではなく、また MIC が投与方法感染モデルと治療効果にどのように関連するかなどについては、全く手つかずの状態であって、多くの問題がされているが、これまでの知見を整理し、MIC の意について考察した。

MIC の意義

2. 臨床から

西 浦 常 雄

岐阜大学

臨床効果は極めて多数の要因によって修飾されて表現れるので、MIC の意義を臨床成績から比較検討するためには、検討方法を統一した臨床経験の積み重ねが必要である。今回、演者等が数年来関連した尿路感染症にける double blind trial (Penicillin 系 8, Aminoglycoside 系 6, 化学療法剤 1 の合計 15) の臨床成績をとにして、MIC と臨床効果との関係について検討してみた。なお臨床効果としてはこれらの trial における独感染群の除菌率を指標とした。

各 trial における投与後消失菌群の MIC 累積分布曲と、存続菌群のそれとを比較してみると、両者の開きはほとんどの場合に有意の差でみられた。すなわち臨床効果は MIC に相関してえられていた。なおこの際 10^6 接種菌量で MIC を測定した場合の成績がより相関する傾向がみられた。

除菌率は対象疾患の中のそれぞれの病態群によって相するが、仮にこれらが大差のないものと仮定すると、それぞれの trial における平均除菌率が $a\%$ であった場合には、対象菌株群の $a\%$ の菌株が除菌されることと

なる。対象菌株群を MIC の累積分布曲線でならべてみると、 $a\%$ に相当する菌株の MIC 値の薬剤濃度以下の菌株が消失することとなる。この濃度を clinical effective level; CEL と名付けてみた。CEL は実際に存在しない概念的濃度であるが、血中濃度のある点を基数として、これに MIC 分布、菌種、抗菌機序、投与方法、体内動態、疾患病態、腎機能、生体防禦力などの多数の要因を係数として算出される可能性がある。

急性症は慢性症に比して著しく高い CEL となり、慢性症では Penicillin 系の CEL が Aminoglycoside 系より高い CEL となった。CEL には dose response がみられ、また CEL の再現性の検討が 2 組で可能であったが、よく一致した成績がみられた。

CEL の面からそれぞれの double blind trial を検討してみた。検討方法を統一した open study で CEL を推定すれば、対象疾患の MIC 分布を知ることによって、CEL より逆に除菌率が推定しうる可能性があり、これよりそれぞれの薬剤の適正投与量を推定しうるものと思われた。

以上から、検討方法を統一した場合の臨床効果は、かなり *in vitro* の MIC を反映した成績となっていることがわかった。

(新薬シンポジウム)

(I) AB-206

(司会) 石 神 襄 次

神戸大学

AB-206 開発の経緯

土 岐 克 之*

* 住友化学工業株式会社医薬事業部

大 正 製 薬 株 式 会 社

AB-206 はナリジクス酸 (NA) と類似の化学構造を有する。われわれは既存の薬物に比しより強い抗菌力と広いスペクトルを併せ持つ新規な化合物の発見を目的として研究を開始した。既存の一連の化合物にはピリジン-カルボン酸部分に抗菌力を発揮するために必要とされる N-ethyl 基が必ず置換されており、この長さは $5.3 \text{ \AA}$ と測定されている。われわれはこの置換基の長さが抗菌力に関係することに着目し、長さを変えることなく極性を昂めることにより所期の目的を達成しようと考えた。このような発想の下に住友化学医薬事業部研究部で 1968 年から多数の類縁化合物の研究を開始し、窒素置換基の長さが $5.2 \text{ \AA}$ である「AB-206」を発見した。

スクリーニング時の本品の MIC は NA に比し極めて強く且つ広いスペクトルを有し、これは AB-206 の特徴