

第28回日本化学療法学会総会

期日 昭和55年6月19~21日

会場 東京プリンスホテル

会長 中川圭一(東京共済病院長)

特別講演 I

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED
PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS

JOHN G. BARTLETT, M. D.

Professor and Chief of Medicine, the Infectious Disease Research Laboratory, Boston Veterans Administration Hospital, and the Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, U. S. A.

Antibiotic-associated pseudomembranous colitis (PMC) is an uncommon, but serious adverse drug reaction. Initial work to detect the etiologic agent of this disease employed the hamster model. These animals are prone to lethal hemorrhagic cecitis when given almost any antimicrobial. Tissue cultures of stools from hamsters with this disease showed a cytopathic toxin and bacterial cultures yielded *Clostridium difficile* in high concentrations. Neither the toxin nor the organism were found in the stools of healthy hamsters. Intracecal injection of *Clostridium difficile* or the partially purified cytotoxin reproduced the lesion found with antibiotic administration.

The clinical relevance of these observations is based on analysis of stools from over 3,000 patients with various gastrointestinal diseases. Tissue cultures showed specimens from 269 patients contained *C. difficile* cytotoxin. Analysis of these indicated 260 (97%) patients had a diagnosis of antibiotic-associated diarrhea or colitis. Endoscopy studies showed 111 patients had confirmed pseudomembranous colitis, 56 had colitis without pseudomembrane formation, 29 had a completely normal colonic mucosa, and 64 failed to undergo endoscopy studies. The incidence of this toxin was 97% for all patients with a final diagnosis of antibiotic-associated PMC

and 20% for patients with antibiotic-associated diarrhea without confirmed pseudomembranous colitis.

Cultures were performed on the stools from 114 patients with antibiotic-associated PMC. These yielded *C. difficile* in 106 including each of three specimens which lacked the cytotoxin. Thus, *Clostridium difficile* or its cytotoxin were detected in specimens from all patients with this diagnosis. Bacterial cultures and tissue cultures of stools from 60 healthy adults have been uniformly negative for *C. difficile* and its cytotoxin. Broth cultures of 210 strains of *Clostridium difficile* showed all produced the cytotoxin *in vitro*.

Analysis of the antimicrobials implicated in patients with diarrhea of colitis and specimens containing *C. difficile* cytotoxin showed the most frequent agents were ampicillin (39%), clindamycin (21%), cephalosporins (18%), penicillins other than ampicillin (7%), erythromycin (5%), and sulfamethoxazole-trimethoprim (5%).

Review of 90 patients treated with oral vancomycin for *C. difficile*-induced diarrhea or colitis showed almost uniform response. However, 17 (19%) of these patients had a recurrence of symptoms when vancomycin was discontinued. The relapses were associated with the presence of the cytotoxin and vancomycin-sensitive strains of *C. difficile*. The postulated mechanism of relapse is failure to eradicate the organism due to sporulation. This is supported by studies in monocontaminated germ-free mice which show that vancomycin reduces the counts of *C. difficile* and eliminates the toxin. However, the organisms persist in the gastrointestinal tract as spores and discontinuation of vancomycin is associated with an increase in vegetative forms and the reappearance of high levels of the cytotoxin.

Purification of the cytotoxin has been done using

ultrafiltration, Sephadex G 200 chromatography and anion exchange chromatography. This shows nearly 100% recovery and 1,500 fold purification compared to starting material. The cytotoxin is a protein with a molecular weight of 240,000 and concentrations of 60 picograms per milliliter are cytopathic. Study of the biologic activity of partially purified toxin indicate it is lethal with intraperitoneal injection in mice, elicits fluid accumulation in the rabbit ileal loop assay and causes hemorrhagic cecitis with intracecal injection into hamsters, guinea pigs or rabbits.

特別講演 II

癌化学療法の現況と反省

齊藤達雄

癌研究会付属病院

(I) はじめに

癌の化学療法が、臨床的实际に行われるようになってから、本邦においても、すでに 30 年近くがたっており、初期の期待に比べれば、必ずしも急速な進歩とはいえないにしても、いろいろの面において確実な進歩がみられると言ってよいであろう。

この度の日本化学療法学会総会において、会長中川圭一先生から、癌の化学療法の現況について述べ、併せて、これに対する反省を述べるようにとの御依頼をいただいた。

なかなかの重責ではあるが、たいへん光栄と考え、以下に述べるように 3 項目にわたって述べたいと思う。

(II) 制癌剤および投与法の現況

(1) 現行制癌剤の開発と主な制癌剤について

現在、制癌剤の開発も、一般薬剤の場合と同様、薬物の物理化学的性質の検査、毒性試験、薬理試験を内容とする前臨床試験に次いで臨床試験に入り、毒性と安全性検討を主目的とする第 1 相試験、有効性検討を主目的とする第 2 相試験、治療効果を主目的とする第 3 相試験、そして一般使用における監視 (Monitor) を行う第 4 相試験を道程としていることは周知のとおりである。

アルキル化剤は、Nitrogen mustard から Nitromin を経て、Cyclophosphamide に到るまで多くの薬剤が合成、開発されているが、ことに最近では、Nitrosourea 系の誘導体がさかんに開発されており、BCNU, CCNU, Methyl-CCNU に次いで、水溶性 Nitrosourea である ACNU が本邦で開発され、その他、GANU, MCNU, または、Streptozotocin, Chlorozatocin, CDCNU など

がある。

これら Nitrosourea 系制癌剤の大部分が、長期持続効果を示すと共に、遅延型の骨髄抑制作用を有し、例えば、ACNU の例をとってみると、血液の粒球最低値が、投与後 4 週目、白血球最低値が、投与後 5 週目にみられるようなことが特徴的であり、投与方法もこの点を考慮して行わねばならない。

次に、制癌性代謝拮抗剤では、5-Fluorouracil およびその誘導体である FT-207、さらに HCFU, UFT, TAC 278 など多くの誘導体をめぐる研究、開発がさかんである。

5-FU および FT-207 は、本来の注射薬の他に、経口薬剤、坐薬などの開発も行われ、さらに、それぞれの経口薬については、錠剤、顆粒剤など、剤型の変換も行われ、まことに微に入り細をうがった研究が行われている。

抗生物質は、本邦における Mitomycin C をはじめ、近年、西の Adriamycin, 東のブレオマイシンと言われるような、すぐれた制癌剤の登場と共に、その誘導体であるブレオマイシンなども開発されている。

その他、ホルモン、植物産生物、その他のものが次々と開発されている。

(2) 投与法の開発

また、制癌剤と共に、多くの新しい投与方法が開発されている。

作用機作に立脚した経口制癌剤および坐薬の開発もさかんである。

しかし、なんと言っても、多剤併用療法が最も広く、さかに行われており、白血病、急性リンパ腫、固型癌を対象とする多くの多剤併用療法が提唱実施されている。

胃癌については、いろいろの方法が提唱されているが、まだなかなか決定的な方法ができていない。

例えば、日米共同で行っている胃癌化学療法の投与方法とか、または、癌研内科では、Mitomycin C, 5-Fluorouracil および ACNU を併用する MFU 療法を基本に、いろいろの変法を試みている。

また、以上の多剤併用の他、制癌剤と制癌剤以外の薬剤を併用する方法が、効果増強の目的でいろいろと試みられている。

(III) 癌化学療法による延命成績

上に述べた制癌剤と投与方法はそれぞれに何等かの自覚症状および他覚症状に対する効果が認められているものであるが、癌化学療法の目的が、延命および救命にあることは言うまでもない。

かつて、昭和 47 年、名古屋において、赤崎兼義先生

表 1

Survival ratio of cases of advanced cancer treated with anticancer drugs—Based on the data of correspondence to the letter of inquiry from 62 institutions in Japan—

1962~1971

(1) 2-year survival ratio

Primary site of tumor	Total No. of pts.	No. of survivors	%
Prostate	43	9	20.9
Breast	310	58	18.7
Skin	20	3	15.0
Testis	23	2	8.7
Ovary	90	7	7.8
Urinary bladder	34	2	5.9
Kidney	56	3	5.4
Head & Neck	132	6	4.5
Cervix	100	2	2.0
Lung	898	17	1.9
Colon & Rectum	570	9	1.6
Esophagus	210	3	1.4
Pancreas	350	3	0.9
Stomach	4,020	31	0.8
Liver	491	3	0.6
Biliary tract	202	1	0.5
Chorio-carcinoma	6	2	33.3
Sarcoma	160	13	8.1
Melanoma	33	0	0
Others	43	2	4.7
Unknown	128	1	0.8
Total	7,919	177	2.2
Malign. lymphoma	449	62	12.7
Myeloma	86	14	16.3

表 2

Survival ratio of cases of advanced cancer treated with anticancer drugs—Based on the data of correspondence to the letter of inquiry from 62 institutions in Japan—

1962~1971

(2) 5-year survival ratio

Primary site of tumor	Total No. of pts.	No. of survivors	%
Testis	11	1	9.1
Prostate	31	2	6.5
Ovary	49	3	6.1
Breast	165	5	3.0
Liver	288	1	0.3
Lung	519	1	0.2
Skin	13	0	0
Urinary bladder	14	0	0
Kidney	30	0	0
Head & Neck	80	0	0
Cervix	61	0	0
Colon & Rectum	302	0	0
Esophagus	119	0	0
Pancreas	193	0	0
Stomach	2,347	0	0
Biliary tract	101	0	0
Chorio-carcinoma	3	1	33.3
Sarcoma	89	2	2.2
Melanoma	23	0	0
Others	25	1	4.0
Unknown	72	0	0
Total	4,535	17	0.4
Malign. lymphoma	295	13	4.4
Myeloma	30	2	4.0

が会長の下に、第 31 回日本癌学会総会が催された際、今永一先生の御司会で癌の治療と再発というシンポジウムが行われ、私は、当時在籍した東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門 横山正和博士と共に、化学療法の立場からということで参加させていただいた。その時、私共は、癌化学療法の延命成績が如何なる状況にあるかを窺うため、国内各施設に依頼してアンケートの御回答をいただき、報告させていただいた。

今回、同様の調査を試みたが、調査カードは、年次欄の拡大されていることを除いて、前回は今回も同様であ

る。

7年前の前回は、国内 99 施設に依頼し、その内、御協力を得て、御回答をいただいたものは、62 施設である。

それらの成績を集計整理した結果は、化学療法だけによる 2 年生存者および 5 年生存者につき、それぞれ表 1 および表 2 に示すとおりである。

さて、今回も、前回と同様の趣旨の調査用紙を御送り申し上げたが、御願ひ申し上げた内容は次のとおりである。

表 3

Survival ratio of cases of advanced cancer treated with anticancer drugs—Based on the data of correspondence to the letter of inquiry from 92 institutions in Japan—
1962~1978

(1) 2-year survival ratio

Primary site of tumor	Total No. of pts.	No. of survivors	%
Prostate	104	25	24.0
Breast	1,395	218	15.6
Ovary	264	20	7.6
Skin	41	3	7.3
Cervix	251	14	5.6
Head & Neck	480	24	5.0
Urinary bladder	114	5	4.4
Testis	61	2	3.3
Lung	2,602	64	2.5
Colon & Rectum	2,387	55	2.1
Kidney	156	3	1.9
Liver	1,696	22	1.3
Biliary tract	955	8	0.8
Stomach	13,137	106	0.8
Pancreas	1,322	9	0.7
Esophagus	767	5	0.7
Chorio-carcinoma	256	39	15.2
Sarcoma	328	13	3.9
Melanoma	98	3	3.1
Others	122	5	4.1
Unknown	325	5	1.5
Total	26,862	648	2.41
Malign. lymphoma	1,640	254	15.5
Myeloma	311	78	25.1

表 4

Survival ratio of cases of advanced cancer treated with anticancer drugs—Based on the data of correspondence to the letter of inquiry from 92 institutions in Japan—
1962~1978

(2) 5-year survival ratio

Primary site of tumor	Total No. of pts.	No. of survivors	%
Prostate	61	7	11.5
Skin	26	1	3.9
Breast	670	20	3.0
Testis	41	1	2.4
Head & Neck	295	7	2.3
Urinary bladder	48	1	2.1
Ovary	174	3	1.7
Kidney	66	1	1.5
Cervix	146	2	1.4
Esophagus	432	2	0.4
Lung	1,569	7	0.4
Colon & Rectum	1,373	4	0.3
Biliary tract	450	1	0.2
Pancreas	582	1	0.2
Liver	929	1	0.1
Stomach	7,998	6	0.1
Chorio-carcinoma	149	12	8.0
Sarcoma	221	5	2.3
Melanoma	42	1	2.4
Others	72	3	4.2
Unknown	200	2	0.5
Total	15,544	88	0.5
Malig. lymphoma	1,026	83	8.1
Myeloma	187	17	9.0

すなわち、

(1) 対象：各種悪性固型腫瘍（悪性リンパ腫を含む）

(2) 対象条件：切除、別出等手術不能例および手術後再発例で、かつ癌化学療法施行症例（放射線療法併用例は除外）

(3) 対象期間：昭和 37 年 1 月から昭和 53 年 12 月までの 17 年間

以上の対象症例数、およびこれらのうち、癌化学療法開始時から、昭和 54 年 12 月現在で、満 2 年以上生存

した症例数、および、同じく満 5 年以上生存した症例数とその内容について、用紙に御記入の上、御返却をいただいたわけである。

今回、調査を御願した国内施設数は 145 であるが、その内、御協力を得て、御回答をいただいたものは、92 施設である。たいへん御迷惑なことを御願いしたが、いづれも御丁寧な御回答をいただいたことに対し厚く御礼申し上げたい。

さて、その成績を、前回にならって集計してみると、次の表 3 および表 4 のとおりである。

まず、化学療法のみによる2年生存者は、該当期間中対象症例 26,862 例に対し、648 例であって、生存比は 2.41% であり、前回とはほぼ同率の生存比となっている。悪性リンパ腫、多発骨髄腫などは除外してあるが、さらに、絨毛膜癌、肉腫、メラノーマなどを除いて、その内訳をみると、前立腺癌 (24.0%)、乳癌 (15.6%)、卵巣癌 (7.6%)、皮膚癌 (7.3%) などが比較的高い生存比を示していることも変わらない。肺癌は、2,602 例中 64 例 (2.5%)、胃癌は 13,137 例中 106 例 (0.8%) であり、依然として低率である。

さらに、化学療法だけによる5年生存者は、表4に示すとおり、該当期間中対象症例、15,544 例に対して、88 例 (0.57%) である。2年生存者と同様の条件で、その内訳をみると、睾丸癌 61 例中 7 例 (生存比 11.5%)、皮膚癌 26 例中 1 例 (3.9%)、乳癌 670 例中 20 例 (3.0%)、睾丸癌 41 例中 1 例 (2.4%)、頭頸部癌 295 例中 67 例 (2.3%)、泌尿器癌 48 例中 1 例 (2.1%)、卵巣癌 174 例中 3 例 (1.7%)、以下は省略する。なお、肺癌は、1,569 例中 7 例 (0.4%)、胃癌は 7,998 例中 6 例 (0.1%) である。

これら5年生存者 88 例を一括してみると、2年生存者と同様に、また、前回の集計と同様に、広義の性器癌ともいうべきものが上位を占めていることが認められる。それと共に、皮膚癌は、前回同様、依然として高い生存比を比しているが、さらに、今回は、頭頸部癌の高い生存比も認められ、御回答をいただいた施設の御専門にもよることと思うが、この領域における化学療法の成績の進展が窺われると思うのである。

さて、両回の5年生存成績の主なものを取りまとめてみると、次のとおりである。

すなわち、固型癌全体については、前回 0.37% の生存比が、今回 0.57% であり、この間に推計学的に有意の差は認められない。

ただし、悪性リンパ腫のみを別にしてみると、前回 4.4% が、今回 8.1% となり、推計学的に有意の差をもって、5年生存比の増加が認められている。

なお、骨髄腫は、前回の5年生存比 4.0% に対して、今回は 9.0% となっているが、推計学的に有意の差はない。

以上をふりかえてみると、延命成績という点から考えて、化学療法の現状は決して楽観すべきものではないと考えられる。

しかしながら、各癌における5年生存者の絶対数の増加、悪性リンパ腫における推計学的に有意の5年生存比の増加などを考案する時、化学療法の今後いっそうの進歩が期待されると共に、その余地がまだまだ残されてい

るものであり、大成を今後に期待してよいのではないかと考えられる。

(IV) 癌化学療法の効果判定について

癌化学療法をいっそう進歩させるためには、多くの解決すべき問題点があると思うが、臨床的な癌化学療法の成績の向上をはかるためには、その成績の適確な把握が必要であることは言うまでもない。

ことに固型癌に対する化学療法の臨床効果判定については、これまで、多くの方法が提案実施されているが、統一した尺度の下に、適確な評価を下し難い現状にあったと言ってもよいと思われる。

そこで、統一された臨床効果判定の設定を求める要望に応じて、昭和 52 年度から、厚生省がん研究助成金による研究がとりあげられ、「新抗がん剤の臨床応用とその科学的評価に関する研究班」(小山班)、および「抗がん剤の効果増強の評価とその判定に関する研究班」(斎藤班)が、それぞれ総合研究班として成立し、これらによって、その判定基準案作成に対する作業が行われてきたが、この度、所定の3年間の総合研究を終了したので、ここに成立した効果判定基準を報告し、広く皆様方の御活用を御願いする次第である。

なお、これらの作業は、上記両班の合同作業として行われてきたものであるが、さらにほぼ時を同じくして成立した日本癌治療学会の効果判定委員会と平行し、同調して行われてきたものである。すなわち、それぞれ、別個の判定基準を作成するものではなく、全く同一のものを作成することを目的としてきたものである。まず、個型がん化学療法直接効果判定基準について述べるとその序には、1) 国際的に通用し、2) 他施設の成績と比較し得、3) 誰にでも、どの施設でも可能な判定基準をつくることを目的として作成され、この基準は、各がん共通の総論ともいうべきもので、個々のがんについては、そのがん特有な部分を別に定める、としてある。

以下、主な項目のみ読みあげてみると、

1. 判定の対象となる症例の選択 (6 頁)
2. 対象病変の分類 (8 頁)
3. 効果判定方法 (8 頁)
4. 奏効度の表現 (10 頁)
5. 病変が複数臓器にわたる場合の奏効度の表現 (12 頁)
6. 奏効率 (14 頁)
7. 奏効期間 (14 頁)
8. 施設外検閲のすすめ (14 頁)
9. 効果判定に関する腫瘍効果に関する層別化の記載 (16 頁)
10. 毒性の種類、程度、出現事期、持続期間等の記載

(16 頁)

11. 生存期間 (16 頁)

などであり、これらについて、それぞれに分類、解説、附などが加えられている。

続いて、19 頁から、固型がん化学療法効果増強の判定基準について述べている。

序として、効果増強に関する治療の評価にあたっては、基本となる治療との比較検討、すなわち、比較治療試験に基づくものでなければならない。このためには、その対象、目的、投与方法、判定法を明確に規定しなければならない、としてある。

以上、前と同じく、主な項目のみあげてみると

1. 効果増強の方法 (20 頁)
2. 効果判定に際しての層別化 (20 頁)
3. 効果増強の判定法 (22 頁)
4. 宿主に対する影響 (22 頁)
5. 効果増強を適正に比較するための比較治療試験、殊に Controlled Study の必要性 (26 頁)
6. Sequential Study および Historical Study について (26 頁)
7. 施設外検閲のすすめ (26 頁)

などについて述べられ、これらについて、さらに、それぞれ分類、解説、附などが加えられていることも前と同様である。

なお、この基準では、宿主に対する影響として、毒性と、宿主に対する効果とについて記載すべきことを要求しているが、これらは、効果増強の判定にはあずからないのである。

なお、効果増強の効果判定のためには比較治療試験が必要であり、そのためには原則として無作為割付 (randomization) による Controlled Study が望ましいことが強調されている点は最も重要な部分であろうかと考えられる。

(V) むすび

与えられた主題に従い、1) 現行の主な制癌剤と投与方法の紹介、2) アンケートによる延命成績、3) 固型癌化学療法効果判定基準について述べた。限られた時間で、要をつくすことはできなかったが、極めて多くの制癌剤および投与方法の開発されている現時点にもかかわらず、その延命成績は、きびしい現状にあることが推察されよう。

しかしながら、これを仔細に検討すると、それぞれの癌、例えば悪性リンパ腫においては、明らかな延命成績の向上が認められ、その他、骨髄腫をはじめ、今後症例の追加と共に、推計学的にも有意に、その成績の改善されることを期待できるものが多いことを認めた。

これらの進歩を確実にするため、今後できるだけ統一された適確な判定基準を活用して臨床成績の改善に努力すべきものであることを指摘した。

講演を終るに際し、この機会をお与えいただいた会長中川圭一先生、ならびに御関係の各位に対し厚く御礼申し上げます。また、司会の勞をおとりいただいた石山俊次先生にも厚く御礼申し上げます。

この講演の内容は、東北大学抗酸菌病臨床癌化学療法部門、癌研究会付属病院内科および化学療法科の御協力によるものが大であり、とくに、これらをまとめて御努力下さった内科医長中尾功博士に対して、厚く感謝申し上げます。なお、アンケート調査に対し、御協力賜りました全国各施設の皆々様に対し深甚の謝意を表します。

教育講演

 β -lactamase inhibitor

横田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

はじめに

Penicillin (PC) や Cephalosporin (CEP) 等 β -lactam 抗生物質に対する耐性には、これら薬剤を加水分解する β -lactamase を産生するもの、作用点 murein-transpeptidase の変異菌、外膜の薬剤通過性の低下したグラム陰性桿菌の 3 通りが知られているが、最も多いのは β -lactamase 産生菌である。その対策として、 β -lactamase に安定な新誘導体を開発する方法と、既存の薬剤に β -lactamase inhibitor を併用する方法の 2 通りが試みられつつある。

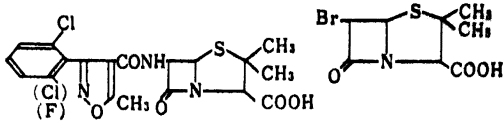
第 1 の β -lactamase に安定な薬剤の開発は Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (FK-749), 6059-S, SCE 1365 等の注射用 CEP で成功したが、PC や内服用 CEP ではまだ発見されていない。また β -lactamase は若干水解されるものの、抗菌域、安全性、体内動態が優れた注射用 CEP もある。したがって、これらの薬剤を第 2 の β -lactamase inhibitor を併用する方法でその欠点を補うことができれば、それなりの高い臨床的応用価値が期待できる。

本教育講演においては、各種 β -lactamase inhibitor について、当教室で得られた成績を中心として紹介し、その将来の展望を考察した。

1. β -lactamase inhibitor の種類

β -lactamase は PC, CEP が分子構造中にもつ β -lactam 環を加水分解して抗菌力をうばう酵素であるが、その inhibitor は現在知られている限り、PC の構造類

図1 臨床応用が期待し難い β -lactamase inhibitors: 6-bromopenicillanic acid, cloxacillin, dichloxacillin, flucloxacillin



似体が多い。

古くから β -lactamase 活性を強く阻害することが知られている halogenized phenyl-methylisoxazolyl penicillin 類は, Ampicillin (ABPC) 等と併用しても, β -lactamase 産生菌に対し, それほど強い協力的抗菌作用を示さず, 6-bromopenicillanic acid は *Bacillus cereus* 等グラム陽性桿菌の産生する β -lactamase のみに作用するので, これらのものの臨床的応用は望み薄である。

これに対し, 1977 年 READING と COLE が *Streptomyces clavuligerus* の代謝産物として発見した clavulanic acid (CVA) と, 1978 年 ENGLISH らが有機化学合成した CP 45, 899 は, それ自体の抗菌活性は弱い, 強い β -lactamase 不活化力を持ち, ABPC 等と組合せると, 強い協力的抗菌力を β -lactamase 産生菌に示すことが明らかにされ, 実用化が検討されつつある。この2つの物質の発見により, β -lactamase inhibitor の重要性が目されるに至った。

一方, 1976 年 KROPP らが *Streptomyces cattleya* から発見した des-thia-carbapenem 母核をもつ Thienamycin は不安定なため実用化が危ぶまれていたが, 1978 年岡村らにより安定な thienamycin 系抗生物質 PS-5 を見出し, さらに 1979 年 LEANZA らが有機合成技術で安定性を向上させた N-formimidoyl-thienamycin (MK 0787) を発表するに及んで, この系統の新薬剤の開発も軌道に乗りつつある。PS-5 と MK 0787 は自身強い抗菌力をもつだけでなく, β -lactamase 不活化力にも優れているので, 明日の化学療法剤として期待されている。

図2 臨床応用が期待される β -lactamase inhibitors clavulanic acid, CP 45, 899

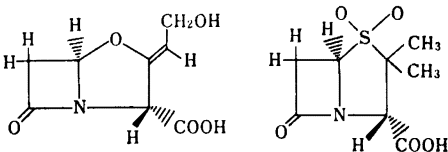
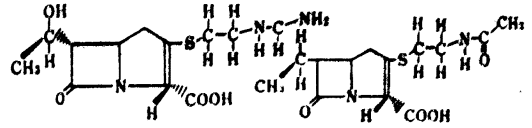


図3 臨床応用が期待される β -lactamase 不活化力をもつ β -lactam 抗生物質: N-formimidoyl thienamycin (MK 0787), PS-5



2. β -lactamase inhibitor の効果と作用機式

β -lactamase 酵素活性を阻害する物質には ABPC 等と組み合わせても, β -lactamase 産生菌に対する協力作用が著明でない MCIPC や MFIPC と, その相乗効果が明らかな CVA, CP 45, 899, MK 0787 や PS-5 との2群の物質があることがわかった。酵素活性の阻害機式には一時的阻害 (transient inhibition) と不可逆的不活化 (permanent inactivation) の2通りあるので, どちらが β -lactamase inhibitor の効果に重要な役割を持つかを検討した。

一時阻害力の強弱は K_i 値を測定して比較した。Penicillinase (PCase) 型すなわち, RICHMOND 分類 II, III, N および V 型 β -lactamase は ABPC を基質とした時, Cephalosporinase (CEPase) すなわち, RICHMOND 分類 I_a および I_b 型 β -lactamase では Cephaloridine (CER) を基質とした時の加水分解速度を 50% 抑制する inhibitor のモル濃度として表示した。

表1のとおり, それぞれの β -lactamase inhibitor は各型の酵素に対し, 特徴的 K_i 値を示した。

要約すると, CVA と CP 45899 は PCase 型と I_a に対する一時阻害力が強く, MCIPC と MFIPC は逆に CPEase (I_a と I_b) に強い一時阻害力を持ち, MK 0474 は PCase にも CEPase にも一時阻害力が顕著であった。

この中で I_a 型 β -lactamase に対する K_i 値が各 in-

表1 各種 β -lactamase inhibitor の K_i 値

Richmond 分類	β -lactamase の種類	K_i 値 (μ M)				
		CVA	CP 45899	MC-IPC	MF-IPC	MK 0787
I _a	CEPase	496.	73.3	0.89 $\times 10^{-3}$	0.70 $\times 10^{-3}$	ND
I _b	CEPase	0.53	1.52	1.21	0.70	0.16
II	PCase I	0.089	0.41	45.8	43.5	ND
III		0.30	0.69	20.8	12.7	2.30
IV		0.26	0.96	17.5	8.53	ND
V	PCase II	12.5	32.8	ND	ND	ND

K_i 値は酸測定法 (acidimetry) で計測した

hibitor で $1.56 \sim 0.16 \mu\text{M}$ の狭い範囲にまとまったので、この酵素を産生する *Proteus vulgaris* に対する inhibitor と CER の協合作用を交叉液体希釈法でしらべたが、CVA, CP 45899, MK 0747 では協合作用が著明で、MCIPC と MFIPC ではその効果が認められず、一時的阻害力の強弱からだけでは β -lactamase inhibitor の効果を正確に評価できないことがわかった。

次に不可逆的不活化力を2つの方法で測定した。すなわち、1単位の酵素あたり $0.005 \sim 0.16 K_i$ の inhibitor を I₀ 型 β -lactamase に 30°C 、50 分間作用させたあと、20 倍に CER 含有緩衝液で希釈し、さらに 30°C 、30 分反応させ、マクロヨード法 (macroiodometry) で残存活性を測定するか、inhibitor で処理した β -lactamase 蛋白を等電点電気泳動にかけ、色素原性 β -lactam : Glaxo 87/312 を作用させ、残存酵素活性を染色して検出した。その結果、 β -lactamase 産生菌に CER と協合作用を示す CVA と CP 45, 899 では $25 \mu\text{g/ml}$ (1 単位あたり $0.07 K_i$ 以下) の微量で 60% 以上の I₀ 型 β -lactamase を不活化するが、協合作用のない MCIPC と MFIPC とは $100 \mu\text{g/ml}$ 加えても全く不活化力のないことがわかった。

等電点電気泳動の結果を見ると、CP 45, 899 処理では、I₀ 型 β -lactamase の3つの isozyme のうち、pH 7.2 の等電点をもつ画分の活性が低下し、pH 6.9 と 6.4 の等電点をもつ画分の活性はほとんど失われていた。一方 CVA 処理では等電点 7.2 の主画分の活性が失われたほか pH 6.9 と 6.4 の画分の等電点が若干アルカリ側に移動した。MCIPC と MFIPC とで処理した I₀ β -lactamase では各画分の活性も等電点も無処理の酵素のそれと同じであった。

以上の成績は ABPC や CER と協合作用を示す β -lactamase inhibitor は β -lactamase を不可逆的に不活化する力を持ち、酵素蛋白と安定に共有結合して活性を失わせるが、CVA と CP 45, 899 ではその細かい作用様式が異なることを示唆している。

3. β -lactamase inhibitor の副次的作用

CP 45, 899 と CVA には弱いながら抗菌力があり、それは PC 結合蛋白 (PBP) として認識される transpeptidase に結合し活性を阻害するためと考えられた。CP 45, 899 は PBPI I_A と I_B に、CVA は PBP II に対する結合親和性が高い、また MK 0787 と PS-5 は自身に強い抗菌力があるが、両者とも PBPI I_A, I_B および II によく結合する。これらの薬剤を PBP III に高い結合親和性をもつ ABPC やある種の CEP と併用すれば、inhibitor としての作用のほか、作用点における協合作用から、より強い殺菌力をもつ薬剤を開発できる

可能性は否定できない。

おわりに

各種 β -lactamase inhibitor について、 β -lactamase 産生菌に対する ABPC や CER 等との協合作用と、その作用様式との関係を主として試験管内で検討した。 β -lactamase を不可逆的に不活化する CP 45, 899, CVA, MK 0787 および PS-5 は将来の化学療法併用剤として期待される。しかしこれら薬剤を治療医学で実用化するためには、合剤の安全性、主薬と β -lactamase inhibitor の体内動態、生体内効果等、広い基礎、臨床を通じた協同研究が必要なることを強調したい。

シンポジウム(I)

抗生物質の併用療法

司会のことば

真下啓明

東京厚生年金病院

抗生物質の臨床応用以来、早い時期から併用療法は魅力ある考え方として検討されてきたが、他面 misuse あるいは abuse の最大の原因と批判され、化学療法を専攻する学者の多くは併用に対しては極めて慎重な態度をとってきた。また本学会においても繰返し論議されてきたところである。

今回改めてこの問題がとりあげられた所以は抗生物質の作用機序も漸次明らかにされ、臨床的根拠以外に基礎～理論的根拠から併用が行われているものもあり、併用に対する考え方にも変化がみられるからであろう。併用療法のすべてにわたり検討することは限られた時間内では困難であると考えられるので、本シンポジウムにおいては、I. 抗菌スペクトル拡大を目標とした併用、すなわち複数菌感染、原因菌不明あるいは感染予防の立場からの併用、II. 抗菌力増強を期待する併用として作用機序の立場からの根拠、III. 併用毒性および相互作用 (interaction)、の3分野に分けて討議をしたい。

I の分野では西浦教授により Cefsulodin という特異な抗緑膿菌性抗生物質と Mecillinam など広域スペクトル抗生物質との併用が臨床的に有意義か否か、天木教授らにより白血球における敗血症の予防あるいは治療に併用を行う根拠とその有意性、また中山博士により外科術後感染予防に併用がいかなる有義があるかを討議していただく予定である。

II では五島教授により PC 系相互の併用が β -lactamase あるいは PBP の立場からいかなる効果をあげうるか、本間教授からは緑膿菌を対象として、 β -lactam 剤によって生じた L-form に対する macrolide 剤の効果、

また今野教授からは最も併用される機会の多い β -lactam 剤と Aminoglycoside 剤併用時の作用機転についてそれぞれ興味ある内容が発表されると期している。

またⅢにおいては Cephalosporin 系と Aminoglycoside 系との併用による腎毒性および、いわゆる抗生物質相互間の interaction について発表が行われる予定である。

I 抗菌スペクトルの拡大

(1) Cefsulodin と広域スペクトルの抗生物質

西浦常雄

岐阜大学泌尿器科学教室

In vitro で示される抗生物質の併用効果を *in vivo* で、とくに臨床症例における成績で証明しようとすることは極めて困難なことである。

Cefsulodin (CFS) は緑膿菌に対する抗菌力が著しく強く、しかも他の抗緑膿菌化学療法剤に比して副作用が極めて少ないという利点がある。しかし緑膿菌以外の尿路感染菌に対する抗菌力が弱く、そのため菌交代の発生頻度が高いという欠点が認められる。そこで私共は抗生物質の併用による抗菌スペクトルの拡大を臨床的に検討するに当り、Cefsulodin 単独投与と、Cefsulodin と Pivmecillinam との併用投与とを比較してみることにした。

併用剤として Pivmecillinam を選んだ理由は、Mecillinam が尿路感染菌に対する Cefsulodin の抗菌スペクトルの欠損部分をかかなり補っているということであるが、それと同時に、基礎的な検討では、ある程度の相剰作用が認められるということである。たとえば、*in vitro* の検討で、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. mirabilis* などに対して相剰効果がみられ、*in vivo* の検討でも *S. marcescens* 感染マウスに相剰効果が証明されている。

この場合の両剤の混合比に関しては、CFS 1:PMPC 2 が最も効果的であるが、ついで CFS を多くした 4:1 とした場合となっている。

CFS と PMPC との併用による毒性発現の可能性についても、ラットに対する大量投与で検討されているが、とくに異常は認められていない。

Cefsulodin (CFS) 0.5g 静注および Pivmecillinam (PMPC) 0.1g 内服時の血中濃度および尿中濃度の、それぞれの peak 値の比は 1:20, 1:5 くらいとなる。

緑膿菌の感染が認められる慢性複雑性尿路感染症を対象とし、CFS は 0.5g を 1日 2回静注し、PMPC は

0.1g ずつ 1日 4回内服し、5日間の投与後に、UTI 薬効評価基準によって効果を判定した。

54年4月から55年3月にわたって、multiclinical に施行し、107症例についての成績がえられたが、除外、脱落を除いて、本日の解析には緑膿菌単独感染 22例、緑膿菌を含む混合感染 45例、合計 67症例を対象としている。

UTI 薬効評価基準によって、緑膿菌感染症に対する CFS 単独投与時の臨床効果を検討した。SCE-129 研究会症例 119例と、Sulbenicillin との比較検討時の CFS 投与症例 81例と、今回の PMPC との併用投与の 67例の総合有効率を比較してみると、単独感染ではそれぞれ 53%, 53%, 68% となり、PMPC 併用が優れた成績であるが、有意差ではなかった。混合感染ではそれぞれ 25%, 33%, 33% となり、全体ではそれぞれ 46%, 44%, 45% の総合有効率となって、有意差は認められなかった。

これらの3つの CFS の治験の back ground を UTI 薬効評価基準の群別構成率で検討してみると、有意の差がみられ、PMPC 併用では混合感染症例が多く、しかもその中のカテーテル留置の G-5 の症例が多く、すなわち、より難治症例が多くなっている。SCE-129 研究会症例は最も back ground が異なっており、しかも CFS の投与量もまちまちである、などの理由から、今後は SBPC との比較検討時の症例だけを CFS 単独投与症例として、PMPC との併用症例と比較して解析を進めて行くことにする。

なおこの両者の back ground も、全体としては有意の差であるが、これは単独感染と混合感染との比が大きく違うことによるもので、単独感染同志、混合感染同志では back ground に有意差は認められず、比較解析は可能と考える。

P. aeruginosa の CFS 感受性は、CFS 単独投与群と PMPC 併用とで有意差は認められない。

しかし、混合感染として認められた *P. aeruginosa* 以外の菌種の CFS 感受性は、PMPC 併用群が有意に耐性側に偏っているという像がみられた。

CFS 単独投与群の菌株の MPC 感受性は測定していないが、PMPC 併用群の *P. aeruginosa* 以外の菌種の MPC 感受性は、約 50% が 25 μ g/ml (10^6 CFU/ml) 以下で、約 70% が 100 μ g/ml 以下となっていた。

単独感染における総合有効率は、CFS 単独投与群で 53% であるのに対し、PMPC を併用することによって、68% と高率になっているが、これは著効例の増加と無効例の減少によるものである。

細菌尿に対する効果を検討すると、CFS 単独投与で

29%であった陰性化率が、PMPCの併用によって54%と増加している。これは菌交代率が42%から18%に減少したことによると思われる。

膿尿に対する効果は、PMPCの併用によってやはり全体として改善の傾向が認められ、正常化率は22%から32%へ、逆に不変率は60%から54%となっている。

以上の傾向は症例の分布表でも認められる。すなわちPMPCの併用によって、菌交代が少なくなり、その結果、細菌尿効果では陰性化と判定される症例が多くなり、また菌交代の減少による膿尿改善の症例も加わり、CFS単独投与の際に、菌交代、膿尿不変の枠内の症例が、無効判定の境界を超えて有効、著効の症例に変わったものと思われる。

単独感染における*P. aeruginosa*の消失率は、PMPCの併用によって64%から73%に上昇しているが、推計学的には有意の差とはなっていない。

しかし投与後出現菌株は、CFS単独投与45例中に33株認められたのに対し、PMPCの併用22例では8株にすぎず、この出現率73%と36%は有意の差を示している。

混合感染症における総合有効率は、CFS単独投与群もPMPC併用群もいずれも33%で、併用による効果は認められていない。しかし細菌尿効果と膿尿効果にわけてみると、有意差ではないが多少興味のある細かな変化がみられている。

すなわち、細菌尿に対する効果では、陰性化率がPMPCの併用によって25%から20%に、不変率が42%から60%に増加しているが、膿尿に対する効果では逆に正常化が17%から29%に増加し、不変率が67%から49%に減少している。

細菌の消失率は尿路感染菌全体ではPMPCの併用によって66%から50%へと有意の低下を示しているが、これはグラム陰性菌の消失率が71%から51%に有意の低下を示したことによる。グラム陰性菌の中では*P. aeruginosa*は67%から61%の低下で、大差はないが、*Serratia*単独投与群では5株で、60%の消失率であったものが、PMPC併用群では14株に著増し、しかも21%の消失率しかえられなかったことが大きくくびいている。

しかし、投与後出現菌株は、CFS単独群36例では23例64%に認められたのに対して、PMPC併用群45例では14例31%に認められたのにすぎず、有意の差となっている。

混合感染症例でPMPCの併用によって細菌尿効果と膿尿効果が逆転する傾向が認められたが、これを症例の

分布表で検討してみると、CFS単独投与で菌交代、膿尿不変となった症例が、併用によって菌交代が少なくなり、これが原因菌存続、膿尿改善症例に移ったものと推定される。しかし総合臨床効果では無効の枠の中の移動なので、総合有効率に変化はなかったものと解される。

副作用については、少なくともPMPCの併用によって発生率が増加するという傾向は認められなかった。

以上の結果をまとめると、この投与量によるPMPCの抗菌活性が多少弱いためか、CFSにPMPCを併用することによって、混合感染症例における総合臨床効果に差違は認められず、また基礎的検討で認められたような相剋効果を臨床的検討で証明することはできなかった。PMPCの臨床的抗菌活性が弱いことは、除外となった*P. aeruginosa*以外の細菌による感染症例において総合有効率が24%にすぎなかったことでもわかる。しかしPMPCの併用によって投与後出現細菌の出現を明らかに抑制することができ、結果として菌交代の発生率を低下させる傾向が認められた。このことは*P. aeruginosa*の単独感染の症例では細菌陰性化率の上昇と総合有効率上昇の傾向を作る。混合感染症例は元来難治性であるので、その総合有効率を上昇させるには広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を必要とするが、PMPCの併用によって、投与後に起こる菌交代を、少なくとも一時的には抑制し、*P. aeruginosa*優位の状態を保ち、多少とも全体としての菌数を減少させた場合にはそれ相当の膿尿の改善をきたすものと考えられる。

(2) 急性白血病に合併した敗血症の予防と治療

武尾 宏・天木 一太

日本大学第1内科

目的：急性白血病の治療成績は、抗白血病剤の多剤併用による緩解導入療法により、着実に向上し、緩解率の向上と生存期間の延長がみられる。しかし、緩解導入前や導入中に出現する高度の白血球減少、とくに好中球の減少は、重症感染症の合併をきたしやすく、白血病化学療法の大きな妨げとなっている。

今回、これらの重症感染症の中でも、肺感染症について致命率の高い敗血症について、抗生物質の併用療法の効果を検討したので報告する。

対象ならびに方法：1971年から1978年までの8年間に当科に入院した急性白血病155例のうち、敗血症を併発した45症例を対象とした。男女比は29:16、年齢は16~70才(中央値34才)であり、病型は急性骨髄性白血病(AML)31例、急性前骨髄球性白血病(APL)

2例、急性単球性白血病 (AMoL)、分類不能の急性白血病 (AL)、慢性骨髄性白血病の急性転比例 (CML-BC) が各1例、急性リンパ性白血病 (ALL) 5例、赤白血病 (Er. L) 4例である。白血病の経過中に輸血や薬剤と関係のない 38℃ 以上の発熱がみられた場合は、ただちに血液、尿、喀痰、咽頭粘液の細菌培養を行ない、その後、抗生物質の投与が行われた。予防投与例では発熱がみられなくても、好中球数が 1,000/ μ l 以下に減少した時点で抗生物質が投与された。抗生物質の種類は A 群としてアミノグリコシッド系抗生物質 (gentamicin 40 mg \times 3~6/day, dibekacin 50 \times 3~4/day, tobramycin 60 \times 3~4/day)、B 群として広域合成ペニシリン系抗生物質 (carbenicillin 13~30 g/day, sulbenicillin 20~30 g/day)、C 群としてセファロスポリン系抗生物質 (cephalothin 4~12 g/day, cefazolin 4~8 g/day) などであり、この他に minocycline 200~600 mg/day または

lincomycin 6~9 g/day と A, B, C のうちいずれか 1 剤を組合せたものをその他の群とした。敗血症の発症時期は血液培養で菌が分離された時点とした。効果判定は、37℃ 以下に解熱して菌陰性となり、その後 7 日以上平熱が持続したものを有効とし、解熱傾向が認められず死亡したもの、および、いったん解熱傾向がみられても 6 日以内に再発熱したものは無効とした。

結果：

1) 敗血症の年次別出現頻度と致死率 (表 1)

1971 年から 1972 年までは 1 症例当り敗血症は 1 例であったが、1973 年以降増加しており、8 年間で 45 症例に 59 例認められ、1 症例当りの合併頻度は 1.3 であった。敗血症が直接死因となったものは 45 症例中 26 例 (58%) であり、致死率の推移をみると毎年増加する傾向が認められた。死亡例 26 例中 18 例 (70%) は菌検出後 7 日以内に死亡しており、その中でもショックを併

表 1 Chronological incidence of septicemia in patients with acute leukemia

Year	No. of patients with leukemia	Episodes of septicemia		
		No. of patients (%)	No. of incidence (%)	No. of mortalities (%)
1971~72	31	7 (22)	7 (22)	3/7 (43)
1973~74	46	16 (35)	22 (48)	8/16 (50)
1975~76	32	12 (38)	16 (50)	7/12 (58)
1977~78	46	10 (22)	14 (30)	8/10 (80)
Total	155	*45 (29)	59 (38)	26/45 (58)

* Sex M : F = 29 : 16 Age 16~70 (Med. 34)

表 2 Causative organisms and response to antibiotics during the antileukemic therapy
(No. of response/No. of positive blood culture)

Organisms	Before induction	Initial induction	Reinduction (relapse)	Intensification	Terminal phase	Total (%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	0/1	6/7			0/5	6/13
<i>E. coli</i>	3/4	1/3	1/3		0/3	5/13
<i>Klebsiella</i> sp.	2/4	1/2	0/2	0/1	0/1	3/10
<i>Enterobacter</i> sp.	2/2	2/4			0/3	4/9
<i>Serr. marcescens</i>	1/1					1/1
<i>Proteus</i> sp.					0/1	0/1
GNR		0/1			0/1	0/2
<i>Staph. aureus</i>	1/1	3/5		1/1		5/7
β - <i>Streptococcus</i>	1/1					1/1
<i>B. cereus</i>		1/1				1/1
<i>Corynebacterium</i>	1/1					1/1
<i>Enterococcus</i>					0/1	0/1
GPR		2/2	1/1		0/1	3/4
Fungi			1/1		0/4	1/5 (20)
Total (%)	11/15 (73)	16/25 (64)	3/7 (43)	1/2 (50)	0/20 (0)	31/69 (45)

表 3 Septicemia caused by two organisms

Organisms	Episodes	Cures
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i>	2	
<i>E. coli</i> + <i>Staph. aureus</i>	1	
<i>E. coli</i> + <i>Enterococcus</i>	1	
<i>Klebsiella</i> + <i>Enterobacter</i>	2	1
<i>Klebsiella</i> + <i>Proteus</i>	1	
<i>Klebsiella</i> + <i>Staph. aureus</i>	1	1
<i>Ps. stutzeri</i> + <i>Ps. cepacia</i>	1	1
<i>Enterobacter</i> + <i>Rhodotorulla</i>	1	
	10	3

発した7例は2日以内に死亡している。

2) 起炎菌の検出数と有効率(表2)

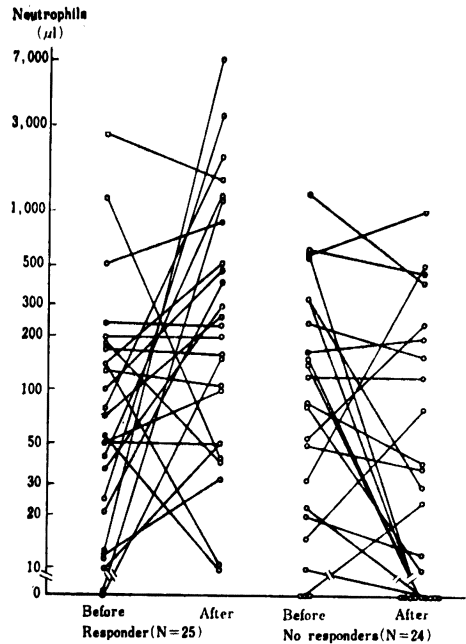
起炎菌の抗生物質に対する効果を白血病の治療時期でみると、治療前期が73%、初回緩解導入期64%、再発導入期43%、強化療法期50%であり、末期に検出された20株中抗生物質はすべてに無であった。グラム陰性菌の占める比率は69株中49株(71%)と高率であるのに対して、有効率は19/49(39%)と低率であった。

同時に2種類の起炎菌を認めたものが10例認められ、そのうち*E. coli*、*Klebsiella*を含んだものが8例あり、他の2例はブドウ糖非醗酵菌によるもの、および*Enterobacter*と真菌との混合感染であった。10例中3例が治癒したが他の7例は全例死亡し、混合感染の致命率の高いことが認められた(表3)。

3) 抗生物質の併用効果(表4)

敗血症に対して1剤だけを投与した群では緩解導入期に5例中3例有効であったが、緩解導入前と末期では有効例がなく、合計11例中3例(27%)に有効であった。2剤併用群では緩解導入前で6例全例が有効であ

図 1 No. of neutrophils before and after antibiotic therapies of septicemia



り、緩解導入中でも10例中9例に有効であった。しかし、末期では1剤投与例と同様に有効例はみられなかった。組合せによる有効率の差をみると、A+B群で14例中10例、71%、A+C群で6例中4例、67%、B+C群では2例中1例でありアミノグリコシッドとの併用例に有効率が多くみられた。合計では22例中15例、68%が有効であった。3剤併用群では9例中4例、44%の有効率であった。その他の群では7例中5例に有効で71%の有効率であった。それぞれの有効率を比較検定した結果、1剤投与群の有効率27%と2剤併用群の有効

表 4 Effects of combination antibiotic therapy on septicemia during the antileukemic therapy

Antibiotics	Incidence of septicemia (No. of response/No. of incidence)				
	Before induction	During induction	Terminal phase	Total	Response rate (%)
A	0/1	1/1	0/1	1/3	27
B	—	0/2	0/1	0/3	
C	0/1	2/2	0/2	2/5	
A+B	4/4	6/7	0/3	10/14	68
A+C	2/2	2/2	0/2	4/6	
B+C	—	1/1	0/1	1/2	44
A+B+C	1/1	3/6	0/2	4/9	
Others	1/1	4/6	—	5/7	71
Total	8/10	19/27	0/12	27/49	55

A: GM, DKB, TOB B: CB/SBPC C: CEZ, CET Others: A, B or C+MNC or LCM

表 5 Effects of prophylactic administration of antibiotics

	Cases	Days of neutropenia (N<1,000)	Afebrile days (N<1,000)	% Days afebrile (N<1,000)	Cases afebrile (%)
Prophylaxis	34	897	617	68.8	13/34 (38)
Single antibiotic	16	360	300	83.3	9/16 (56)
Combination antibiotics { 2 drugs	9	214	128	59.8	2/ 9 (22)
{ 3 drugs	9	323	189	58.5	2/ 9 (22)
No prophylaxis	32	874	527	60.3	8/32 (25)

率 68% との間には 5% の危険率をもって有意差がみられた。また、その他の群の有効率 71% と 1 剤投与群の 27% との間にも 10% の危険率で推計学的に差を認めた。しかし、3 剤併用群と 1 剤投与群または 2 剤併用群との間には有効率の上で差はみられなかった。

4) 好中球数と敗血症治療効果との関係 (図 1)

敗血症有効例と無効例について抗生物質投与前後の好中球数の推移をみると、抗生物質投与前、すなわち敗血症発症時には有効例の中央値は 178/ μ l であり、無効例の 180 と比較して差はなかった。しかし、有効率では投与後、すなわち敗血症治療時に 15/25 例 (60%) が好中球数の増加を示し、無効例では逆に投与後 14/24 例 (58%) が好中球数の減少を示した。これらのことから、敗血症治療の要因は好中球数の増加がもっとも大きなものであるが、有効例の中で好中球数が 1,000 をこえた症例は 5/25 例と少なく、多くの症例は 500 以下にとどまった。

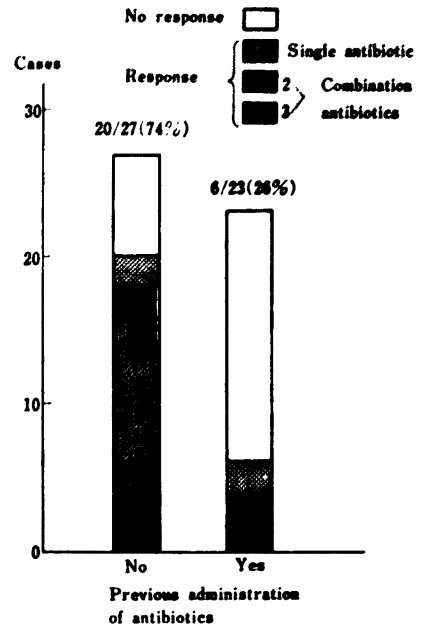
5) 抗生物質の予防投与の効果 (表 5)

初回緩解導入時に発熱のない症例について、好中球数が 1,000 以下になった時点から、抗生物質の予防投与を行った症例 34 例と、予防投与を行わなかった症例 32 例について retrospective に検討した。予防投与例の好中球 1,000 以下の日数 897 日のうち無熱日数は 617 日 (68.8%) であり、非投与群では 874 日のうち 527 日 (60.3%) で、両者の間に危険率 10% 以下で差が認められた。投与薬剤別では 1 剤投与例が 83.3% で 2 剤、3 剤併用に比較して、無熱日数の延長を認めた。無熱症例数は両者の間で差はなかった。

6) 予防投与中に出現した敗血症の治療効果

敗血症発症時にすでに抗生物質を 5 日以上投与されていた症例と、敗血症発症時点ではじめて抗生剤が投与された症例とについて、敗血症の治療効果をみた。抗生物質がすでに投与されていた 23 例では有効例はわずか 6 例 26% であった。有効例 6 例の治療内容は 1 剤投与が 2 例、2 剤併用が 4 例であった。一方、敗血症発症まで抗生物質が投与されなかった群では 27 例中 20 例 (74%) が有効であり、抗生物質の組合せは 1 剤が 2 例、2 剤が 14 例、3 剤が 4 例であった (図 2)。

図 2 Influence of previous administration of antibiotics on response to combination antibiotic therapy for septicemia



結論：急性白血病 45 症例に合併した敗血症 59 例について抗生物質の併用療法の効果を検討し、以下の結論をえた。

1) 敗血症の起炎菌はグラム陰性桿菌が 49/69 株 (71%) を占めたが、抗生物質に対する有効率は 19/49 (31%) と低率であった。

2) 抗生物質の有効率は 2 剤併用例が 1 剤投与例に比べて有意に高かった。3 剤併用と 1 剤または 2 剤併用例との間には有効率の差はなかった。

3) 有効例の好中球数は無効例に比べて有意に上昇していたが、1,000/ μ l 以上の症例は少なく、多くは 500/ μ l 以下で変動していた。

4) 予防投与群に有意の無熱日数の延長がみられたが、無熱症例数の比較には差がなかった。

5) 敗血症出現時にすでに抗生物質が投与されている例では、未投与例より敗血症の有効率が低下していた。

(3) 術後感染予防

中山 一 誠

日本大学医学部第3外科

抗生物質の併用療法、とくに術後感染予防について、臨床および基礎について、私共の成績と見解について述べる。

外科手術はその程度により概念的に、無菌手術、準無菌手術、汚染手術と大きく3つに分けて分類することができる。私共の腹部外科術後感染の頻度は、無菌手術で4.5%、準無菌手術では4.6%、汚染手術では34.7%である。このうち併用療法の対象となっているのは、汚染手術の約50%であり、その使用剤はアミノ配糖体系抗生物質と β -Lactam系抗生物質の併用である。無菌手術、準無菌手術においては、すべて単独使用である。したがって無菌手術、準無菌手術においては、併用療法の必要はないと考えているが、4.5%前後の術後感染の発生率を、さらに併用療法により減少させることが可能であれば、副作用、耐性菌の出現、あるいは増加がないという必要条件と、併用薬剤の pharmacokinetics が一致しているという充分条件をそろえた上で、それなりの意義があると考えている。併用療法に関しては、古くから優れた先人の業績があり、各時代に対応して臨床、基礎両面において貢献している。しかし、一般的には基礎面の研究が発達しつつあるのに対して、臨床面では単独治療と併用療法との間でのクリアーカットの成績の

表 併用療法の目的

1. 抗菌スペクトルの拡大
 - a. 混合感染に対して
 - b. 重症感染に対して
 - c. 感染に対する防禦機能低下に対して
 - d. 腸管無菌法
 - e. 感染防止の増強
2. 相乗作用効果
 - a. Dihydrofolic acid reductase and synthetase inhibitor
 - b. β -Lactamase inhibitor
Penicillinase inhibitor
Cephalosporinase inhibitor
3. 菌交代および菌交代症の防止
 - a. Cefsulodin と Cefotiam の併用
4. 副作用の軽減
 - a. Aminoglycoside と Fosfomycin の併用
 - b. Aminoglycoside と Glucalun の併用

比較が検討されていないのが現状と考える。そこで併用療法目的について criteria を提出したいと思う(表)。抗菌スペクトルの拡大については、a, b の項目については原因菌の検出の有無にかかわらず異論のないところである。cに関しては、一部 hematologist の間でルーチン化されており、dに関しては主に腹部外科領域において確立されている。eに関しては今回とくに加えた項目であり、すでに述べたとおり、今後の研究課題である。相乗作用効果については JAMETZ, 石山らの法則以来、徐々にその研究は基礎面において進行しつつある。aについては sulfamethoxazole-trimethoprim の合剤が広く臨床において使用されている。bについても同様に、Ampicillin と IsoxazolyI 系ペニシリン薬剤の合剤が使用されている。最近では Penicillinase inhibitor として Clavulanic acid の登場により Amoxicillin との2:1の合剤が Phase II study で検討されている。以下、相乗作用効果について実験成績を述べる。 β -Lactamase を *K. pneumoniae* ATCC 29665, および *E. coli* REC1 から抽出、部分精製を行い enzyme kinetics を検討した。基質には Amoxicillin を、inhibitor には、Clavulanic acid を用いた結果、*K. pneumoniae* β -Lactamase に対し、阻害定数 (K_i) は $0.063 \mu\text{M}$ で阻害されるのに対し、*E. coli* β -Lactamase に対しては阻害定数 (K_i) は $0.25 \mu\text{M}$ と明らかに阻害効率の悪結果を得た。一方、病巣分離菌に対する MIC を検討したところ、黄色ブドウ球菌では $10^6, 10^8$ 接種でも併用群のほうが感性側に shift が見られ、とくに 10^8 で顕著であった。肺炎桿菌については、同様に併用群のほうが優れた感受性を示しており、肺炎桿菌が Penicillinase 産生型の菌種である点を物語っている。大腸菌については cell free system における実験では確かに阻害効果が認められたが、MIC で見ると Amoxicillin 単独、Clavulanic acid 単独と併用では差が見られず、このことが臨床効果において問題点となる。もちろん併用効果については、FIC index で検討するとか、Box 法で実験するとか種々のアプローチの仕方はあるが、それぞれ一長一短があり、臨床効果に対する相関性については議論の余地がある。

菌交代および菌交代症の防止については、緑膿菌にだけ優れた感受性を示す Cefsulodin の出現により、その概念が生れた。Cefotiam, Cefsulodin, それぞれ 500mg one shot 静注時の血清中濃度が各菌種をどの程度阻止するかを検討した。Cefotiam はその血清中濃度内で、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. aureus* を約 90% 阻止する。Cefsulodin は *P. aeruginosa* は 100%, *S. aureus* を約 90% 以上阻止する。しかも両剤がセファロスポリン系薬剤であるため pharmacokinetics も同

一であるのでこの現象をさらに検討してみると、外科病巣由来緑膿菌に対する MIC は併用の意味は金もなく、むしろ緑膿菌を主体とする混合感染あるいは菌交代、菌交代症の防止において意味がある。ブドウ球菌に関しては Cefotiam が最も優れ、次いで 1:1 の併用剤、Cefsulodin の順となっている。したがって相乗作用は認められなかった。大腸菌についても、ブドウ球菌と同様の関係にある。しかし Cefsulodin でも 10^6 で $100 \mu\text{g/ml}$ 以下に全株が阻止されており Cefsulodin は narrow か broad かの議論の対象となる。肺炎桿菌についても大腸菌と同様の傾向と理論が成立つ。エンテロバクターについては Cefotiam dominant の成績であり併用効果は認められない。セラチヤに関しては、本菌種だけに対して Cefotiam と Cefsulodin の併用効果が示された。とくに 10^8 において Cefotiam と Cefsulodin の併用が優れた感受性分布を示した。この現象を証明するものとして、*in vitro* の増殖曲線においても明らかに相乗効果が認められた。したがって 3 番目の項目は抗菌スペクトルの拡大と同時に一部相乗作用効果が認められた。次に実際に併用した場合の pharmacokinetics はどうなるかを検討した。Cefotiam, Cefsulodin 500 mg ずつ計 $1,000 \text{ mg}$ を one shot で静注した時の血清および、尿中濃度を HPLC にて測定した。血清中の Cefotiam の濃度は、最高 $50 \mu\text{g/ml}$ を示し、2 時間で $2.3 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間では測定不能であった。Cefsulodin の濃度は最高 $33 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間で $5.1 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間では測定不能であった。尿中濃度については、Cefotiam は投与後 1 時間で最高濃度を示し、 $3,178 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で $228 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間までの平均尿中回収率は、 86.2% であり、一方 Cefsulodin は同様に 1 時間で最高 $2,728 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で $209 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間での平均尿中回収率は 82.7% であり、両剤の pharmacokinetics は類似の傾向を示した。以上の成績から併用療法を考える場合には、*in vitro*, *in vivo* の成績をきめこまかに検討した上で、臨床検討がなされるべきであり、この菌交代、および菌交代症の防止については、今後、現在進行中の臨床成績を中心に検討する予定である。

4 の副作用の軽減の項目については、従来の併用療法の考え方は抗菌力の相加作用、相乗作用が主に論じられてきたが、副作用の軽減も 1 つの併用療法の手段と考えられる。

Aminoglycoside と Fosfomycin の併用に関しては、常法により、ラットの腎皮質における Dibekacin の局在を RIA により測定したところ、Fosfomycin を併用することにより、Supernatant の増加を見ており、その作用機序の一部として Lysosome に対する作用を考え

ている。Aminoglycoside と Glucaron Na の併用については、Aminoglycoside と Glucaron Na の腎皮質における binding site は同一ではなかろうかとの成績を得た。

以上、臨床および基礎面から、併用療法の私共の考え方と目的について新しい概念をまじえて報告した。

II 抗菌力の増強—作用機序の立場から

(1) Penicillin 剤の併用

五島 璣 智子

東邦大微生物教室

抗菌力の増強を目的とした Penicillin 剤の併用例は、すでに合剤として市販されている Ampicillin と Cloxacillin (または Dicloxacillin) がある。最近 Penicillin, Cephalosporin などの β -lactam 剤の作用機序や、不活化酵素の inhibitor に関する新見解が相ついで報告されている。それらのことから Penicillin 剤相互の併用について、新たな可能性が考えられ、すでに臨床検討に着手したものもある。今回のシンポジウムでは、抗菌力の増強を目的とした Penicillin 剤の併用について、基礎実験成績をもとに検討することにした。

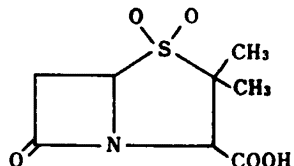
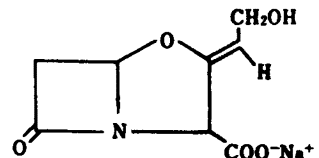
1. Penicillinase inhibitor との併用

1) 耐性ブドウ球菌用ペニシリンとの併用

菌の産生する Penicillinase に不安定な Ampicillin (ABPC) と Cloxacillin による併用効果は、すでに日本化学療法学会における併用のシンポジウムにおいて論議され、ABPC と MPIPC, ABPC と MDIPC の組合せで、それぞれの併用効果について化膿誌に報告されている。またこの種の合剤はすでに市販され、臨床で使用されているので、実験成績は省略する。

2) β -lactamase inhibitor との併用

その構造中に β -lactam 環を有し、それ自身の抗菌力は微弱であるが、菌の β -lactamase を不可逆的に不活化する物質が開発されている。現在実用化が検討されて



いるものに Clavulanic acid と CP-45899 がある。
 今回は ABPC と CP-45899 の併用による抗菌力の変
 化について、*in vitro*, *in vivo* の成績を紹介する。

(1) *in vitro* における併用効果

in vitro での併用効果をしらべるには、通常 Box 法
 による液体培地希釈法にて、MIC の変動による相乗効
 果を確認する方法がとられている。

図1は ABPC 耐性の *E. coli*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*,
Klebsiella (β -lactamase の type は Ia, Ic, III, V) につ
 いて、ABPC, CP-45899 (以下 CP と略す) のそれ
 ぞれ単独時の MIC と、併用時 (Box 法でもっとも協
 力作用のみとめられた両剤の濃度の組合せ) とをプロ
 ットし、線でつなげたものである。CP はもともと抗
 菌力が弱いため、併用による変動は少く、ABPC の濃
 度の変化が著明である。この成績ではいずれの株にお
 いても菌の

β -lactamase による ABPC 不活化を、CP が抑制して
 いることがうかがわれる。

図2の *in vitro* の成績では、*E. coli* と *P. vulgaris*,
P. morganii の5株のうち、*E. coli* の株に併用効果の
 少ないものがあつた。しかし他の株では ABPC およ
 び CP 単独時の MIC よりすべての株が小さい値を示
 している。この実験では両剤の割合を 1:1 としたの
 で、実際には単剤の 1/2 の濃度では有意差とはい
 えない。しかし協力作用のみとめられた株では、MIC
 が 1/16~1/64 以上小さくなつてゐるので、明かな
 相乗効果といえるであらう。

(2) *in vivo* における併用効果

図3は I₀ 型 β -lactamase の *Proteus vulgaris*,
 および III 型 β -lactamase の *E. coli* を感染菌とし
 たマウスの治療実験である。

ABPC, CP 単剤と、ABPC:CP を 1:1 の割合で併
 用した。ED₅₀ はいずれも併用時のほうが小さく、*E. coli*
 では CP 単剤より併用時の MIC のほうが大きく、併
 用効果がみとめられないにもかかわらず、ED₅₀ は CP
 単剤より有効であり、この理由は現在不明であるが、興味

図1 アンピシリンと CP-45899 の併用による
 抗菌力の変動

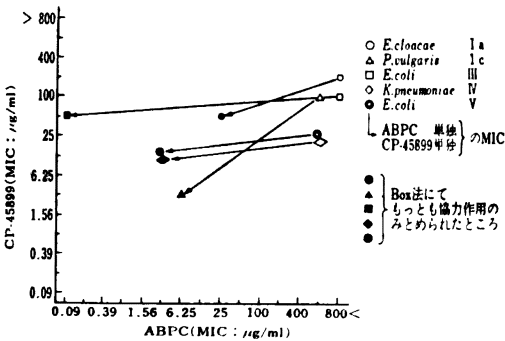


図2 アンピシリンと CP-45899 の併用 (*in vitro*)

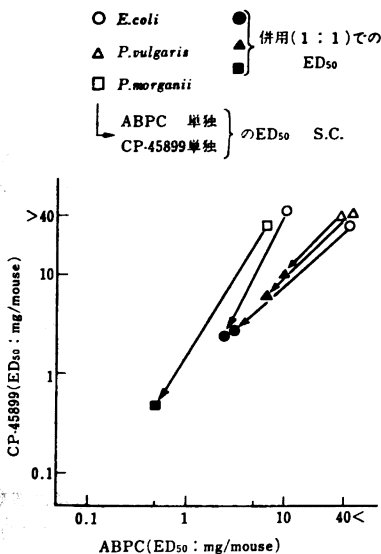


図3 アンピシリンと CP-45899 の併用 (*in vivo*)

Strains	β -lactamase type	Challenge dose (cell/mouse)	Drug				MIC ^a (µg/ml)
			10	20	30	40	
<i>P. vulgaris</i> MLD 2x10 ⁷ (+)	Ic	8x10 ⁷ (+)	ABPC	200	200	200	>400
			CP-45899	200	200	200	200
			ABPC CP-45899	200	200	200	25
<i>E. coli</i> MLD 6x10 ⁷ (+)	III	6x10 ⁷ (+)	ABPC	400	400	400	>400
			CP-45899	400	400	400	200
			ABPC CP-45899	400	400	400	400

(+): 5% mucin

図4 アンピシリンと CP-45899 の併用 (*in vivo*)

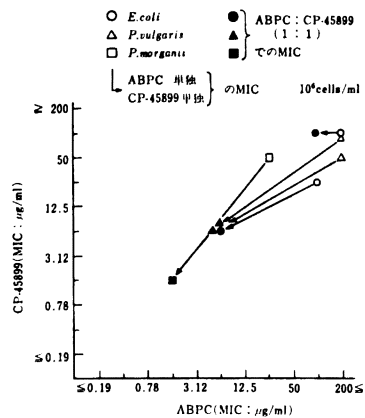
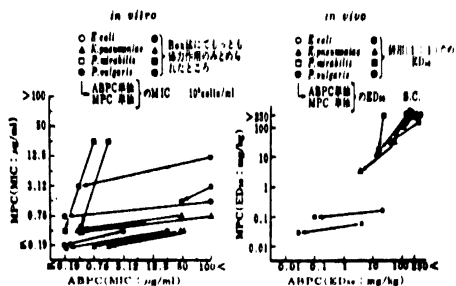


図5 アンピシリンとメシリナムの併用



のある成績であった。

図4は、図2の *in vitro* で行った菌株の *in vivo* 成績である。すべての株に併用効果がみとめられており、とくに *E. coli* の1株は、*in vitro* での併用効果は僅かであるにもかかわらず、*in vivo* の効果が大きい点が注目された。

2. Penicillin Binding Protein(PBP) の親和性のパターンに差のある薬剤間の併用

1) Ampicillin と Mecillinam の併用

Mecillinam(MPC) は PBP の2に強い親和性を有するが、PBP の1, 3にはほとんど親和性がない。ABPC は PBP の1, 3に結合するが、2にはほとんど親和性を示さない。この2剤を同時に併用した場合の抗菌力の変動をしらべたのが図5である。

in vitro ではすべての株に併用効果がみとめられている。とくに ABPC の抗菌力が著しく増強されている株が多い。MPC の抗菌力が強まっている例は、この中で *P. mirabilis* だけにみられた。

in vivo では、*Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* のすべてが ABPC, MPC 単剤では無効であるが、1:1の併用により ED₅₀ が小さくなり、かなりの併用効果がみとめられた。

また Cephalexin (PBC の3に親和性が大きい)、と MPC の併用効果については、京都薬大の大槻氏の試験で、*E. coli*, *Klebsiella* における *in vitro*, *in vivo* 効果が報告されている。

以上、ペニシリン相互の併用は、理論的にその可能性が十分に予測されるものであるが、実験成績においても *in vitro*, *in vivo* ともに併用効果がみとめられた。

(2) 緑膿菌に対するマクロライドと細胞壁障害作用を有する抗生物質との併用効果

本間 遼*1・笠井 隆夫*2

東大医科学研究所細菌研究部

尿路感染、慢性気道感染ではしばしば化学療法で十分な効果がえられない。これには多くの原因が考えられるが、化学療法の併用等の投与方法を改善してみることもその対策の1つかと思う。この意味で緑膿菌の生態学的観点から、新しい併用の基礎的研究を行ったので報告する。

既報¹⁻³⁾のように山本等は緑膿菌から安定したL型菌を分離したが、これに対しては親株に有効な抗生物質は無効になるか、感受性を失う傾向を示すこと、これに対しマクロライドは著しく感受性を増大することを見出した。同時に著者等は慢性気道感染症、尿路感染症およびウシの乳房炎の症例から不安定なL型菌を高率に分離した。もしこの不安定なL型菌が安定したL型菌と同じ薬剤耐性パターンを示すとすれば今までの化学療法はこの観点から再考する必要が生ずる可能性がある。

以上の理由から演者は河原條、笠井等と共に緑膿菌の細胞壁に障害を与える薬物或いは抗生物質をマクロライドと併用した場合に併用効果を示さないかどうかを検討した。

マクロライドとしては midcamycin (MD) および、その誘導体 miokamycin (MOM: 9,3"-di-o-acylmidecamycin) を用い。併用抗生物質としては carbenicillin (CB-PC), fosfomycin (FOM), debekacin (DKB), polymyxin B (PX-B) を用いた。

まず緑膿菌の spheroplast がマクロライドに感受性を示すかどうかについて河原條等⁴は CBPC と MD 或いは MOM について調べた結果、*in vitro* におけると同様、*in vivo* においても併用効果を明らかに認め報告した。

I. 基礎実験

(1) 表面活性剤として EDTA の低濃度に短時間緑膿菌を作用させた後、0.5 M 蔗糖を含む BHI 寒天培地に培養すると、EDTA処理した場合には薬剤耐性パターンが未処理のものと著しく異なっていた。ディスク法の結果を表1に示したがマクロライドに対しては著しく感受性を増していた。

(2) DKB は低濃度で緑膿菌の細胞壁に断裂をおこ

*1 現、北里研究所

*2 現、明治製菓中央研究所

表 1 Antibiotic disc-sensitivity tests with EDTA-treated and non-treated cells of *P. aeruginosa* IFO 3455

Antibiotics	Disc conc. (μg)	EDTA-treated ($5 \times 10^{-8}\text{M}$)	EDTA non-treated
Carbenicillin	30	14	14
Ampicillin	30	8	8**
Cephalothin	30	8	8
Streptomycin	50	15	16
Kanamycin	50	11	11
Gentamicin	30	21	24
Dibecacin	30	30	25
Chloramphenicol	100	15	8
Tetracycline	200	20	15
Lincomycin	30	8	8
Polymyxin B*	100	19	17
Colistin*	150	15	14
Leucomycin	30	11	8
Erythromycin	50	13	8
Josamycin	30	12	8
Oleandomycin	30	10	8
Midecamycin	50	13	8
MOM	50	14	8

Medium: BHI agar containing 0.5 M sucrose.

* Units

** Diameter (8 mm) of disc.

させることは故、中沢昭三教授によって見出されている。従ってDKBとMDの併用について検討した。その結果 *in vitro* でも著明な効果を認めたが、マウスでの緑膿菌感染実験でも単剤投与群と併用群との間に生残率で統計的に明らかに有意差を認めた(表2)。

(3) PX-Bが細胞壁外膜に作用することは知られているが、故小池聖淳教授により *breb* を生ずることが電子顕微鏡による微細形態上の変化として始めて発見されたものである。

そこでPX-BとMD或いはMOMとの併用を検討した。*in vitro* において著明な併用効果を認めたが、*in vivo* のマウスの感染実験でもその生残率において単剤と併用群では統計上有意差を認めた(表3)。

(4) FOMは細胞壁合成阻害剤であるので、FOMとMOMの併用を検討した。*in vitro* においてもマウスの感染実験においても前同様、併用効果を明らかに認めた(表4)。

II. 臨床応用

河原條が始めにCBPCとMDまたはMOMの併用を行った後、真下教授が同好の研究者で班を組織し、 β -lactam系抗生物質とマクロライドとの併用の臨床応用の検討を行った。方法としてCBPC或いはSBPCを1週間投与し、引続いてMOMとの併用を行い、喀痰中の緑膿菌数の増減を調べた。9名の気道感染症と1名の泌尿器感染症患者のうち、2名は併用後緑膿菌の消滅をみ、2名は著減した。3名は併用前に菌が消失してし

表 2 Synergistic effect of midecamycin (MD) and dibekacin (DKB) against experimental mouse infection with *P. aeruginosa* IFO 3455

Experiment	Challenged route and dose (viable cell per mouse)	Group	Administered dose of antibiotic (per mouse)	Protection* rate (%)	P value
1	IP** (7.5×10^7)	A	DKB 0.1 mg + MD 2 mg	4/10 (40)	A : B = 0.043
		B	DKB 0.1 mg	0/10 (0)	
		C	MD 2 mg	0/5 (0)	
		D	Control	0/5 (0)	
2	Burned sit (9.8×10^4)	A	DKB 0.1 mg + MD 0.2 mg	6/10 (60)	A : B = 0.084
		B	DKB 0.1 mg	2/10 (20)	
		C	MD 0.2 mg	0/5 (0)	
		D	Control	0/5 (0)	
3	Burned sit (1.1×10^5)	A	DKB 0.1 mg + MD 0.2 mg	16/30 (53.3)	A : B = 0.032
		B	DKB 0.1 mg	8/30 (26.7)	
		C	MD 0.2 mg	0/10 (0)	
		D	Control	0/10 (0)	

Used mouse, four-week-old (experiment 1) and six-week-old (experiment 2, 3) ddy female mouse, SPF.

* No. of survived seven days after infection/No. of infected.

** IP, intraperitoneal.

表 3 Synergistic effect of midecamycin (MD) or MOM and PX-B against *P. aeruginosa* mouse infection

Experiment	Challenged strain and dose (Viable cell per mouse)	Group	Administered dose of antibiotic (per mouse)	Protection* rate (%)	P value
1	IFO 3455 (3.3×10^7)	A	PX-B 500 U+MD 2 mg	13/15 (86.7)	A : C=0.015 B : C=0.042
		B	PX-B 500 U+MOM 2 mg	12/15 (80)	
		C	PX-B 500 U	7/16 (43.8)	
		D	MD 2 mg	0/15 (0)	
		E	MOM 2 mg	0/15 (0)	
		F	Control	0/12 (0)	
2	IFO 3455 (5.5×10^7)	A	PX-B 500 U+MOM 2 mg	11/20 (55)	A : B=0.024
		B	PX-B 500 U	4/20 (20)	
		C	MOM 2 mg	0/20 (0)	
		D	Control	0/20 (0)	
3**	No. 5 (4.1×10^6)	A	PX-B 500 U+MOM 4 mg	9/10 (90)	A : B=0.0027
		B	PX-B 500 U	2/10 (20)	
		C	MOM 4 mg	0/10 (0)	
		D	Control	0/10 (0)	
4	No. 5 (6.1×10^6)	A	PX-B 500 U+MOM 4 mg	11/20 (55)	A : B=0.0096
		B	PX-B 500 U	3/20 (15)	
		C	MOM 4 mg	0/20 (0)	
		D	Control	0/20 (0)	

Used mouse ; four-week-old ddy female mouse, SPF.

* No. survived/No. infected.

** Four-week-old female ICR mice were used.

表 4 Synergistic effect of 9,3'-di-O-acetyl midecamycin (MOM) and fosfomycin (FOM) against *P. aeruginosa* mouse infection

Experiment*	Challenged strain and dose (viable cell per mouse)	Group	Administered dose of antibiotic (mg per mouse)	Protection** rate (%)	P value
1	No. 5 (1.6×10^6)	A	FOM 0.2 plus MOM 0.0125	8/10 (80)	A : B=0.085
		B	FOM 0.2	4/10 (40)	
		C	MOM 0.0125	0/10 (0)	
		D	Control	0/10 (0)	
2	No. 5 (1.3×10^6)	A	FOM 0.2 plus MOM 0.025	20/20 (100)	A : B=0.023
		B	FOM 0.2	15/20 (75)	
		C	MOM 0.025	0/10 (0)	
		D	Control	0/10 (0)	
3	S 427 (2.9×10^6)	A	FOM 0.1 plus MOM 0.4	14/15 (93.3)	A : B=0.018
		B	FOM 0.1	8/15 (53.3)	
		C	MOM 0.4	0/10 (0)	
		D	Control	0/10 (0)	

Used animal ; six-week-old ddy female mouse, SPF.

* In experiments 1 and 2, intraperitoneal infection without 0.5% carrageenan was applied.

In experiment 3, subcutaneous infection with 0.5% carrageenan was applied.

** No. of survived/No. of infected.

表 5 緑膿菌感染症に対するマクロライド (MOM) と β -lactam 系抗生物質の併用結果

判定 (細菌学的 見地より)	患者				診断名 (基礎疾患)	MOM 投与量 (mg \times 回/日)	併用抗生 剤投与量 (g \times 回/日)	検体 1 ml 中の緑膿菌数 (併用抗生剤の MIC, μ g/ml)		
	No.	イニ シアル	年齢	性				治療前	単剤投 与時	併用時
有効 (菌が消失)	1	K. E	65	M	びまん性汎細気管支炎 (低ガンマグロブリン血症)	300 \times 3	CB-PC (10 \times 1)	10 ⁶ (100)	10 ⁶ (50)	消失
	10	N. T	39	M	気管支拡張症	300 \times 3	SB-PC (10 \times 2)	10 ⁶ (0.78)	10 ⁶ (0.78)	消失
やや有効 (著しい菌の減少)	2	T. K	53	M	びまん性汎細気管支炎	300 \times 1	CB-PC (10 \times 1) GM (0.12 \times 1)	10 ⁸ (400)	10 ⁶ (400)	10 ⁸ (400)
	9	T. B	75	M	慢性気管支炎	100 \times 3	CB-PC (5 \times 2)	10 ⁸ (400)	10 ⁶ , 10 ⁶ (400)	10 ⁸ (100)
不可能 (併用直前菌消失)	5	Y. M	62	M	慢性肺気腫	300 \times 1	SB-PC (10 \times 1)	10 ⁸ (100)	消失	消失
	7	E. S	86	M	神経因性膀胱 (弁膜症)	300 \times 3	CB-PC (3 \times 1)	10 ⁶ (25)	消失	消失
	13	H. T	49	F	びまん性汎細気管支炎	300 \times 3	CB-PC (10 \times 1)	10 ⁸ (50)	消失	消失
無効 (菌数減少なし)	3	Y. S	63	M	気管支拡張症	300 \times 3	SB-PC (10 \times 1)	10 ⁷ (50)	10 ⁸ (50)	10 ⁸ (50)
	11	N. T	39	M	気管支拡張症	300 \times 3	PIPC (2 \times 2)	10 ⁸ (6.25)	10 ⁸ (6.25)	10 ⁶ (25)
	12	A. H	68	M	びまん性汎細気管支炎	300 \times 3	SB-PC (3 \times 2)	10 ⁷ (100)	10 ⁷ (200)	10 ⁸ (200)

まい併用効果はみられなかった。2名は単剤および併用期間を通じて無効であった。

この種の実験は起炎菌に対する薬剤の感受性をしらべた後、行うべきであるが必ずしもこれを充分に行うことが出来なかった。その後の基礎実験の進行に伴い、PKB 或いは FOM と MD または MOM との併用を行うことが出来るのではないかと考える。

結論

(1) β -lactam 系抗生物質と MD 或いは MOM との併用が *in vitro* および *in vivo* で有効であったが、細胞壁合成阻害剤 FOM と MD または MOM との併用も有効であった。

(2) 細胞壁に直接障害を与える抗生物質 DKB, PX-B も MD 或いは MOM との併用で有効であることが示された。

(3) 臨床的には慢性気道感染症に β -lactam 抗生物質と MD 或いは MOM との併用を行い 10 例中 2名に菌の消滅、2名に著減をみた。

考察

細胞壁を障害することによってマクロライドは細胞内に浸透し作用すると思われる。従って今後は細胞壁に直接作用して障害する DKB, PX-B, 或いはその合成を阻害する FOM も β -lactam 系抗生物質と共にマクロラ

イドと併用することも臨床応用で一考する価値があると考える。

文 献

- 1) 山本章博, 本間遜 Japan. J. Exp. Med., 48, 219, 1978
- 2) " " 48, 355, 1978
- 3) " " 48, 545, 1978
- 4) 河原条勝己, 笠井隆夫, 本間遜 " 49, 331, 1979

(3) β -lactam 系と Aminoglycoside 系併用

今 野 淳

東北大抗酸菌病研究所内科

抗菌力の増強および、耐性上昇の抑制を目的とした β -lactam 剤と aminoglycoside 剤の併用に関する *in vitro* の実験成績を報告する。

観察対象菌種を、難治呼吸器感染症と深い関連を有する緑膿菌と肺病 2 次感染に際し最も高頻度に検出される肺炎桿菌の 2 菌種に限定して述べる。緑膿菌の新鮮患者分離株 45 株を用いて、従来、抗緑膿菌用 β -lactam 剤として繁用されて来た SBPC を対照に、近年開発された β -lactam 剤の抗緑膿菌作用を比較してみると、その強

きは、CFS, PIPC, CPZ, TIPC, SBPC の順であった。

これら緑膿菌患者株の1つである No. 43 株に対する新抗緑膿菌用 β -lactam 剤の MIC と MBC (minimum bactericidal concentration) を観察したところ、MIC は APPC および CFS で 6.25, PIPC および CPZ で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、臨床的に充分期待し得る濃度範囲内であったが、これら 4 β -lactam 剤の MBC すなわち殺菌効果を示すに要する最小濃度は、いずれも 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

このような MIC と MBC の大きな解離は、免疫能の低下した、いわゆる compromised host における緑膿菌感染に対する β -lactam 剤単独投与の限界を示す。

そこで、緑膿菌標準株 IAM 1007 を用いて aminoglycoside (DKB) を併用した際の β -lactam 剤の MIC および MBC の変化を観察した。1/2 MIC の DKB (0.2 $\mu\text{g/ml}$) を併用することにより、CPZ, PIPC の株に対する MIC は CFS 単独のときの 12.5 から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に、CPZ および PIPC では 100 から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、APPC では 25 から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ へと著明に低下し、同様に CFS の MBC は 400 以上から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ へ、CPZ, PIPC および APPC では 400 以上から 25 $\mu\text{g/ml}$ へと臨床的に生体内で期待し得る濃度にまで大幅に低下した。

この結果をふまえて、新鮮患者分離緑膿菌 36 株に対する PIPC の MIC に対する DKB 添加の影響を観察したところ、MIC 累積曲線は著るしく低濃度に移行した。すなわち PIPC 単独のこれらの菌株に対する 85% MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ であったが、0.2 $\mu\text{g/ml}$ の DKB を併用することにより、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に低下した。

同じ菌株を用いて、これらの菌株の 75% の株の発育を阻止し得る β -lactam 剤の濃度 (MIC 75) および 75% の菌を殺菌し得る濃度 (MBC 75) を測定した。

TIPC の MIC および MBC 75 はそれぞれ 50 および 100 $\mu\text{g/ml}$, PIPC では 12.5 および 25 $\mu\text{g/ml}$, CPZ では 25 および 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。これに 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の DKB を併用すると、TIPC の MIC 75 および MBC 75 は 1 希釈段階低濃度側に移行し、それぞれ 25 および 50 $\mu\text{g/ml}$ となり、PIPC および CPZ では MIC 75 と MBC 75 とが等しくなり、それぞれ 6.25 および 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に低下した。

併用効果を数量的に示す方法の1つに ELION の提唱による Fractional Inhibitory Concentration Index (FIC index) がある。すなわち、a, b, 2 剤の、それぞれの単独の MIC 値で、併用時の MIC 値を除いたものの和のうちの最小値を用いて併用効果の程度を示す方法である。

FIC index ≤ 0.5 の場合、a, b, 2 剤間に相乗効果あり、 $0.5 < \text{FIC index} < 1$ の場合、相加から相乗に至る併用効果、FIC index > 1 の場合を Indifference と定義した。この定義に基いて、緑膿菌患者株 36 株に対する TIPC+DKB, PIPC+DKB, CPZ+DKB の組み合わせでは、60~70% の株で相乗効果 (FIC index ≤ 0.5) が認められ、 $0.5 < \text{FIC index} < 1$ までも含めると、90~100% の株に併用効果を認め、併用効果の大きさは PIPC+DKB $>$ CPZ+DKB $>$ TIPC+DKB の順であった。

全く同様のことを肺炎桿菌患者株 103 株で CEZ+DKB, 57 株で CMZ+DKB の併用により観察した。この場合には明らかな相乗効果を示す株の割合は低く、CEZ+DKB で 18%, CMZ+DKB で 16% であり、 $0.5 < \text{FIC index} < 1$ を含めると両者で約 70% の株に併用効果を認めた。

次いで併用の耐性上昇抑制効果を観察した。すなわち、緑膿菌標準株 IAM 1007 を用いて、Sulbenicillin と DKB の併用により、これらの薬剤の単独存在下で培養した際にみられる耐性の上昇が、併用により抑制されるか否かを検討した。

実験方法は $10^5/\text{ml}$ の *Pseudomonas aeruginosa* IAM 1007 を薬剤非含有の HIB, SBPC または DKB をそれぞれ 1 MIC に含む同培地、さらに SBPC 1/4 MIC +DKB 1/4 MIC 含有培地で 1 夜培養し、SBPC 1 MIC, DKB 1 MIC の選択培地で経時的に耐性菌の出現頻度を測定した。

対照とした薬剤非含有液体培地中では、生菌数は培養開始時の $10^5/\text{ml}$ から 16 時間後には $10^8/\text{ml}$ に増加した。これにつれて耐性菌の増加もみられ、SBPC で全生菌数の $1/2 \times 10^4$, DKB で $1/4 \times 10^8$ となった。

SBPC 1 MIC 含有培地中ではもちろん生菌数の増加はみられないが、この中の SBPC 含有選択培地に生育し得る菌の増加がみられた。すなわち、16 時間培養後には SBPC 1 MIC 耐性菌の全生菌数に対する割合は $1/1.1 \times 10$ となる。DKB 耐性菌の増加はみられない。逆に、DKB 含有液体培地で 16 時間培養した場合には、DKB 含有選択培地に生育し得る菌数は全生菌数の $1/1.3 \times 10$ となる。SBPC 耐性菌の割合は $1/10^4$ に止まる。これに対し、SBPC 1/4 MIC +DKB 1/4 MIC を含む液体培地で培養した場合には、SBPC または DKB 含有選択培地に生育し得る菌の、全生菌数に対する割合は、16 時間後ではそれぞれ $1/7 \times 10^8$ および $1/1.2 \times 10^4$ であり、培養開始に比し殆んど不変であった。すなわち、両薬剤を同時に 1/4 MIC ずつに含む液体培地中では、いずれの薬剤に対しても 1 MIC 以上の耐性を示す菌数の増加はみられず、併用が耐性の上昇を抑制する事実が知られた。

電顕により、*Pseudomonas aeruginosa* IAM 1007 の切片像から微細構造を観察すると、中心部に核、細胞質があり、それを包む細胞質膜、その外に細胞壁がみられる。細胞壁は2重構造を示す外膜とその内側に顆粒層をなすペプチドグリカンから構成される。SBPC の 200 $\mu\text{g/ml}$ (1 MIC) 2時間作用させると菌は長く伸び、この段階では cell wall の構造に著明な変化はないが、時間の経過と共に内膜の破損がみられ、cell wall の遊離像がみられるようになる。また時には菌体のスフェロ化がみられる。しかし cell wall の外膜は比較的良く保存されている。

DKB 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (8 MIC) 2時間作用菌の切片像では核の concentration や細胞質の変性、すなわち蛋白合成阻害を思わせる像とともに細胞壁とくに外膜の膨隆や破壊像がみられる。

これらの DKB による cell wall の変化が直接作用によるものかどうかを観察するため RIBI の cell fractionator を用いて機械的に分離した cell wall に対する影響をみた。分離した cell wall に 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の DKB を2時間作用させた場合、cell wall の表面から物質の溶出像がみられ、表面は凹凸不整になっている。なお時間が経過すると cell wall は fragment となるが、とくに外膜の破損が顕著であることが確認された。

SBPC 25 $\mu\text{g/ml}$ (1/8 MIC) と DKB 0.39 $\mu\text{g/ml}$ (1/2 MIC) とを同時に作用させた場合、whole cell では菌体表面から物質が溶出している像、あるいは突起形成や菌膜の破壊があり、菌体表面に小さな穴が多数みられる。切片像では外膜の突起状膨隆あるいはところどころ外膜の欠損像がみられる。

以上のように SBPC または DKB 単独では、その形態学的変化を惹き起こす効果をみない条件下でも、両剤を併用することにより明らかな形態学的変化を起こすことが観察された。

次いで肺炎桿菌に対する CEZ と DKB の併用効果を観察した。*Klebsiella pneumoniae* PCI 602 を DKB の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ (8 MIC) 2時間作用させ、切片像で観察すると、細胞質は loose で蛋白合成阻害を思わせる所見がみられるが、*Pseudomonas* に比較して cell wall の変化は余り著明ではないが、部分的には cell wall の破損像もみられる。whole cell で観察した場合には、菌体表面から物質の溶出があり、表面構造が凹凸不整になっているのが観察される。程度の差はあれ、*Klebsiella* の場合でも *Pseudomonas* と同様に、cell wall に対する DKB の直接作用は否定できないようである。3.13 $\mu\text{g/ml}$ (1 MIC) の CEZ を2時間作用させると、菌の elongation は少なく、菌体そのまま膨化していく像が多

く見られる。切片像では peptidoglycan の破損は著明であるが、外膜は比較的良く保存されている。SBPC 1/2 MIC 単独の場合には菌の elongation が著明にみられるのに対し、CEZ と DKB をそれぞれ 1/2 MIC (1.56 および 0.78 $\mu\text{g/ml}$) で同時に作用させた場合には菌の elongation は少なく、そのまま膨化、溶菌するものが多くみられるようになる。切片像では cell wall は完全に消失し、溶菌している像がみられ、菌体周辺には、cell wall の fragment がみられる。このように CEZ と DKB とを同時に作用させた場合、それぞれの薬剤の MIC 以下の低い濃度でも菌の膨化、cell wall の破壊がみられ、両者の相乗効果は明らかであった。

以上述べたとおり、緑膿菌に対しては SBPC の、肺炎桿菌に対しては CEZ の peptidoglycan に対する作用と DKB の外膜に対する作用が相まって、細胞壁の破壊から溶菌に至るものと思われた。また DKB による外膜の損傷が SBPC または CEZ の Periplasm 内への浸透を増強している可能性が示唆された。

昭和 49 年からの4年間の当施設における原発性肺腫 357 のうち、2回以上の呼吸器2次感染を反覆し、アミノ糖、ペニシリン、セファロsporin の単独および併用を行った 38 症例を選び、延べ 107 回の感染エピソード (7例で菌重複し、菌種別には 114 回のエピソード) の解析を行った。

起因菌の内訳は、グ陽菌 13%、normal flora または不明が 28%、グ陰桿菌が 59% であった。

これらの各エピソードに対する各治療術式の有効率を比較すると、肺炎桿菌感染群では、AGs+CEPs の併用療法が他の治療方式に比べ 5% の危険率で優れていた。

また、昭和 53 年からの2年間における肺腫2次感染患者では延べ 103 回の感染エピソードがみられ、これらに対し延べ 278 の regimen (治療方式) による治療法が施行された。

これらのうち、肺炎桿菌、緑膿菌、*Enterobacter*、大腸菌などのグ陰桿菌による感染に対する併用療法の有効率は 71% であるのに対し、単独療法では 45% であり、危険率 1% で前者が優れていた。

III 併用毒性・相互作用

(1) Aminoglycoside-Cephalosporin

剤併用時の腎毒性

動物実験による検討

斎藤 篤・山路武久・井原裕宣

東京慈恵会医科大学第二内科

目 的

抗生剤相互の併用、とりわけ Aminoglycoside 剤と β -lactam 剤の併用は、起炎菌不明の感染症や重症感染症に抗菌 spectrum の拡大あるいは抗菌力増強作用を期待してしばしば行われている。しかし一方では、抗生剤相互の併用による腎障害増強の報告がみられ、とくに、Aminoglycoside 剤と Cephalothin (CET) の併用は腎障害を増強させるという多くの臨床報告がある反面、Cephalosporin 剤は Aminoglycoside 剤の腎毒性を軽減させるとの動物実験成績もあり、現在なお意見の統一がみられていない。

我々は Gentamicin (GM) あるいは Tobramycin (TOB) と CET とを併用することによって腎障害が如何に修飾されるかを動物実験により検討し、併せてその機序の一部を解明しようと試みた。

実験方法

動物には体重 180~240g の雄 Wistar rat を用いた。実験群および検討項目は以下のとおりである。

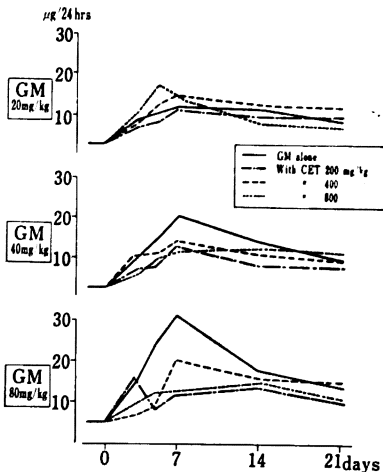
- 実験群：(1) GM (20, 40, 80 mg/kg) 単独群、
- (2) GM (20, 40, 80 mg/kg) · CET (200, 400, 800 mg/kg) 併用群、
- (3) TOB (40, 80 mg/kg) 単独群、
- (4) TOB (40, 80 mg/kg) · CET (400, 800 mg/kg) 併用群。

検討項目：尿中 lysozyme 排泄量、尿滲透圧、BUN、血清 creatinine、Aminoglycoside 剤腎内濃度、TOB 尿中排泄量、腎の組織学的検索。

抗生剤の投与経路はすべて筋注とし、併用群では両側大腿部にそれぞれ別個に同時投与した。投与期間は GM 単独群、GM·CET 併用群では 21 日間、TOB 単独群、TOB·CET 併用群では 14 日間とした。

成績

Fig. 1 Urinary excretion of lysozyme



尿中 lysozyme 排泄量：GM 単独群および GM·CET 併用群における 24 時間尿中 lysozyme 排泄量を図 1 に示す。GM 20 mg/kg に CET 200, 400, 800 mg/kg をそれぞれ併用しても、GM 単独群との間にはほとんど差を認めないが、GM を 40, 80 mg/kg と増量するに従い併用各群 7 日目の尿中 lysozyme 排泄量は低値を示すようになり、近位尿細管障害の程度が軽いことを示唆する

Table 1 Histological score

1) Degeneration of tubular epithelium
Vacuolization
Enlargement of nucleus
Eosinophilic granula
2) Necrosis and desquamation of tubular epithelium
Desquamation (patchy proximal tubular necrosis)
Mitotic figure
Squamoid
3) Interstitial lymphoid cell infiltration
(Cortical lymphoid aggregate)
(Corticomedullary lymphoid aggregate)
4) Casts in tubulus
Scoring
Score 0 : (—)
1 : (±)
2 : (+)
3 : (++)
4 : (++#)

Fig. 2 Histological score (21 st day)

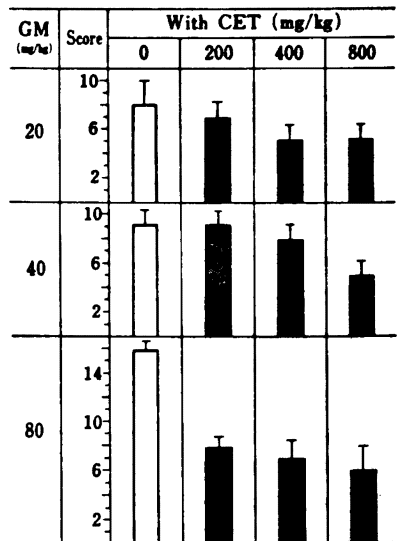
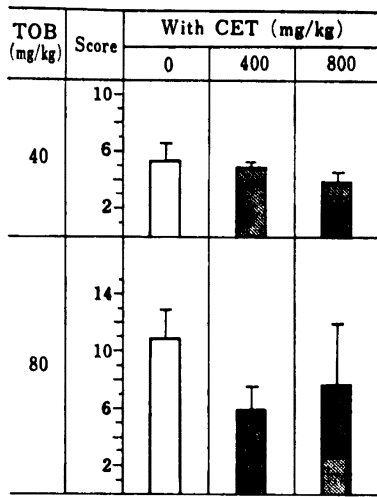


Fig. 3 Histological score (14th day)



成績をえた。この傾向は TOB・CET 併用群でも同様であった。

尿滲透圧, BUN, 血清 creatinine : GM・CET 併用群, TOB・CET 併用群ともに Aminoglycoside 剤を増量するに従い, 尿滲透圧は低値をとるもの GM あるいは TOB 単独群との間に有意の差はみられず, BUN, 血清 creatinine においても同様であった。

腎の組織学的検索 : 表 1 に示した基準により腎障害度を得点表示 (histological score) し, 各群間での腎組織所見を比較した (図 2, 3)。結果は GM を 20, 40, 80 mg/kg あるいは TOB を 40, 80 mg/kg と増量するに従い, また CET を増量するほど histological score は小さくなり, 腎障害軽減化に向かうことが示された。

Aminoglycoside 剤腎内濃度, 尿中排泄量 : 21日間投与終了後 24 時間を経てから測定した GM・CET 併用群の GM 腎内濃度は, GM 単独群のそれより 30~50% 低値をとり, また 14 日間投与終了後 24 時間を経てから測定した TOB・CET 併用群の TOB 腎内濃度も TOB 単独群にくらべて約 40% 低値を示した。

CET 併用によって Aminoglycoside 剤腎内濃度が低値をとるのが, いずれの時期からかを知る目的で TOB (40 mg/kg) 単独群と TOB (40 mg/kg)・CET (400 mg/kg) 併用群での TOB 腎内濃度を測定したところ, TOB・CET 併用群では投与 10 分後すでに 90.1 $\mu\text{g/g}$ と TOB 単独群の 120.1 $\mu\text{g/g}$ にくらべて明らかに低値を示し, 逆に 24 時間 TOB 尿中排泄量は TOB・CET 併用群においてより高い結果をえた。

以上の事実から, Aminoglycoside 剤と CET を同時併用すると, CET は短時間のうちに腎内に移行して,

Aminoglycoside 剤の腎内移行を抑制する結果, Aminoglycoside 剤の尿中排泄量の増すことが示唆された。すなわち GM・CET 併用群あるいは TOB・CET 併用群では, CET のほうがより早期に腎内にとりこまれ, Aminoglycoside 剤と腎組織との結合を阻害するために腎は Aminoglycoside 剤の影響を受けにくくなり, 腎障害の軽減化がもたらされるのではないかと推察された。

考按ならびに結語

文献上みられる動物実験の成績では, Aminoglycoside 剤と Cephalosporin 剤の併用は腎障害を増強しないばかりか, むしろこれを軽減させるとの報告が多く, ことに Cephalosporin 剤増量の際に軽減化作用がより強く発揮されるという。しかし多くの場合かなりの大量投与実験である点, なお再考の余地が残されていよう。一方, 臨床報告例の多くは Aminoglycoside 剤と Cephalosporin 剤の併用によって BUN, 血清 creatinine の上昇, さらには急性尿細管壊死, 急性腎不全などが惹起されるとしているが, これらの症例のなかには合併症を伴った高齢者の重症感染症が少なからず含まれており, 腎障害出現が Aminoglycoside 剤と Cephalosporin 剤の併用だけに起因すると断定するには, 背景因子が複雑すぎるきらいがある。事実, 血清 creatinine が正常の患者には, GM・CET の併用でも腎障害発現の危険性は少いとの報告がみられ, また基礎疾患を有しない軽症感染症患者を対象とした臨床検討の結果では, GM・CET 併用により腎障害が相乗的に増悪することもなければ, 軽減化もみられなかったという報告もある。

以上, Wistar rat を用いての今回の実験型からは, (1) GM あるいは TOB と CET の同時併用による腎の障害度は, GM, TOB 単独投与時のそれと同等, またはそれより軽度であった。(2) 腎障害軽減化の傾向は, GM, TOB を増量するほど顕著となり, また CET の増量によってもその傾向がうかがわれた。(3) この理由のひとつとして, CET が GM, TOB よりも早期に腎内に移行し, GM, TOB の腎内移行を抑制することによって腎障害軽減化の可能性のあることが示唆されたが, 臨床報告例にみられる意見との相違を解消し, なおかつ Aminoglycoside 剤と Cephalosporin 剤併用時の腎に及ぼす真の姿を解明するためには, 今後ともより臨床に則した少量投与での動物実験, 動物種差による腎障害発現の相違, 先行腎障害動物を用いての検討, さらには臨床例での詳細な比較試験などが必要と考える。

(2) 抗生物質の相互作用

永井 昇

東京厚生年金病院

一般に抗生剤同士の併用は、少数の例外、例えば耐性菌出現の防止を目的とした抗耐核剤の併用、 β -lactamase inhibitor と β -lactam 系抗生剤の併用、あるいは基礎および臨床で synergism が期待される抗生剤の併用等を除いては、行うべきではないとの意見が多い。だが実際には臨床で種々の併用がしばしば行われているのが現状である。

しかしながら抗生剤の併用によって生ずる negative interaction, 例えば side effects の増大, antagonism, potency degradation 等が生ずる併用が明らかにされ、警告されるにしたがって、理論上でも臨床上でも有益とされる併用に限られて来つつあるものと考えられる。

そこで現時点で、薬剤師の立場から抗生剤同士の併用による相互作用 interactions を論ずるならば、著しい発展を遂げたわが国の化学療法における基礎および臨床の両面から考えて、最も関心の高いものとして Aminoglycoside 系抗生剤(AGs)と Penicillin 系抗生剤(PCs)の併用時の相互作用が挙げられる。それらは主に次の理由による。

① 基礎(in vitro)および臨床経験上で、その有効性が評価された併用であり、現在最も汎用され、かつ将来も当分の間この併用の汎用が予想されること。

② Interaction の面からは synergism, antagonism 等さまざまな問題を包含する併用であること。

③ 現在、わが国では AGs の投与経路に関しては、筋肉内投与だけが許されているが、すでに欧米諸国の報告では静脈内投与が盛んに行われ、臨床上の評価もなされており、わが国でも将来本剤の静脈内投与が許可される可能性があり、そのことによる多くの問題を preventive に appeal して置く必要があると考えられること。

④ 併用剤のうち、とくに PCs については、併用以前の問題として、溶媒中での安定性に種々の留意すべき点を有すること。

こういう観点から、すでに AGs と PCs の併用に関しては、国内、国外での優れた報告があるが、敢えて今回この問題を取り上げ、主に in vitro における interactions に関する新しい2, 3の知見と、すでに報告された資料等に基づき、関連する問題点について言及した。

AGs と PCs の併用は、白血球減少を有する感染症や細菌性心内膜炎、あるいは全身性緑膿菌感染症等、とく

に AGs 単独で奏効しない compromised host に対する適用が広く行われている。この場合に生ずる interactions について in vivo における pharmacological な面と in vitro における physico-chemical な面での問題点を Table I に示した。In vitro における invisible reactions として生ずる potency degradations は、静注、とくに点滴静注時の溶媒中における AGs の PCs による著しい力価の減弱であり、しかし、それは AGs が筋注投与だけ認められているわが国では、たぶん将来の問題であろう。ここで抗生剤の力価の減弱に関連して、ある種の抗生剤、主に PCs であるが、溶媒として

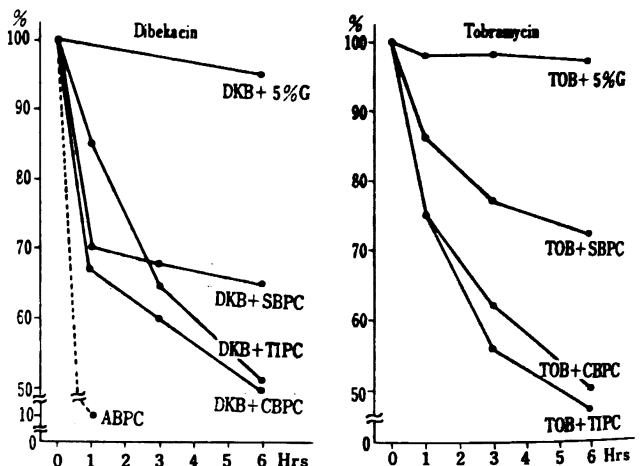
Table I Drug-drug interactions

Pharmacological aspects (in vivo)
Synergism : AGs+PCs
Antagonism : 1) PCs or CEPs+TCs or CP (Bactericidals+Bacteriostatics)
2) AGs+PCs
Side effects : AGs+CEPs
Physico-chemical aspects (in vitro)
Colour changes, precipitations (visible reactions)
Potency degradations AGs+PCs (invisible reactions)

Table II Potency degradation in concomitantly used drugs

Antibiotics+Antibiotics	
	Aminoglycosides+Penicillins
	Antibiotics+Various non-antibiotics*
* i. v. Solutions as a solvent : Nutrients, Electrolytes etc.	

Fig. 1 Inactivation of aminoglycosides induced by various penicillins



Inactivation of TOB induced by CBPC or SBPC

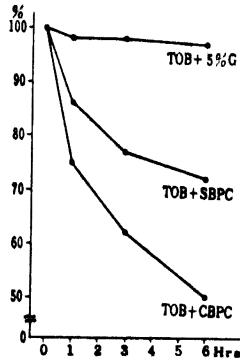
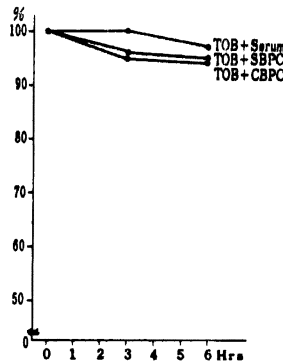


Fig. 2

Inactivation of TOB induced by CBPC or SBPC in Moni-trol serum



Inactivation of DKB induced by TIPC

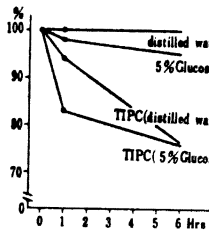
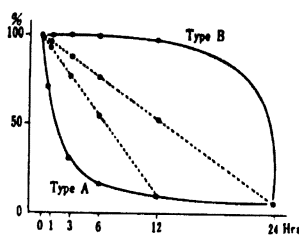


Fig. 3

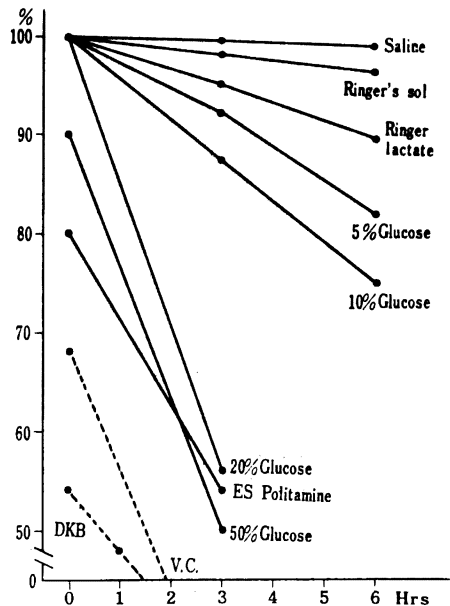
Types of potency degradation



の補液中でのかなりの力価の減弱を生ずる場合がある点を Table II に示した。

AGs が同一溶媒内で著しく、かつ混合後比較的短時間に PCs によって、その力価が減弱される例を Fig. 1 に示した。しかし Fig. 2 においては補液中での混合によって生ずる AGs の減弱が、*in vivo* の条件に近い血清中の混合においては、あまり減弱されない例を、TOB の実験成績で示した。このことは AGs と PCs を別々の route によって投与する場合 *in vivo* での AGs の力価の減弱が軽微であることを示唆するものである。Fig. 3 は DKB の TIPC による力価の減弱を示す。すでに報告された成績に基づいたものであるが、6 時間値に solid symbols がない。このことは測定値が混合後 1 時間値の次に 6 時間以上経過した時点での測定値しか得られなかったことを示す。DKB の減弱を示す左図は、力価の減弱に次の 2 点が関与することを示唆する。第 1 点は併用する PCS が同一であっても、力価減弱の過程に 1 時間値で見られるような差があること。第 2 点はそれが両剤が反応した溶媒の違いに起因していることを示している。右図は一般的な薬剤減弱の type を示したも

Fig. 4 Stability of ABPC in various i. v. solutions



ので、多くの薬剤の力価の減弱は Type A の経過を辿る場合が多い。

このことは薬剤配合後の比較的短時間における力価の変動に関する data の重要性を示したものである。Fig. 4 に PCs 中で最も溶媒の違いによって、その安定性に影響を受け易い ABPC に対する種々の溶媒としての補液類による力価の減弱を示した。ABPC が現在も、かなり有用な抗生剤として汎用される薬剤であるだけに、その意味するものは大である。

以上、抗生物質の相互作用とそれに関連した問題について、とくに薬物投与前つまり *in vitro* での interactions に focus して述べた。それらを以下に要約する。

1) 抗生物質の相互作用について将来(あるいはすでに現在)留意すべき問題点の多い併用は AGs と PCs の併用であると考えられる。

2) 抗生剤の力価変動に関する data は、その薬剤が投与されるための準備等に要する時間等を考慮して、少くとも 6 時間以内のより詳細な成績が必要である。

3) 溶媒(補液)の選択によって生ずる抗生剤の力価の減弱は、一般に等閑視され、見過され易い傾向にあるが、場合によっては治療効果や、新抗生剤の評価等にも大きな影響を与える可能性がある。これに関連して薬剤の添付文書における用法記載には改善されるべき点があることを指摘した。

シンポジウム (II)

呼吸器感染症に対する抗菌剤の効果判定基準

司 会

塩 田 憲 三

大阪市立大学第一内科教授

ペニシリンが市場に姿を現して以来、今日までの 40 余年の間の抗菌化学療法剤(抗菌剤)の発展は目覚ましい。とくに近年は緑膿菌をはじめ、多種の、在来薬に耐性の強い菌種に対しても 0.1~0.01 μ g/ml のオーダーで殺菌的抗菌力を持ち、しかも、副作用の少ない抗菌剤が続々と誕生しつつあることは誠に心強い。

ところで、これらの抗菌剤が感染症患者に投与された際の薬剤の有効性を評価する場合の基準については従来から種々の試みがなされ、本学会においても何度か取上げられ討論された問題でもある。投与対象となる疾患には、自然治癒傾向の極めて強いものから自然治癒の望めない疾患まで種々の段階のものがあるし、同一臓器の感染症であってもその機能的ないしは器質的異常の上に生じた感染と、正常機能ならびに正常形態の上に生じた

感染とでは薬剤に対する応答性に差がある筈であり、また薬剤のもつ薬動力学的特性がその上に影響する筈である。もちろん宿主側要因としてさらに年齢、重篤な基礎疾患の有無、それに対する治療の宿主に与えた影響などの因子も考慮される必要がある場合もある。

以上のような事実を考慮しながら、各種呼吸器感染症を対象に、抗菌剤の効果を客観的に鋭敏に、出来得るならば、phase I 研究や early phase II で得られた *in vitro* ならびに *in vivo* で得られた特徴が臨床面に現れ得るような、したがって、各種類似薬剤間の差が読み取れるような判定基準を試作していただくよう各演者に依頼した。

この結果、原教授を除く 3 演者は、それぞれ与えられた疾患について行なわれた二重盲検による比較試験やいわゆる well controlled study によって得られた材料を推計的に処理して試案を出された。この 3 演者に共通した難点は、演者自ら指摘しているように、これらの疾患では原因菌の把握が困難で、したがってそれに対する効果を前面に押し出せず、臨床症状の推移をもって基準を作らねばならなかった点である。また三木博士がいわれたとおり、彼の材料では薬剤投与後 3 日目の胸部 X 線像や検査成績を欠いていたために、薬剤による早期の効果を十分に観察できなかった点が彼の試案の感度を多少低めている点があった。原教授の慢性気管支炎や気管支拡張症ではこの点原因菌が大部分の例で把握されるので、それに対する薬剤の効果を主要指標とし、それに臨床症状の推移を勘案した基準を作成されたが誠に妥当なものと思われた。

これらの試案が新しい材料によって補正され、よりよいものになっていくことを切望する。

1. 咽頭炎、扁桃炎、急性気管支炎

齋 藤 玲

北海道大学第 2 内科

抗菌剤の効果判定を行なうには、感染症の病原を明確に把握し、明らかな起炎細菌の消長をみることによりなされるべきである。しかし、感染症の起炎菌を決定しがたい疾患も多く、急性咽頭炎、急性扁桃炎、急性気管支炎(以下、急性をとる)などもこの中に入る。これら急性気道感染症の場合、多くはウイルスが原発であり、細菌による初感染は少ない。だが、2 次的に細菌感染のあるものは多く、抗菌剤は、その治療および予防のために用いられる。経口抗菌剤は、本疾患群に多く用いられ、二重盲検試験の対象疾患とされることも多くなっている。そのため、効果判定基準の必要性が唱えられてい

るが、この疾患群には、非細菌性のものや、自然治癒傾向を示すものもあり、それらの判定に確定的なものがないので、極めて難しい対象となっている。すでに15年前、第13回本学会で、現帝京大藤井良知教授が、小児について論議されている。それは、抗菌剤が感染症治療の適応として認めて良いか否かをみる目的で、主要症状による有効経過率を判定の基準とし、細菌学的追求は重視せず、参考としてみるというものであった。

効果判定基準を作成するための基礎検討として、近年開発された新しい経口セファロsporin製剤3剤の、第3相試験成績、既知製剤との、本疾患群を対象とした二重盲検試験の症例、また、新しい抗炎症剤2剤の、既知抗炎症剤との、かぜ症候群および急性上気道炎を対象とした二重盲検試験の症例などについて、それぞれ個々の症状などを分析して、本問題についてのアプローチを試みた。

まず、これらの疾患群からの分離菌の頻度をみた。第3相試験、比較試験いずれも細菌学的検査は、よく行なわれているが、1,065症例からの検出率は26%であった。その中における検出菌をみると、黄色ブドウ菌26.4%、インフルエンザ菌20.9%、化膿性連鎖球菌18.4%、肺炎球菌11.6%が主なものであった。菌の消長をみて効果を判定する対象としては、検出率が少な過ぎるため、細菌学的な判定を行なうことは困難であると考え、項目から除外することとした。

第3相試験から、薬剤投与日数と有効率をみると、7日以内のものが73.7%、14日までで96.7%となり、合計で83.4%であった。比較試験では、7日間投与が多く71.8%であった。投与期間が長くなるほど、有効率が良くなった。疾患別では、扁桃炎がよく、次いで咽頭炎、気管支炎の順であった。

かぜ症候群および急性上気道炎（診断名は異なるが対象疾患として殆んど同じと考える）の抗炎症剤による比較試験の症例の分析を試みた理由は、この両試験で、症例により抗菌剤の投与が必要と認めた場合は、指定した抗菌剤の併用を許可したので、主治医が抗菌剤を必要とした理由は何かということを探る目的にあった。両試験は共に札幌地区において行ったが、3年の間隔がある。両試験の初発発現症状の頻度には殆んど差はないが、咽頭発赤だけ72%と41%と差があった。抗菌剤の併用例は、咽頭発赤とは関係なく、前者では150例中4例、後者では241例中43例であった。そのため、後者の症例について分析を行なった。

体温、頭痛、咽喉頭痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感、鼻汁、鼻閉、くしゃみ、咳、痰、嘔声、咽頭発赤、扁桃炎、扁桃化膿などの15の症状について、各症状

の重症度と、薬剤投与後の改善度について、クラスター分析（完全連結法）、因子分析、重回帰分析などを行なった。この分析については、山之内製薬開発部魚井徹氏の御協力を得た。

クラスター分析で、重症度についての結果では、A群は、体温、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感、頭痛などの全身症状、B群は、咽頭痛、咽頭発赤、扁桃炎、扁桃化膿などの咽頭部の炎症症状、C群は、咳、痰、嘔声などの気道症状、D群は、鼻汁、くしゃみ、鼻閉などの鼻の症状に分けることができ、臨床的に当然の結果と考えられるものであった。薬剤投与後の改善度を、2日目、4日目の成績をまとめて分析したが、A群より頭痛が分かれ、嘔声と扁桃化膿で1群を作って、6つの群となった。改善度では、頭痛が1つの要素として考えられ、嘔声は扁桃化膿という咽頭部の強い症状と結びついて動くことが予想された。

因子分析の重症度の結果は、クラスター分析と全く一致するものであった。しかし、体温と頭痛は、単一の因子の負荷が大きくなり、それぞれ独立し、2次的に他の症状群に含まれるため、それらを分離し、6群に分けて考えることができた。改善度については、嘔声がいずれの因子の負荷量も高くなかった。また、咽頭部と気道症状の分離が悪く、クラスター分析との差異がみられた。

以上の両分析から、6群の項目に分け、総合判定の重回帰分析を行なった。項目は、体温、頭痛、項目1群（関節痛、筋肉痛、全身倦怠感）、項目2群（鼻汁、鼻閉、くしゃみ）、項目3群（咳、痰、嘔声）、項目4群（咽頭痛、咽頭発赤、扁桃炎、扁桃化膿）である。重症度における点数化のための重みづけでは、体温が高く、次いで頭痛、項目1群、項目3群である。項目2群、項目4群は、急性上気道炎としての重症度判定には、それほど、重味のない症状となる。一方、改善度の場合は、体温、頭痛は同じであるが、項目2群、項目4群の重味が、項目1群、項目3群より強くでてくる。すなわち改善度に関しては、鼻の症状、咽頭部の症状が重視されるという結果となっている。

以上の結果をもとにして、抗菌剤の併用例と、非併用例における、症状などの差をみてみた。重症度は、併用例のほうが重症で、発症後の日数は、発症後25~48時間の例が、併用例に多かった。体温は、併用例に有熱のものが明らかに多く、咳、痰、咽頭痛、咽頭発赤などが、併用例に多いことが特徴的であった。しかし、頭痛、鼻の症状などには差がなく、鼻の症状は、むしろ非併用例のほうが多かった。抗菌剤を使用する例は、気道症状、咽頭症状などが強くでているもの、すなわち、咽頭炎、扁桃炎、気管支炎などの診断がつけられるものに

多く、鼻の症状は別な対象と考えていることなどが予測された。

これらの成績を基本にして咽頭炎、扁桃炎、気管支炎の、抗菌剤による比較試験の症例について、有症率の推移についてみてみた。比較試験は3剤で行なっており、咽頭炎、扁桃炎、気管支炎など、薬剤により対象疾患が異なり、また症状項目にも差があったが、それらをまとめてみた。薬剤投与時における初発発現症状の有症率は、80%以上のものをみると、咽頭炎は、咽頭痛、嚥下痛、咽頭発赤で、発熱は77.4%であった。扁桃炎は、咽頭痛、扁桃発赤、扁桃腫脹、発熱、膿苔などであった。気管支炎は、咳、痰、発熱であった。これらの症状が、診断および効果判定をするための主要症状となると考える。これらの症状の改善経過をみると、咽頭炎では、いずれの症状も、勾配が急で、改善が著明であり、5日目ではほぼ消失しているものが多い。ただ、咽頭発赤だけが、やや持続する傾向を示している。扁桃炎もほぼ同じであり、主要症状の改善は早い。気管支炎では、発熱の経過は早い、咳、痰の改善の勾配はゆるやかである。気管支炎において、CRP、赤沈、白血球増多などの推移もみたが、CRPは比較的勾配が急であるが、白血球増多はやや鈍く、赤沈はさらに変化に乏しい。これらは基礎疾患の影響も考えられ、効果判定の参考にはなるが、それに重味をつけると判定がマイナスに移行する可能性がある。これら3疾患群をまとめて判定した試験があるが、個々の症状の推移には特徴があり、発熱だけは平行するが、他の症状は、異なった態度を示すので、層別して考えなければならない。

気管支炎の症例について、主要症状の推移を、年齢および呼吸器に関する基礎疾患の有無による差があるかを否かをみた。咳(N=337)では、60才以上の改善度が、59才以下に較べて悪かった。また基礎疾患の有無では、有のものが、60才以上で26.1%、59才以下で12.9%認められた。無効例の20~30%は有の群であるが、基礎疾患の有るものの約60%はいずれも無効だった。痰(N=327)でも、咳とほぼ同じ傾向を示した。共に10日目までの推移で、なお症状が残っているものが23.6~48.6%に認められている。気管支炎で、抗菌剤の試験を行なう時は、高令者や、呼吸器の基礎疾患の有るものを除外することにより、咳、痰などの推移が、より明確に判定できるものと考え。発熱(N=337)では、年齢差は全く認められなかった。5日目で有熱例は20%になっており、判定の指標として、重味のある症状とすることができる。

以上の成績を総合して、それぞれの疾患における効果判定基準を考えた。急性気道感染症として、種々の症状

が出現するが、症例により差があるので、主要症状だけを対象として判断するべきであるとした。咽頭炎は、発熱、咽頭痛、咽頭発赤が主症状、嚥下痛、咳が副症状、扁桃炎は、発熱、咽頭痛、扁桃発赤・腫脹が主症状、嚥下痛、扁桃肥大・化膿が副症状、気管支炎は、発熱、咳、痰が主症状、咽頭痛、胸部ラ音が副症状で、さらに、呼吸困難、胸痛も参考とするとした。抗菌剤の効果判定をする場合は、主症状が必ずあるものを対象とすることを原則としたい。その他、参考資料として、細菌学的検査、白血球数および分画、赤沈、CRPなどの検査が必要であろう。

重症度判定は、主症状の強弱で判定する。また有効性の判定については、3日目(72時間後)で、主、副症状が消失したものを著効とするが、症状が全く改善しないものは、無効とすると、同時に、他剤への変更も考えなければならず、第1の調査日としたい。5日目で症状が消失したのも、著効と考え、咽頭炎、扁桃炎では、7日目までの経過で有効性を判断する。ただ気管支炎の場合、7日目では、咳、痰の残るものもあり10日目を最終判定として、判断するのがよいと考える。

咽頭炎、扁桃炎、気管支炎についての、抗菌剤の効果判定基準の作製を行なった。症状による改善度を重視する方法をとってみた。自然治癒、起炎微生物の種類、菌交代など、問題はまだ多くを残している。

2. 肺炎・肺化膿症

三木文雄

大阪市立大学医学部第一内科

1) はじめに

抗菌化学療法の効果判定に際して、細菌学的効果を重要視する必要のあることは、呼吸器感染症においても例外ではない。しかしながら、過去数回実施された肺炎を対象とした薬効比較試験においても、起炎菌把握頻度は20~49%、平均29.2%にすぎず、また、たとえ起炎菌把握が可能な場合も、症状改善に伴う喀痰消失により、病巣内起炎菌の消失確認不可能という宿命も存在するため、肺炎に対する化学療法の効果判定は、臨床効果判定を中心にして考えざるを得ないのが現実である。

2) 肺炎に対する化学療法の臨床効果判定基準

臨床効果判定に際しては、肺炎の諸症状(自覚症状、所見、検査成績)が化学療法によってどの程度改善するかを総合した、全般改善度により判断するわけであるが、この効果判定は、極めて客観的に、かつ、抗菌剤相互間の有効性の微妙な差異をも表現し得ることが理想であるので、症状、所見、検査成績の改善を如何に客観的に、かつ、鋭敏に表現し、しかも、その改善が化学療

Table 1 症状観察基準

体 温	実測値 (1日4回測定)
咳	嗽: 卅(睡眠が障害される程度)・十・一の3段階
喀痰	量: 実測値 (mlまたは回数)あるいは卅(50 ml/日以上)・卅(50~10 ml/日)・十(10 ml/日未満)・一の4段階
	性状: 膿性・粘膿性・粘液、漿液性の3段階 色: 具体的に表現
呼吸困難	卅(起坐呼吸の程度)・十・一の3段階
胸 痛	十・一の2段階
胸部ラ音	卅・十・一の3段階
チアノーゼ	十・一の2段階
脱水症状	十・一の2段階

Table 2 胸部レ線点数

0	異常陰影なし
1	1肋間以内にとどまるきわめて軽度の陰影
2	1と3の間
3	陰影範囲が1側肺の1/10程度
4	3と5の間
5	陰影範囲が1側肺の1/3程度
6	5と7の間
7	陰影範囲が1側肺の2/3程度
8	陰影範囲が略1側全肺野
9	8と10の間
10	陰影範囲が両肺略全域にわたるもの

* 陰影のきわめて濃厚なものは1点加算。
陰影が2カ所以上のは陰影の合計により判定する。

法によるものか自然治癒によるものかを、厳密に区別することが必要となる。

a) 症状, 所見, 検査成績の客観的把握

症状などの改善を客観的に把握するための基本的問題として, ある時期における肺炎の症状を客観的に把握する必要がある。体温, 白血球数, 赤沈値, CRP, 血液ガスのように数値として表現されるものは, その値に客観性, 普遍性が認められるが, その他の他覚症状や胸部レ線所見については, 客観性, 普遍性を持たせるために, 一定の基準に則って観察記録することが必要である。AMPCとABCC比較試験¹⁾の際に作成したTable 1の症状観察基準が, その後の比較試験においても採用されており, このような基準を用いれば, 症状把握の客観性は可能である。

胸部レ線所見は肺炎の診断の根幹をなすものであり, この所見を客観的に表現することが重要である。AMPC・ABCC比較試験に際して, Table 2のとおり, 陰影の

Table 3 肺炎重症度判定に採用各項目の程度と係数

項 目	症 状 程 度	係 数
胸部レ線像	1~10	1~10
チアノーゼ	-, +	1, 2
C R P	-, +, +2, ...+6	1, 2, 3, ...7
胸部ラ音	-, +, 卅	1, 2, 3
体 温	36.0~41.0~	36.0~41.0~
血 沈	1~150~	1~150~
呼吸困難	-, +, 卅	1, 2, 3
白血球数	~3,000~25,000~	~3,000~25,000~
脱水症状	-, +	1, 2
胸 痛	-, +	1, 2
喀痰性状	-, M, MP, P	1, 2, 3, 4
咳	-, +, 卅	1, 2, 3

Table 4 肺炎重症度判定基準

(因子数 12)		
重 症	中 等 症	軽 症
9.21		7.97
重症度 = 胸部レ線像 + チアノーゼ + CRP + ラ音 (×0.359) (×0.222) (×0.089) (×0.270)		
+ 体 温 + 血 沈 + 呼吸困難 (×0.141) (×-0.00229) (×0.111)		
+ 白血球数 + 脱水症状 + 胸痛 (×0.000189) (×-0.335) (×0.133)		
+ 喀痰性状 + 咳 (×0.071) (×-0.128)		
(因子数 4)		
重 症	中 等 症	軽 症
8.02		6.80
重症度 = 胸部レ線像 + C R P + 体 温 (×0.425) (×0.061) (×0.121)		
+ ラ 音 (×0.100)		
(因子数 5)		
重 症	中 等 症	軽 症
7.34		6.09
重症度 = 胸部レ線像 + チアノーゼ + C R P (×0.408) (×0.354) (×0.060)		
+ 体 温 + ラ 音 (×0.096) (×0.077)		

拡がりや濃度を基にした判定基準を作成して以来, 同一基準が守られてきた。

b) 重症度判定と治療前後における重症度比較

上記のとおり, 肺炎の各症状を客観的に把握すれば, それらを総合して, 肺炎の重症度を客観的に表現するこ

Table 5 症状改善パターン分類基準

<p>レ線所見 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② 5以下 7日後改善2点以内(このうち14日後殆んど不変のものは①)</p> <p>③ 5以下 7日以内に3点以上の改善または0</p> <p>④ 6以上 7日後改善2点以内</p> <p>⑤ 6以上 7日以内に3点以上の改善</p> <p>⑥ 症状なし</p> <p>体温 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② 38.4℃以下 48時間後37.0以上</p> <p>③ 38.4℃以下 48時間以内に36.9以下</p> <p>④ 38.5℃以上 48時間後37.0以上</p> <p>⑤ 38.5℃以上 48時間以内に36.9以下</p> <p>⑥ 症状なし</p> <p>咳嗽 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② + 4日以上を要して-</p> <p>③ + 72時間(3日)以内に-</p> <p>④ 卅 8日以上を要して-</p> <p>⑤ 卅 7日以内に-</p> <p>⑥ 症状なし</p> <p>喀痰量 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② 10ml未満 8日以上を要して0</p> <p>③ 10ml未満 7日以内に0</p> <p>④ 10ml以上 8日以上を要して0</p> <p>⑤ 10ml以上 7日以内に0</p> <p>⑥ 症状なし</p> <p>胸痛 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② + 3日以上を要して-</p> <p>③ + 48時間以内に-</p> <p>⑥ 症状なし</p> <p>呼吸困難 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② + 48時間を越えて-</p> <p>③ + 48時間以内に-</p> <p>④ 卅 48時間を越えて-</p> <p>⑤ 卅 48時間以内に-</p> <p>⑥ 症状なし</p>	<p>チアノーゼ 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② + 3日以上を要して-</p> <p>③ + 48時間以内に-</p> <p>⑥ 症状なし</p> <p>脱水症状 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② + 3日以上を要して-</p> <p>③ + 48時間以内に-</p> <p>⑥ 症状なし</p> <p>胸部ラ音 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② + 72時間を越えて-</p> <p>③ + 72時間以内に-</p> <p>④ 卅 72時間を越えて-</p> <p>⑤ 卅 72時間以内に-</p> <p>⑥ 症状なし</p> <p>赤沈 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② 50mm未満 7日後15以上(10mm以内の改善は①)</p> <p>③ 50mm未満 7日後14以下または30以上の改善</p> <p>④ 50mm以上 7日後20以上(10mm以内の改善は①)</p> <p>⑤ 50mm以上 7日後19以下または50以上の改善</p> <p>⑥ 症状なし</p> <p>C R P 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② 卅以下 7日後卅, +</p> <p>③ 卅以下 7日後±, -</p> <p>④ 卅以上 7日後+~卅</p> <p>⑤ 卅以上 7日後± -</p> <p>⑥ 症状なし</p> <p>白血球数 前値</p> <p>① 不変</p> <p>② 8,000以上12,000未満 8日以上を要して8,000以下</p> <p>③ 8,000以上12,000未満 7日以内に8,000以下</p> <p>④ 12,000以上 8日以上を要して8,000以下</p> <p>⑤ 12,000以上 7日以内に8,000以下</p> <p>⑥ 症状なし</p>
---	---

とが可能と考えられる。Table 3 のとおり、症状の程度を係数に置き換え、各症状が重症度判定にどの程度重要視されているかを、重相関比法により算出し、各症状の係数に重みづけを行なった。それにより、Table 4 に示したとおり、採用各症状の係数と()内の重みづけ数値の積の総和を以って、重症度を点数により表現した結果、4因子では71%、5因子では72%、12因子では78%に、重症度点数が医師判定と合致する成績を得た。

このようにして得られる重症度点数を、化学療法実施前と実施後について算出し、その値を比較し、点数差あるいは点数比で以って治療効果を表現する方法が考えられるが、実際には、治療前と治療3~7日後の比較では、著効以外の症例では点数差が僅少で、有効と無効の判別が困難であり、一方、治療後10~14日になるとやや有効あるいは無効例でも点数差が認められ、自然治癒による改善と薬効による改善の判別が困難となる。たんに肺炎の治癒判定を行なうのではなく、少なくとも抗菌剤の薬効判定を行ない、それを以って抗菌剤の評価を行なおうとする場合には、自然治癒と薬効による改善を、できるだけ明確に区別することが必要である。

医師が有効、とくに著効と判定する場合には、抗菌剤の投与開始後、症状が改善し始めるまでの時間的経過が極めて短いこと、感染症に伴う個々の症状が極めて速やかに、かつ、停滞することなく順調に改善し、感染症が治癒することを基にして判定しており、抗菌剤投与後の症状の改善に関して、時間的経過をかなり重要視することによって、無意識のうちに、自然治癒による症状の改善と薬効とを、かなり厳密に区別している。

肺炎に対する化学療法が奏効した場合も、個々の症状、所見、検査成績の改善速度にはかなりの差が認められるので、治療開始後一定の時期に、各症状が治療前に比較してどの程度改善したかを基にして臨床効果を判定すれば、判定した日にすでに消失、正常化している症状の改善が、その判定日には、未だ改善を示し得ない症状によってばかされ、その結果、抗菌剤の有効性を鋭敏に表現することが困難になると考えられる。

c) 経過を加味した判定基準

以上のような理由により、抗菌剤の効果を正確に、かつ、鋭敏に表現するためには、肺炎の諸症状が、抗菌剤の投与に伴って如何なる速さで改善するかを、それぞれ別個に解析し、それを基にして効果判定基準を作製することが必要になる。理想的には、肺炎の症状、所見、検査成績を連日チェックし、各項目の経時的変動に対して重みづけをして、治療効果点数を算出すれば良いわけであるが、現実には、全ての症例についてそのようなことを実施することは不可能であり、また、何らかの理由に

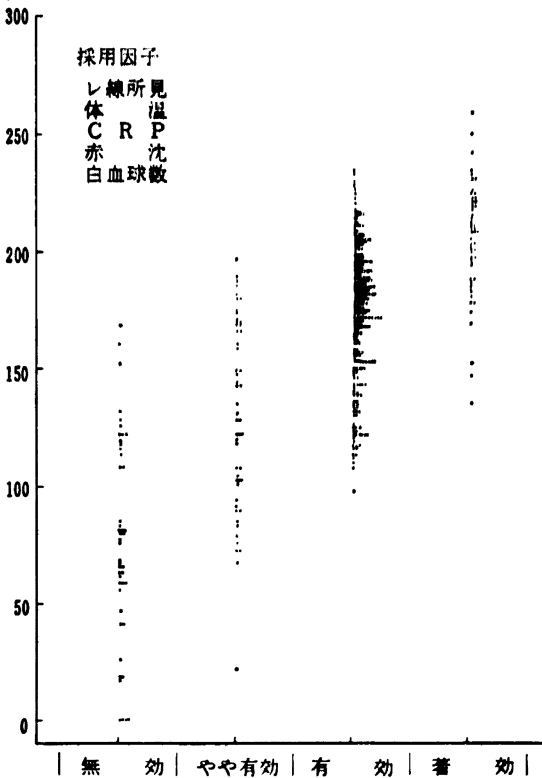
Table 6 各因子の症状パターンに対する得点

パターン	因子数: 6						因子数: 5					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
X線	0	47	55	45	73		0	50	58	41	76	
体温	0	56	59	62	76	45	0	56	59	63	79	44
CRP	0	36	36	35	35	24	0	40	41	41	40	29
白血球	0	19	21	14	27	13	0	21	26	22	32	18
赤沈	0	15	29	16	19	23	0	15	32	17	22	21
胸痛	0	53	57			51						

より欠測値のある場合には、判定不可能となることになる。そのため、各症状の治療に伴う変動をTable 5に示したとおり、①改善なし、②軽い症状から徐々に改善した場合、③軽い症状から急速に改善した場合、④重い症状から徐々に改善した場合、⑤重い症状から急速に改善した場合、⑥治療前後とも症状なし、の6つのパターンに分け、それぞれの症状改善パターンが、抗菌剤の効果判定の上にとどの程度寄与しているかを、前後7回の比較試験の肺炎症例のうち、これらの症状の経過が確実に追跡されていた495例を材料として、数量化理論第2類により解析した。この際、何項目の治療に伴う変動パターンを効果判定の資料として採用するかが問題になる。項目を多くすれば、一見精度が良くなるかと考えられるが、肺炎の治癒経過に関連の少ない項目を採用すれば、かえって全体としての判別感度を下げる可能性があり、また、dataの欠落による判定基準適用不能症例が増加することにもなる。出来るだけ少ない項目で正確に判定し得るのに越したことはないの、最も効果判定に影響の大きいと考えられる、体温とX線点数を基として、如何なる項目を追加すれば有効性判定能力が向上するかを、試行錯誤的に検討した結果、Table 6に示した5因子あるいは6因子の項目を採用した。これらの項目の各症状パターンに対する、効果判定についての重みづけ得点をTable 6に示した。採用各因子の改善パターンに対応する得点の合計を以って、治療効果得点とするわけである。

このようにして算出した治療効果得点と、小委員会での効果判定成績を対比した成績は、Fig. 1に示したとおりであり、委員会判定の無効46例、有効337例では、点数による有効、無効の判別と、92%において合致し、一方、有効337例、著効55例では、点数による判別との合致率は、76%を示す結果を得た。6因子の改善パターンを基として点数計算をすると、有効と無効の判別は93%と、さらに高率に委員会判定と合致するが、著効と有効の判別合致率は、71%と、かえってわずかに低下する。

Fig. 1 治療効果得点の分布 (因子数: 5)



以上のように、有効と無効の数量的判別は、レ線所見、体温、CRP、赤沈、白血球数の5因子の改善パターンを基にした治療効果点数により、充分実施可能である。著効と有効の判別に鋭敏さを欠いた原因は、治療開始後極めて早期の症状の動きが十分に反映されていないためであり、この原因は、今まで実施してきた比較試験において、レ線所見、白血球数、CRP、赤沈値、などを原則として治療前、治療開始7日後、14日後にチェックすることにより決めていたため、改善パターンを、7日後どの程度改善したかにより分類せざるを得なかったことが、大きな原因と考えられる。今後、薬効を厳密に判定するためには、これらの項目についても、投与開始3日後のチェックを実施するほうが良いと考えられた。

3) 肺化膿症について

肺化膿症においても、化学療法に伴う変動は、個々の症状、所見、検査成績について差を示すのは、肺炎の場合と同様である。

胸部レ線所見の改善に関して、肺化膿症の場合には、肺炎と異なり、空洞の存在あるいはその消失を如何に評価するかの問題が存在する。肺炎の有効例においても、胸部レ線所見の正常化に14日以上を要するものも少なくないが、肺化膿症での空洞の消失には、さらに長日数

を要することが多く、抗菌剤の効果もさることながら、宿主の組織修復能に負うところが多いと考えられる。ただ、空洞の存在は抗菌剤の病巣移行に影響を与えるため、病巣の拡がりを基にして、肺炎と同一基準により点数を与えると共に、空洞の存在する場合には点数を加算する方法が妥当ではないかと考えている。今後レ線所見点数の data を集めて、早急に点数による判定基準の作成をはかりたい。なお、肺化膿症の場合は、肺炎と比較して起炎菌の把握とその追跡が容易であるので、細菌学的効果判定を臨床効果判定と平行して実施することが必要である。

4) おわりに

以上、肺炎、肺化膿症の数量化による臨床効果判定基準について述べたが、これらの基準を用いて化学療法の効果判定を行ない、その成績を以て抗菌剤の評価を行なう場合には、患者の年齢、重症度、起炎菌の種類、基礎疾患や合併症、とくに肺炎、肺化膿症の経過後に影響の大きい基礎疾患・合併症、あるいは、それら基礎疾患・合併症に対して実施されている医療行為など、対象患者の背景因子によって層別して治療効果を解析する必要があることは言うまでもない。

このようにして得られた抗菌剤の効果に関する情報は、客観性のあるものとなり、それを以て、抗菌剤の絶対評価を正しく実施することが可能となり、比較試験の必要性は少なくなるものと考えられる。

(数学的解析について御協力いただいた、三共株式会社と藤沢薬品工業株式会社に感謝する)

文 献

- 1) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 肺炎, 肺化膿症を対象とした Amoxycillin と Ampicillin の臨床効果比較試験成績. *Chemotherapy* 21: 1535~1563, 1973

3. 慢性気管支炎・気管支拡張症

原 耕 平

長崎大学第2内科

1. はじめに

慢性気管支炎、慢性びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症などの各種疾患は、その感染病巣の主体は気道にあり、且つその病態は同一のパターンをとるところから、我々はこれを“慢性気道炎”ないしは“慢性気道感染症”と呼称して、一括して取扱ってきた。

2. 慢性気道感染症の病態

先ずその感染病像が、他の呼吸器感染症、とくに上気道炎や、肺炎ないしは肺化膿症などの肺実質性の炎症と異なる点を考えてみた。気道感染症が肺炎の場合と異なるところは、何といても努力をすれば起炎菌が把握され

図 1 慢性気管支炎増悪時の臨床症状 (29 例)

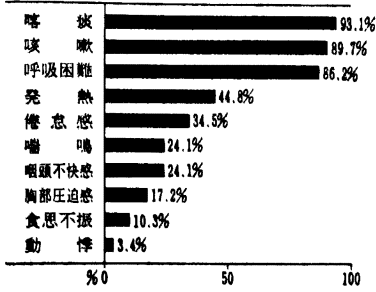
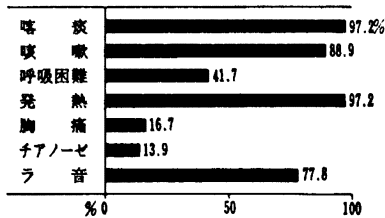


図 2 気管支拡張症増悪時の臨床症状 (36 例)



る可能性があるということである。我々が過去 10 年間に経験した慢性気道感染症 205 例における起炎菌検出の頻度は 67.8% で、これに対して、1 次性の肺炎ないしは肺化膿症では、172 例中 26.2% にしか起炎菌が把握されなかった。このようなことから、慢性気道感染症では、努力をして起炎菌を把握し、抗生剤投与後の菌の推移をその効果の判定の中に大きく取り入れてゆくことが大切であろうと考えた。もちろん、慢性気道感染症ではレントゲンの陰影による効果の判定はほとんど不可能であるので、これが肺の実質性炎症の際の効果の指標と大いに異なってくるわけである。

過去 5 年間に当教室で選択的肺胞気管支造影により確認した慢性気管支炎は約 100 例あったが、このうち明らかに急性の感染を惹起したと思われる症例が 29 例存在した。また同じ期間に経験した気管支拡張症 51 例のうちで、同様に感染が認められて治療を行った例は 36 例あった。

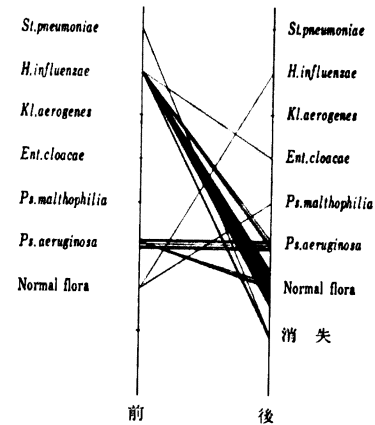
3. 慢性気道感染症の症状および検査値

治療後の経過を中心に、両疾患において、感染に特有な症状と考えられるものを拾ってみると、図 1 および図 2 に示したとおり、喀痰、咳嗽、呼吸困難、発熱が重要で、とくに喀痰はその膿性であるという性状と量とが極めて大切であることが判明した。これらの症例について、急性相反応とされる幾つかの検査についても解析を行ってみたところ、血沈、好中球、および CRP については、有意の改善がみられたものが多くあった。これに

図 3(a) 治療前後の菌の推移 (慢性気管支炎)



図 3(b) 治療前後の菌の推移 (気管支拡張症)



対して、 α_2 グロブリン、ムコ蛋白については、治療前後を通じて特別に改善がみられたという成績は得られなかった。治療前後の菌の推移では(図 3 a), b)), その起炎菌の大部分を占めたヘモフィリスはその殆んどが消失したが、一部は緑膿菌に推移した。これに対して、緑膿菌ではその約 1/3 が消失しただけで、残り 2/3 は治療して諸症状が改善したもので、菌は消失せずに気道内に留まっていた。

4. 抗菌剤効果判定の指標

上記のような成績から、我々はいちおう、慢性気道感染症における効果判定には、表 1 の a に示したように、先ず菌の推移を最も大切な指標とし、症状の改善項目は、発熱、喀痰の 2 つを、検査所見の改善には、血沈、好中球、CRP の 3 つを主要な指標として取り上げた。慢性気管支炎 29 例のうち、菌の検出が行われた 25 例

表 1 慢性気道感染症の抗菌剤効果判定の指標

a. 主要指標	
○菌の推移	1. 陰性化
○症状の改善	2. 発熱
	3. 喀痰(性状および量)
○検査所見の改善	4. 血沈の改善
	5. 好中球増多の改善
	6. CRPの改善
b. 副指標	
○症状の改善	1. 咳嗽
	2. 呼吸困難
○検査所見の改善	3. α_2 グロブリンの改善
	4. μ コ蛋白の低下
	5. LDHの下降

では、他の5つの指標も出現する頻度が大きく、これに対して菌が検出されなかった4例では、炎症所見も少ないものが多かった。気管支拡張症でも80.6%に菌が検出された。また慢性気管支炎および気管支拡張症ともに、5つの指標のうち、喀痰、血沈、CRPの3者は75~90%に、好中球増多は60%代に、発熱は慢性気管支炎の場合にだけ50%代に、その出現がみられた。

菌の検出例25例のうち、菌の陰性化がみられた18例では、その他の主指標が2種以上出現していた際に判定が容易で、これが改善していれば有効とするのがよいようで、菌陰性化しなかった7例および菌が検出されなかった4例からの成績では、3指標以上の出現があって、その他の諸因子が改善したときにはじめて有効と判定するのが妥当のように、我々の成績からは考えられた。指標の出現がそれ以下のときには、いわば感染症状がなかったものとして処理したほうが、薬剤の効果は正確に判定されるようであった。

さて副指標となるものは表1のbに示したもので、咳嗽、呼吸困難、 α_2 -グロブリン、 μ コ蛋白の低下、LDHの下降が参考所見と思われたが、これらは感染がなくとも原疾患の存在だけでもあらわれる症状ないしは所見ともみられ、必ずしも炎症の改善に平行して推移してないものもあった。そこで、これらの所見は、いずれもかなりの改善がみられたものについてだけ取上げるべき指標と考えた。

5. 抗菌剤使用の際の効果判定の試案

従って我々はいちおう抗菌剤の有効度判定の基準を表2のように設定してみた。すなわち、菌の陰性化を重視して、陰性化した場合には、a指標は2あれば有効とするが、陰性化しない場合または菌が検出されない場合には、いちおうa指標が通常は4以上なければ有効としなものである。しかしその有効の基準は、bの副指標の

表 2 抗菌剤の有効度判定の基準
—慢性気道感染症—

菌陰性化の場合	a指標が4~5改善—著効
	a指標が2~3改善—有効(またはやや有効)
菌陰性化しない場合 または 菌が検出されない場合	a指標が1改善—やや有効(ときに有効)
	a指標が4以上改善—有効
	a指標が3改善—やや有効(または有効)
	a指標が2改善—やや有効(または有効)
	a指標が1改善—無効

注:括弧内はb指標を参考にして決定

成績によって、いくぶん判定を変更することは止むを得ないことと思われた。

ただ、この際その改善の判定をいかにするかに問題があるが、1週および2週目の判定をそれぞれで行ない、陰性化、消失または正常化を以って改善とみなす以外によい方法はないと思われた。我々はいちおう、体温は36.9°C以下、喀痰量は治療前量の1/10以下、血沈は男子10mm、女子15mm以下に正常化するかまたは前値の1/5以下に改善、好中球数は白血球数に好中球の%をかけ合せて5,000以下、CRPは(±)以下になるかまたは4段階以上の改善をみたものを“効果あり”とした。

6. 試案に基づく症例の検討

そこでこの判定基準に従って、HR756とCEZとのdouble blindを行ったときの113例を、この方法に基づいて判定し、小委員会での成績と比較してみた。113例のうち、両者の判定が完全に一致したものが59例で52.2%、1段階異なった判定をしたものが46例で40.7%、2段階異なった判定が8例、7.1%であった。問題は有効か無効かの判定の一致が大切であるので、その比率をみてみたところ、著効、有効の両者を含めての有効の面で両者の成績が一致したものが31.9%、やや有効、無効を含めての無効の面で成績が一致したのが44.2%で、両者の成績は効果の判定の面からは76.1%に一致をみた。一致しなかった27例の検討を行ってみると、そのほとんどが1段階の差で、しかも我々の判定法でやや有効または無効としたものが小委員会では有効となっていたのが大部分であり、本判定法は小委員会での判定よりいささか厳しいものであることが推察された。

7. 本試案の難点

従来、細菌性肺炎や肺化膿症については、上田、三木、松本、深谷らによる点数制による判定法があるが、慢性気道感染症における薬剤効果の判定法には、現在ま

で確立されたものがない。慢性気道感染症の場合の小委員会による判定にも問題があるわけで、いわば一般的な臨床の経過に基づく量的な因子に左右されて判定を行っていることが多いため、とくに極めて経過のよかった1つの検査値ないしは症状にまどわされて、取上げるべき重要な症状や検査値の平均的な経過観察を見失ってしまう難点もあるようである。

ここに出した試案にも多くの難点があることは当然である。その第1の難点は、いわば菌の推移を重要な指標としたが、この起炎菌の把握ないしは判定が極めて困難なこともあることである。しかしこれにはやはり、新しい抗生剤の効果を判定するという認識に立って、出来れば気管内採痰法などをも用いて積極的に起炎菌の把握に努力する必要があるのではないかと考えた。またたとえ菌が把握されなくとも、臨床症状や検査値によって判定できるように作成したが、この場合は菌の推移が判明した場合よりいささか厳しい判定にしているわけで、肺結核における抗結核剤の効果判定と同じ考えに基づいている。第2の難点は、発熱、喀痰、血沈などの経過判定が、いささか我々の試案では厳しすぎることで、それだけにこの正常化したものが1つでもあれば大きな意味づけをもたせる、すなわち改善因子が2~3あるだけでも有効となるような判定法にした。従って炎症所見のはっきり揃っている患者を取上げて、抗生剤を投与してゆくことが大切であろうと思われた。

8. おわりに

以上我々は過去5年間の当教室で確実に慢性気管支炎ないしは気管支拡張症と診断された症例のうち、感染を併発して抗生物質の投与を行った65例の経験例の経過を中心にして、その効果判定に重要な因子を考え、日常主治医が容易に行えることを目的として、なるべく簡単な判定方法を作成してみた。

4. 慢性閉塞性肺疾患における感染

可部順三郎

国立病院医療センター

慢性閉塞性肺疾患の感染時における、薬効評価のための判定規準の検討にあたり、対象疾患として、肺気腫、気管支喘息と、閉塞性肺疾患ではないが肺線維症を含めた3疾患とした。これら慢性呼吸器疾患に、肺炎、急性上気道炎・気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症を合併する場合は、すでに各演者がのべた判定規準にしたがい、それぞれの対象疾患の中で back ground を層別して取扱われるべきものであり、肺気腫を基礎疾患とする肺炎の判定規準、肺線維症プラス慢性気管支炎の判定規

準、といったものをそれぞれ作る必要はないと思われる。

I. 対象および基礎的データの集計、評価方法

治療効果判定のため、臨床症状、検査所見の推移を検討した症例数は、肺気腫 74 例、肺線維症 45 例、気管支喘息 43 例である。これらの症例は、過去数年間に実施された呼吸器感染症を対象とした薬効比較試験、すなわち APFC と CBPC、PIPFC と ABPC、CXM、CMZ、CMD、CZX、CTX、CPZ と CEZ を比較した試験において得られた成績と基礎データの関連性を、使われている抗生剤の種類に関係なく集計し、検討したものである。

感染症状をあらわす指標としては、体温、咳嗽、喀痰(量、性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、白血球数、赤沈(1時間値)、CRP の12項目とし、これら臨床症状検査所見の評価にあたっては、従来の比較試験で採用されてきた区分方法¹⁾を踏襲してコード化し、解析した。

II. 重症度判定規準

1. 解析方法

臨床症状、検査所見から客観的な重症度判定が可能かどうかを検討するため、上述の12項目の症状、所見の成績と、主治医、小委員会、判定した重症度との関係を、クロス表による有意差検定と、判別分析によって検討した。クロス表による検定は、MANN-WHITNEY のU検定、FISHER の直接確率計算法により行ない、重症度については主治医と小委員会の差、検討項目について

Table 1 A summary table of statistical tests on clinical severity, judged by committee, and clinical symptoms and findings

	Emphysema	Fibrosis	Asthma
Body temperature	**	N. S.	N. S.
Cough	N. S.	**	N. S.
Volume of sputum	*	**	**
Property of sputum	N. S.	**	N. S.
Dyspnoea	*	N. S.	N. S.
Chest pain	N. S.	**	N. S.
Rales	N. S.	N. S.	N. S.
Cyanosis	*	*	N. S.
Dehydration	**	**	N. S.
WBC	***	**	N. S.
ESR	**	N. S.	N. S.
CRP	*	*	N. S.

* $p < 0.05$, χ^2 and MANN-WHITNEY U test

** $p < 0.01$, χ^2 and MANN-WHITNEY U test

*** $p < 0.001$, χ^2 and MANN-WHITNEY U test

は起炎菌の種類についても検討した。

2. クロス表による判定

肺気腫 74 例について小委員会が判定した感染症としての重症度は、体温、痰量、呼吸困難、チアノーゼ、脱水症状、白血球数、赤沈、CRP と、1 ないし 5% 以下の危険率で相関があり、とくに白血球数は 0.1% の有意差を示した (Table 1)。これは小委員会のメンバーが、感染を伴った肺気腫患者について感染症としての重症度を判定する際、以上の諸項目、なかでも白血球数に注目して重症度を判定していることが確からしいことを示すものと考えられる。咳嗽、痰の性状、胸痛、胸部ラ音は有意とならず、小委員会が余り重視しなかった可能性がある。肺線維症 45 例では、体温、呼吸困難、赤沈は有意とならなかったが、咳嗽、痰の性状、胸痛などが有意となっており、症例数が肺気腫より少ないことを考えると、肺線維症では肺気腫の場合以上に、これら臨床症状、検査項目が重視されていると考えられた。これに対して気管支喘息 43 例の成績では、痰量以外に有意となったものがなく、小委員会は個々の症例の重症度を判定するにあたって、痰量以外の検討項目のいずれをも重視していないことを示唆する結果となった。

このような検討は、上述のように主治医判定、および小委員会と主治医判定の差について行なったが、以下、小委員会判定との関係についてだけ述べる。なお起炎菌の種類と重症度との間には有意の相関関係は見い出せなかった。

3. 判別分析

各々の症例について、各項目のランクを示す数に、対応する判別係数を乗じて Function 1 および 2 について、それぞれ合計した判別得点からきめられた重症度が、小委員会の判定した重症度と一致した割合は、肺気腫について 52 例中 35 例 (67.3%)、肺線維症 33 例中 23 例 (69.7%)、気管支喘息 23 例中 21 例 (91.3%) であった。肺線維症、喘息では、検討項目中欠く値のない完全な症例の数が多いので、自由度が小さくなり、みかけ上の正診率が高くなる結果となっている。

Ⅲ. 効果判別規準

1. 解析方法

薬効判定に、各検討項目の初期値が改善してゆく速さをとり入れて解析するため、肺炎の薬効判定にさいして三木の提称した基準に従い、それぞれ①改善なし、②軽い症状より徐々に改善、③軽い症状より急速に改善、④重い症状より徐々に改善、⑤重い症状より急速に改善、⑥症状なし、の 6 種のパターンに分類した。これらの症状、所見の改善パターンと、主治医、小委員会の判定した効果との判定の差についても検討したが、以下小委員

会判定との関係についてだけ述べる。

2. クロス表による判定

肺気腫で、痰量、痰の性状、胸部ラ音、チアノーゼ、赤沈などの推移が 1% ないし 0.1% の有意となった。1 例をあげると、痰量と臨床効果の間で、痰量の減少がみられなかったパターン①と、10 ml 未満の痰量から 7 日以内に 0 となったパターン③の間に 5% の有意差が認められ、パターン①と、10 ml 以上から 7 日以内に 0 となったパターン③の間には 1% の有意差がみられたことから、小委員会は、多量の痰が化学療法により急速に 0 となるパターンを示す場合、それを重視して効果判定を行なっていることが確からしいといえよう。しかし、体温、白血球数などの推移は有意にならず、予想に反した成績となった。この原因の 1 つとして、パターン分類の基準に問題がなかったかどうかを検討した。体温では、2 ないし 3 日目の体温とともに 5 日目の体温が両者を区別する重要なポイントのように思われたが、もとのパターン分類基準では 48 時間目の値しか考慮されていない。また、CRP に関しては、無効例には 7 日目なおおのものがかなりあるが、これももとの基準では、パターン④となり、効果のあるほうへ分類されるおそれがある。そこで体温に関しては 38.5°C 以上の高熱から 5 日以上を要して 36.9°C 以下となる (パターン③)、38.5°C 以上から 3~4 日で 36.9°C 以下となる (パターン④) 項目を入れ、CRP に関しては 卅 以上から 7 日後卅 になる場

Table 2 A summary table of statistical tests on clinical efficacy, judged by committee, and clinical symptoms and findings

	Emphysema	Fibrosis	Asthma
Body temperature	☆	☆☆	☆☆☆
Cough	★	★★	N. S.
Volume of sputum	★	★★	★★
Property of sputum	★★★	☆	☆☆
Dyspnoea	★	☆	☆
Chest pain	N. S.	☆☆	N. S.
Rales	★	☆	N. S.
Cyanosis	★	☆☆☆	N. S.
Dehydration	N. S.	☆☆	N. S.
WBC	N. S.	☆	☆☆
ESR	★★	N. S.	N. S.
CRP	☆☆	☆	☆

★ $p < 0.05$, χ^2 and MANN-WHITNEY U test

★★ $p < 0.01$, χ^2 and MANN-WHITNEY U test

★★★ $p < 0.001$, χ^2 and MANN-WHITNEY U test

☆ Significant after correction on pattern classification of clinical symptoms and findings

合、パターン③とする修正を加え、また、4段階の効果判定のうちのやや有効を無効のほうに入れ、著効、有効、無効の3段階として検定しなおした。

以上のような変更をした上で効果と検討項目との間の相関をみると、白くぬいた星印の項目が新たに有意となり (Table 2)、或は前回より高度に有意となった。すなわち肺気腫において痰の性状、赤沈、CRPなどは1%ないし0.1%の危険率で有意であり、肺線維症ではより多くの項目で有意となっている。これに対して気管支喘息では咳嗽、胸痛、ヲ音、チアノーゼ、脱水症状の推移などは無視されているように思われ、ほぼ臨床経験から予想されるような結果が得られた。

3. 判別分析

各症状パターンから得られた判別得点による効果が、小委員会が判定した効果と一致した割合は、肺気腫について47例中36例76.6%、肺線維症26例中23例88.5%、気管支喘息22例中20例90.9%であった。肺線維症、喘息では症例数が少ないので見かけ上の正診率が高くなっている。

V. 慢性閉塞性肺疾患の感染における薬効判定標準の問題点

1. 対象患者の選択

今回の解析の対象となった従来の薬効比較試験が、1日2回以上で、2週間にわたる抗生剤の点滴静注による薬効評価の対象として、感染を伴った慢性閉塞性肺疾患をあげているゆえんは、これらの疾患においてベースに慢性気道感染症があり、それが時々急性増悪をくり返して原疾患の経過を修飾し、また予後を不良たらしめるものがあり、しかも慢性気管支炎でも気管支拡張症でもなく、COPDそのものである。すなわち強力な化学療法を必要とする条件が、基礎疾患の例にも、感染の側にもあるという認識があるためと思われる。すなわちウイルス感染でなく細菌感染であり、感染症として余り軽症でなく、しばしば感染をくり返して治りにくく、基礎疾患が比較的重く重症となりやすい、といった状況の場合に、このような比較試験の対象としての条件をそなえているといえよう。

そこでこのような条件に適合している症例をA群とし、小委員会判定の重症度と判別得点による重症度、小委員会判定の効果と判別得点による効果の一致率を、A群について検討してみた。

結果はTable 3, 4に示すように、重症度についても、効果についても、対象をA群にかぎったほうがよい正診率が得られた。しかしデータの揃った完全な症例が少なく、自由度が小さくなるので、因子数(検討項目数)をへらし、症例数を増して検討する必要がある。

Table 3 Percent of grouped cases correctly classified on clinical severity

	All cases	Type A
Emphysema	67.3%	90.0%
Fibrosis	69.7%	
Asthma	91.3%	

Table 4 Percent of grouped cases correctly classified of clinical effectiveness

	All cases	Type A
Emphysema	76.6%	89.5%
Fibrosis	88.5%	100.0%
Asthma	90.9%	100.0%

2. 対象疾患の層別

対象とした肺気腫、肺線維症、気管支喘息の疾患自体の重症度は、呼吸困難、チアノーゼのような症状や治療経過に大きな影響を与えるので、感染症としての重症度とともに層別して取扱われるべきものであるが、今回はその資料がなかったので検討できなかった。

3. 気管支喘息の特殊性

気管支喘息では、小委員会判定の重症度の効果と、検討各項目の間にクロス表によって検定した結果、有意となる項目が少なかったことをすでに指摘した。

6例の喘息患者で、発作時に検討諸項目が、抗生物質投与を行なわないで自然経過にまかせた時にどのような推移をたどったかを検討してみると、白血球数、CRP、体温、喀痰量などが薬効判定の規準となりえない場合があることが明らかとなった。また、チアノーゼ、呼吸困難、咳嗽、胸部ヲ音などは、発作自体に伴うものであるから、感染症状の指標とはなりえない。

気管支喘息と感染の間には、つぎのような種々の病態において関連がみられる。すなわち、① infectious asthma (intrinsic asthma にほぼ同じ)、② atopic asthma triggered by infection、③ mixed atopic and infectious asthma、④ chronic bronchitis with asthma、⑤ asthmatic bronchitis などである。この中で、先へのべたような条件を満足するのは感染性喘息ないし内因性喘息とよばれる病型の中のごく一部分の症例にすぎないと思われる。

比較試験の対象とするのが好ましくないような他の病型の混入のおそれを考えると、気管支喘息はこのような試験の対象として適当な疾患でないと思われる。

V. まとめ

この種の比較試験の対象疾患としては肺線維症に適し

た症例が多く、肺気腫も採用しうるが、対象例はかなり厳密に条件を設定したほうが試験の精度がよくなると思われる。また検討 12 項目すべてを使って判別分析を行えば、小委員会判定と 100% に近い正診率で効果が判定できるが、実際には新しい集団の基礎的データにあてはめてその妥当性を確かめ、判別係数の修正をしてゆく必要がある。臨床的により実用的なものとするためには、クロス表で有意となったような項目を使って、より少ない因子数での判定規準を考えてゆくことが将来の問題として残されている。

文 献

- 1) 三木文雄, 他: 肺炎の重症度判定ならびに肺炎に対する化学療法剤の治療効果判定の標準化の試み。第 23 回日本化学療法学会総会, 1975
- 2) 中川圭一, 可部順三郎, 他: 呼吸器感染症に対する T 1220 (Piperacillin) と Ampicillin の二重盲検法による薬効比較試験。Chemotherapy 26: 125~186, 1978

要 望 演 題

汚染手術・術後感染症の化学療法

1. 教室における汚染手術後感染症

岩井重富・鷹取睦美・高井一光
佐藤 毅・国松正彦・塩野博己
伊藤裕美子・坂部 孝

日本大学医学部第 3 外科

昭和 52 年 1 月から 54 年 10 月までの 2 年 10 カ月間に開腹手術を行なった症例は 459 例で、そのうち 12.2% に相当する 56 例の汚染手術症例につき検討した。汚染手術症例 56 例中、術後感染の発生は 18 例で 32.8% である。無菌ないし準無菌手術の 9.7% にくらべ発生率に顕著な差がみられた。疾患別では胃・十二指腸潰瘍の穿孔 17 例が最も多く、次いでイレウス 14 例、以下、虫垂炎 8 例、外傷性腹部内臓損傷 6 例、肝・胆道系 4 例、脾臓および腹腔内膿瘍(遺残)それぞれ 2 例、その他 3 例であった。しかし術後感染症合併例に限ってみると、イレウスの 5 例が最も多く、外傷 4 例、虫垂炎 3 例などであり、胃・十二指腸潰瘍穿孔例では 2 例だけであった。感染部位別では創感染 12 件、腹膜炎(腹腔内膿瘍を含む) 9 件、呼吸器 4 件、尿路 3 件および菌血症 1 件の順であった。腹膜炎のうち、6 例が創感染、1 例が菌血症を合併している。また、呼吸器感染 4 例のうち 3 例は肝・胆道疾患あるいは潰瘍穿孔などの上腹部疾患であった。手術時では多種の菌検出があるが主要検出菌種としては、*K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. faecalis*, *B. fra-*

gills などであり特定の菌種に検出率の偏在は認められなかった。術後最も使用頻度の高い抗生物質は CEZ 21 例で、次に CET 15 例、SBPC 4 例などであり、その他にも Cephalosporin 系、Penicillin 系薬剤の単独および他剤との併用があった。汚染手術 56 例中 43 例に Cephalosporin 系抗生物質が使用されている。このような条件下で、術後感染発生時の検出菌をみると、多種にわたる検出菌種ではあるが、特定の菌種に偏在し、上位検出菌種として *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* などがあり、この 3 者で全体の約半数をしめている。昭和 52 年から 55 年までの外科系臨床分離菌について、原液接種による MIC 測定を行なったが、*E. coli* 27 株では ABPC, CBPC, SBPC, PIPC ともに 2 峰性をしめし、約半数が 100 $\mu\text{g/ml}$ をしめしている。CER, CET, CEZ, CFX, CMD の Cephalosporin 系では、各抗生物質に抗菌力の差が認められ CEZ では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有しており、CET ではほとんどが 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高い MIC をしめしている。*K. pneumoniae* 27 株では、前記 PC 系では ABPC, PIPC をのぞいて他は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であり Cephalosporin 系でも一部耐性菌の出現があり、前記の抗生物質では、その多くは 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示している。*P. aeruginosa* 54 株では SBPC は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に、PIPC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し GM, TOB では 0.8~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。*S. faecalis* 28 株では ABPC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有しているがその他の CBPC, SBPC では 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、Cephalosporin 系でも CER では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に peak があるが CET, CEZ, CFX では総て 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*Bacteroides sp.* 32 株では LCM, CLDM はかなり抗菌力を示すが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌の出現も認められる。MINO では ≤ 0.05 ~25 $\mu\text{g/ml}$ に、MTIV では 0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が分布しており、耐性菌は認められなかった。

2. 汚染手術後感染症の化学療法

田中 豊治・石田元比古
高橋 哲也・加藤 繁次
東京歯科大学外科

今回、われわれは汚染手術後感染症として最も一般的な術後創感染を取り上げ、それら感染症における術中腹腔内細菌の動態と、それら細菌に対する術前・術後投与抗生剤の感受性について検討を加え若干の知見を得たので報告する。

胃・十二指腸穿孔、胆道穿孔、虫垂穿孔、腸穿孔 66 例の術中腹腔内細菌の菌陽性率は全体で 71.2% となり

疾患別では虫垂穿孔 70.5%, 腸穿孔 100% と下部消化管が高い。検出菌種は大腸菌が 21 株と最も多く、次で緑膿菌, 緑連菌, 肺炎桿菌の順であった。一方, 準無菌手術の腹腔内菌検索 139 例の腹腔内菌検出率は汚染手術に比して低く 43.2% の値を示している。上部消化管で 35~38%, 下部でも 50~55% となっている。汚染手術 66 例中 11 例, 16.7% に術後創感染を認めた。化膿菌は大腸菌が 6 株, 緑膿菌 3 株, 肺炎桿菌, 変形菌各 2 株, *Bacteroides fragilis* 1 株であった。創化膿例の術中腹腔内検出菌種は, ほとんど化膿菌と類似し, 腸内常在菌であった。従って創感染症例の腹腔内細菌と化膿菌との一致率を見ても検索 11 例中, 同一菌種を示した症例は 10 例, 91% と, ほとんど一致した。創感染例の創面菌と化膿菌との関係を見ると, 両菌が全く同一であったものは, 11 例中 7 例, 63.6% となり同一菌種も腹腔内細菌と一致している。

準無菌手術では, 腹腔内細菌の陽性か陰性かの結果が創面菌の検出とは, それほど密接な関係を有していないのに反し, 汚染手術では腹腔内細菌の陽性例で高率に, その創面菌が陽性となり, ひいては術後創感染等を惹起する可能性が高いことを示唆させる。汚染手術と準無菌手術との腹腔内細菌の菌数を比較すると汚染手術での大腸菌, 緑膿菌, 肺炎桿菌, 緑連菌等が 300 個以上のコロニーを形成するのに反し, 準無菌のそれでは全株 100 以下となっている。明らかに汚染手術例の腹腔内細菌の菌数が準無菌よりも高くなっている。創感染を起こした 11 例の術前・術後早期投与と抗生剤の腹腔内細菌に対する感受性を 3 濃度ディスク法に順じて測定した。11 症例中 3 例が術前・術後投与抗生剤に対して感受性を有しているが, 他の 8 例, 72.7% が感受性陰性である。

考 案

汚染手術で化学療法の実際は, 手術中にかならず腹腔内を培養し, 培養成績が得られるまでは, 腹腔内細菌として高率に検出される大腸菌, 緑膿菌, 肺炎桿菌, *Bacteroides fragilis* 等に感受性を有する抗生剤を術後選択投与し, 同定の結果を待って投与抗生剤を再検討する必要がある。さらに以後投与の抗生剤の選択には術野のドレーンよりの滲出液を頻回に培養し, その成績を指針として使用薬剤を決定すべきである。しかし汚染手術での化学療法の効果には限界があり抗生剤だけを過信することではなくて手術前後の適確な患者管理と術中における適切な外科的処置を踏まえた上でそれを期待すべきものとする。

3. 汚染手術としての大腸手術における術前術後化学療法の意義

小野成夫・石引久弥・小平 進
伊井 祥・阿部令彦

廣徳義塾大学医学部外科学教室

内 田 博
同 中 横 細 菌

目的, 方法: 大腸には常在細菌が高濃度に存在しているため, 大腸手術は細菌汚染度からみると準無菌あるいは汚染手術であり, 術中の汚染の可能性が高い。今回我々は, 教室における 123 例の大腸手術例を対象とし術前, 術後化学療法の意義を検討した。腸管内細菌の減少, 消失を目的として行なわれる腸管処置については, これらを I 群: 機械的処置のみ (10 例), II 群: 機械的処置および Kanamycin 1g/日術前 3 日間経口投与 (40 例), III 群: II 群の処置に加え Metronidazole を 1g/日術前 3 日間経口投与 (50 例), IV 群: 機械的処置および Polymyxin B 400 万単位/日, Metronidazole 1g/日術前 3 日間経口投与 (23 例) の 4 群に分けた。術中の大腸内容および手術終了時の創面内浸出液, 術後創感染を認めた場合はその膿に対して, 好気性, 嫌気性培養を施行した。なお 123 例全例に術後の予防的抗生剤全身投与を 5 日間以上行なった。

成績: 術中の大腸内菌種別検出率は, I 群, II 群, III 群, IV 群の順に, *Enterococcus* が 60, 68, 62, 83%, *Staphylococcus epidermidis* が 40, 10, 10, 43%, *E. coli* が 90, 55, 54, 39%, *Klebsiella* が 40, 43, 40, 22%, *Pseudomonas* が 40, 15, 16, 13%, *Bacteroides* が 80, 78, 6, 4% であった。手術終了時の創面より菌が検出されたものは各群に差を認めず全症例の 90% であった。その菌種は全体としては *Staph. epid.*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Klebsiella* の順であった。その菌種別検出率は, I 群, II 群, III 群, IV 群の順に *Staph. epid.* が 71, 52, 55, 37%, *Enterococcus* が 43, 39, 46, 74%, *E. coli* が 71, 32, 27, 5%, *Klebsiella* が 29, 19, 21, 0%, *Bacteroides* が 14, 10, 3, 0% であった。しかし *Staph. epid.* による創面の汚染は腸管由来以外の株によるものが約 80% を占めていた。術後創感染を認めた症例の手術終了時創面菌の薬剤感受性は, 創感染を認めなかった症例の創面内菌株に比して術後予防的に全身投与される可能性の多い抗生剤に対して低かった。また III 群の手術終了時の創面内菌も IV 群の菌株に比して薬剤感受性は低かった。臨床的に創の感染を認めたものは, I 群 40%, II 群 28%, III 群 13% であったが,

N群では1例も認めなかった。

考案：創感染予防の観点より術前腸管処置としての化学療法意義を認めることができたが、術中の操作により汚染細菌数をなるべく低下させる努力と手技が術後感染予防の基本であると思われる。また術後化学療法を行なう際に、汚染細菌を推定し、その菌種の感受性の傾向を把握すること、また術前化学療法剤の選択にあたっては、術後使用の可能性の高い抗生剤に対する耐性株の発現を避ける配慮が重要と思われる。

4. 小児大腸手術の化学療法

とくに GM, Metronidazole の併用投与の有効性について

若山芳彦・高橋英世・真家雅彦

大沼直躬・中島克己

千葉大小児外科

小林章男

千葉大検査部

飯田秀治

国立習志野病院

小児大腸手術の術後合併症は、消化管の他の部位に比べ高率に発生している。大腸内の細菌がその大きな原因の1つと考えられているが、大腸内細菌叢においては嫌気性菌が優勢であり大腸手術の予防的抗生剤には好気性菌だけでなく嫌気性菌に対しても有効な薬剤を選択する必要がある。今回、我々は小児大腸手術の術前経口抗生剤を中心に小児大腸手術の化学療法に検討を加えたので報告する。

対象および方法：1973年より1979年までの千葉大小児外科、1外科、2外科における小児大腸待期手術150例および1968年より1979年の穿孔性虫垂炎62例を対象とした。抗生剤経口投与による糞便内細菌叢の変化は、KM 5例、GM+CLDM 10例、GM+Metronidazole 15例の3群にわけ、KM 10 mg/kg/day, GM 5 mg/kg/day, CLDM 20 mg/kg/day, Metronidazole 10 mg/kg/day 2日間経口投与し、生食水による大腸の機械的洗浄と低残渣食(ED-AC)投与を併せ施行した。投与前の糞便は入院後ただちに採取し、投与後は手術当日の朝あるいは術中に採取し好気性・嫌気性培養した。

成績：小児大腸待期手術は、人工肛門閉鎖術62例、ヘルシュスプルング病根治術57例等150例で同期間の全消化器手術798例の18.8%を占めた。術後合併症では創感染が最も多く45例30%に認められた。創感染の検出菌では、好気性グラム陰性桿菌と嫌気性グラム陰性桿

菌の *Bacteroides fragilis* が多数を占めた。抗生剤経口投与による糞便内細菌叢の変化では、KM投与群では効果が不確実で *Bact. fragilis* は全く減少しない。GM+CLDM, GM+Metronidazole 投与群では好気性菌、嫌気性菌ともに著明に減少し、とくに Metronidazole 投与群で確実な効果が得られた。術前経口抗生剤に KM を用い術後にも嫌気性菌に対する抗生剤の投与されなかった49例では、創感染47%、創哆開29%と高頻度に認められた。GM+CLDM 投与群では下痢が40%にみられ偽膜性大腸炎との関連もあり注意を要する。術前 GM と Metronidazole を投与し、さらに術後にも GM と LCM を併用投与した37例では、創感染2例5.4%、創哆開1例2.7%と著明な改善がみられ縫合不全、下痢も減少させ得た。穿孔性虫垂炎術後の創感染・遺残膿瘍の発生頻度をみると、1968年から1971年(CP時代)では創感染33%、遺残膿瘍13%にみられた。1972年から1977年では嫌気性菌に対する有効な抗生剤の投与されなかった期間で創感染49%、遺残膿瘍21%と高頻度にみられた。1978年に降嫌気性菌に対し LCM を投与することにより創感染は21%と半減し遺残膿瘍は1例も経験していない。

結論：小児大腸手術の化学療法は、待期手術では術前に大腸の機械的洗浄、低残渣食投与とともに GM, Metronidazole の2日間併用投与が適当である。術後の予防的抗生剤には、GM, TOB, DKB 等のアミノ配糖体系抗生剤と LCM あるいは Metronidazole の併用投与が適当であると考えている。

5. 汚染手術後の化学療法

とくに腹膜炎術後について

石川周・花井拓美・松垣啓司

品川長夫・由良二郎

名古屋市立大学第一外科

(目的) 消化器外科における汚染手術としての腹膜炎について、術中および術後の分離細菌を検討し、これらに有効な抗生剤の選択について考察を加えた。

(方法) 1970年から1979年までの10年間に教室で手術を施行した汎発性腹膜炎症例112例について、術中および術後の分離細菌、予後、投与抗生剤等を検討した。

(成績) 術後腹膜炎を除く腹膜炎は89例であり、穿孔部位別にみると十二指腸穿孔が27例と最も多く、次いで虫垂22例、大腸16例であった。これらの子後は89例中9例(10.1%)の死亡率であった。術後腹膜炎は23例であり、これらは縫合不全が原因のほとんどであり、術後病態という特殊な条件下のため死亡率は60.9

%と高率であった。

穿孔より手術までの期間と有菌率をみると上部消化管では6時間までは0%, 下部消化管で66.6%であり, 6時間以降の場合は各々時間による有菌率に差は認めなかった。

穿孔部位別に手術時分離細菌を検討すると, 胃, 十二指腸では有菌率は低くGPCが中心であった。虫垂, 大腸では有菌率は高く, *E. coli* を中心とするGNRが大部分を占めていた。術後腹膜炎では100%の有菌率であり, GNRがほとんどを占めているが, そのうち緑膿菌, *Enterobacter* などの増加が目立っていた。

腹膜炎術後(術後腹膜炎は除く)の分離菌の変化は, 術後7日までは*E. coli* が最も多く, 7~14日では*E. coli* は減少し, GPCがやや増加し, 14日以降では*E. coli* はさらに減少して緑膿菌, *Proteus*, その他のGNRの割合が増加していた。

また最近の検討症例において嫌気性菌についても検索を行ない, 下部消化管穿孔孔に*Bacteroides* を主とする嫌気性菌が多くみられた。

またこれらの症例に対して投与された抗生剤の種類についても検討した。

(考察) 腹膜炎術後に投与する抗生剤の選択は必ずしも容易ではないが, 穿孔部位, 手術までの期間, 術後腹膜炎などより, まず想定される起炎菌に対して有効な抗生剤を投与しつつ, 速やかに菌検索を行ない, 常に適切な抗生剤の選択を考慮しなくてはならない。また重症例においては臓器障害の有無などにも注意して副作用防止に努めながら抗生剤を使用する必要があると考えられる。

6. 泌尿器科汚染手術時の化学療法

鈴木和雄・畑 昌宏・大田信隆
田島 惇・藤田公生・阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科

泌尿器科領域の手術においては, 尿路結石症, 尿路腫瘍, 前立腺疾患などのように術前より複雑性尿路感染症を有するものが多く汚染手術となる場合が多い。加えて前立腺疾患, 膀胱腫瘍など, 高齢者に対する手術が多く術後の感染症合併が重篤な事態をまねくことがしばしば認められる。今回, 泌尿器科領域の汚染手術, 非汚染手術に対する化学療法に関して検討を行った。

対象: 1973年3月から1979年11月までに浜松医大泌尿器科で行った手術のうちで尿路結石に対して行ったもの, 前立腺に対して行ったもの, 腸管を利用した尿路変換術を行ったもの計106例を集計し検討を行った。

表1 投与方法

第I群	ペニシリン系またはセファロスポリン系抗生物質投与群	38例
第II群	第I群にアミノグリコシド系抗生物質併用群	34例
第III群	第I群または第II群にグロブリン製剤併用群	34例

表2

		発熱	膿尿	細菌尿
第I群 (38例)	手術前	3(8%)	19(50%)	16(42%)
	手術後	1(3%)	19(50%)	5(13%)
第II群 (34例)	手術前	4(12%)	16(47%)	7(21%)
	手術後	1(3%)	13(38%)	3(9%)
第III群 (34例)	手術前	8(24%)	28(82%)	10(29%)
	手術後	4(12%)	22(65%)	13(38%)

表3 術後感染陽性例

		症例数	術後感染陽性例
第I群 (38例)	非汚染手術	22	0(0%)
	汚染手術	16	1(6%)
第II群 (34例)	非汚染手術	27	3(11%)
	汚染手術	7	1(14%)
第III群 (34例)	非汚染手術	24	1(4%)
	汚染手術	10	0(0%)

方法: 手術後の化学療法剤投与を表1に示す3群に分けて手術前後の発熱, 膿尿, 細菌尿について比較検討した。また, 術前尿中に 10^4 /ml以上の細菌を認めた症例の手術を汚染手術と考え各化学療法剤投与群別に汚染手術および非汚染手術における術後感染症について比較検討した。なお術後感染症としては, 尿路感染症, 呼吸器感染, 腹膜炎, 創感染等の重篤な術後感染症合併例を陽性とした。

結果: 表2に示すように106例全体では各投与群共に術後の発熱, 膿尿, 細菌尿陽性率は低下傾向を示した。第III群の術後細菌尿陽性13例のうち10例は腸管を利用した尿路変換術を行ったものである。表3に示すように, 術後感染陽性率は汚染手術, 非汚染手術で特に差は認められなかった。

結語: 手術前に膿尿, 細菌尿を認めた汚染手術に際しても, 非汚染手術と同様な化学療法により術後の感染悪化を充分予防できたと思われる。化学療法剤にグロブリン製剤を併用することにより, poor risk患者に対する汚染手術でも術後 sepsis 等の重篤な感染症の発生を予防できた。