

第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会

会期 昭和 54 年 12 月 6, 7 日
 会場 大阪商工会議所国際会議ホール
 会長 酒井克治 (大阪市大教授)

特別講演 1

呼吸器感染症と嫌気性菌

三木文雄

大阪市立大学医学部第 1 内科

嫌気性菌は、膿胸、肺化膿症、嚥下性肺炎などの呼吸器感染症の原因菌として古くから重要視されて来たが、嫌気性菌をその抗菌スペクトラム内に含めた抗菌剤の登場とその汎用によって、呼吸器感染症における嫌気性菌の重要性はあまり顧みられなくなっていた。

しかし、抗菌剤の汎用による原因菌の変遷、抵抗減弱宿主における感染症の増加など、感染症の変貌に伴い、とくに現在常用されている多くの抗菌剤に耐性を示す嫌気性菌がブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌とともに、いわゆる opportunistic pathogen として重要視されるようになり、このことは呼吸器感染症においても治療の困難性との関連において、きわめて重要な問題となっている。

一方において、嫌気性菌の分離同定技術は近年めざましい進歩を示し、嫌気性菌に対する関心がこの面からも高まっているが、上気道、口腔内には多数の嫌気性菌が常在するため、呼吸器感染症患者から分離した嫌気性菌の病原的意義を明確にすることの困難なことが多く、そのため特殊な症例を除いて嫌気性菌検索の行われていないのが現状であり、そのため嫌気性菌感染症の存在に気付かず、不適切な化学療法が行われている症例の存在することも否めない事実である。

今回、与えられた機会に、嫌気性菌による呼吸器感染症の実体の一部を紹介するとともに、その診断ならびに治療上の問題点について考察を加え、呼吸器感染症における嫌気性菌の重要性を改めて強調したい。

特別講演 2

化膿性髄膜炎の化学療法

小林裕

神戸市立中央市民病院小児科

本邦における小児化膿性髄膜炎の頻度は全入院児の 0.59% で、1961 年以降減少傾向なく、3 カ月未満 45.6, 4

歳未満で 86.8% を占め、男女比 1.38 : 1 であった。3 か月未満児では B 群溶連菌、*E. coli*、その後は *H. influenzae*、*S. pneumoniae* が菌判明例の約半数を占め、最近 B 群溶連菌と *H. influenzae* の増加がみられる (全国 127 施設、3, 211 症例の分析)。

現在の勧告による最初の選択剤は、新生児期 ABPC+GM、乳児期以後 ABPC であるが、耐性菌の増加によって、代り得る新抗菌剤の検討が要求されている。本症化学療法では有効髄液中濃度が必要であり、新薬剤の評価には抗菌力、副作用とともに、髄液中移行度を知ることが必要である。抗菌力、副作用は一般の基礎、臨床の諸成績から判明するが、髄液中移行については、抗菌剤の性格と移行との関連が不明瞭な今日、実測値をもとに判断せざるを得ない。治療失敗が重大な後遺につながる本症では新薬の安易な試用は許されず、しかも人体での髄液頻回採取は困難なので、先ず動物実験によって検討する必要がある。髄液中移行度評価法として、ふつうある時点での髄液血清比百分率あるいは両者のピーク濃度のそれが用いられてきたが、前者は血中と髄液中の濃度推移パターンが異なるため採取時点によって値が変動し、後者では髄液中濃度のピーク時間を知ることが困難である。

我々は家兎髄膜炎を作製し、PCs, CEPs 100 mg/kg 静注後 30 分毎に 4 回測定して総合評価を試みたが、MCIPC, CET など明白に移行不良のもの以外の優劣は決定できなかった。そこで 15 分毎 10 回の連続測定によって、血中、髄液中濃度の AUC, T 1/2 を求め、評価のパラメーターとした。髄液、血液の最高濃度比と AUC 比は必ずしも平行せず、技術的困難はあるが、AUC 比を指標とすべきであると考えられた。ただし有効 AUC は対象菌の MIC 以上の部分なので、今後菌種毎に詳細に検討する必要がある。

T 1/2 髄液血清比には 0.88~4.16 と大きな薬剤差があり、髄液血清最高濃度比、AUC 比、最高髄液中濃度、それに達する時間のいずれとも相関せず、髄液中への移行と髄液からの排除は同一機序によらないことが示唆された。髄液中移行に関与する 1 因子として蛋白結合率があげられるが、我々の成績でも結合率の高い PCs は移行不良であった。ただし CEPs においてはこの関係は明

瞭でない。髄液からの排除に関しては、PCs, CEPsとも結合率との相関を認めなかった。髄液中濃度の持続の長いことは臨床的にも重要で、有用性評価の指標に加える必要がある。

以上の方法によって総合評価すると、CTX 以下の新CEPsにはいずれも有用性が認められ、CTXでは臨床例でもほぼ確認された。その他 ABPC 1時間点滴と one shot 静注の比較で、【前者の移行量率が半減することおよびアミノ配糖体と髄腔内注入についても言及した。

招 請 講 演

癌免疫療法の基礎

—BCG の抗腫瘍作用の機序を中心として

徳 永 徹

国立予防衛生研究所

癌の免疫療法という言葉は、今日広く用いられるようになったが、癌が依然として難治疾患であるという現実のゆえに、それに対する期待はその実体以上に過大である面もある。この数年の世界的な努力によって、治療面における免疫学的アプローチは、或る種の成果を挙げ得たとと言えるが、その前途をはばむ壁はなお厚く、基礎研究の重要性は一層大きいと考えられる。

今日世界でもっとも多用されているいわゆる免疫療法剤は BCG 生菌である。BCG の用い方はいろいろあるが、大別して2通りに分けることができる。その1つは、BCG を腫瘍内に注射する場合のように、直接局所に投与する方法である。人癌での有効例の報告は、癌性胸膜炎の場合に胸膜腔内に BCG を注入する場合など、この局所投与の場合に多い。もう1つは非局所的(systemic)な投与であるが、この場合には明確な有効例の報告は少ない。この両投与方法では、それぞれの作用機構もかなり異なると考えられる。

局所投与の場合の BCG の作用機構は3段階に分けられる。第1は、BCG に対する非特異的な局所炎症反応による腫瘍細胞の巻き込み破壊であり、そのエフェクターはマクロファージである。但しこの作用はそれほど強いものではない。第2は、BCG に対する感作リンパ球が抗原特異的に産生するリンコオカインにより、注射局所で活性化されるマクロファージによる破壊反応で、この巻きこみ効果はかなり強力である。BCG 注射後ツベルクリン反応が陽転しない人ではこの反応は成立しない。第3は、このような場において、破壊された癌細胞がマクロファージに補食され、癌抗原に特異的なキラー T リンパ球あるいは遅延型アレルギーの T リンパ球が誘導される腫瘍特異免疫成立の過程である。BCG に対す

る遅延型アレルギーという前述の第2段階の場合は、その場に置かれた弱い抗原に対する細胞性免疫誘導に極めて好都合な諸条件を提供するものと言われている。しかし問題は癌特異抗原の存在にかかっている。動物の移植癌での報告は多いが、ヒトの癌特異抗原については、血清学的に確認できたいくつかの報告が信頼できるという現状である。したがって上述の第3の段階の成立はヒトでは容易でなく、確認された報告も少ない。

BCG の全身効果については、全身にミクロの局所反応を作る、T リンパ球の多クローン的増加、網内系や NK 細胞の活性化、抑制性 T 細胞の制御など、種々の作用が考えられるが、それらの抗腫瘍効果はそれほど強いものではなく、むしろ感染抵抗性の増加、癌に由来する毒性物質の排除などに働らく可能性もあろう。

いずれにせよ、癌免疫療法の現状は、一方では化学療法などとの併用など、実際的な問題の検討と同時に、免疫学の基礎に立脚して新しい長期戦に入る覚悟を促すものと言われている。

会 長 講 演

乳癌術後の補助的的化学療法

酒 井 克 治

大阪市立大学外科学第2教室

外科手術に併用される制癌化学療法剤の効果について、実験的にはすでにその有効性が立証されているが、ヒトの癌手術後に投与される補助的制癌化学療法剤が果して有効か、なお論議の多いところで画一的な見解はない。

われわれは昭和44年以降、乳癌根治術に当っては、症例を封筒法によって3群に割りつけ、以下の補助的制癌化学療法を行なって、その有効性を検討した。すなわち、A群には術中および術後2日間の計3回、cyclophosphamide (CPA) を点滴静注したのちは休薬をはさみながら、1カ月後からは CPA 錠の内服療法を5年間くりかえす。B群には術中・後3日間だけ5-FU を静注し、以後は制癌剤を投与しない。C群は対照群とし制癌剤を全く投与しない。

A群17例中2例は脱落したが、5生率ではA群15/15、B群12/17 (70.6%)、C群13/17 (76.5%) となり、A-B間に1%以下、A-C間に5%以下の危険率で有意差が認められた。5治率ではA群12/15 (80%)、B群、C群ともに8/17 (47.1%) で、A群が優れているが推計学的有意差は認められなかった。また各投与群の再発までの平均期間は、A群33.3カ月、B群25.8カ月、C群26.6カ月となり、A群において再発までの期

間が延長していた。

以下、各群の T-因子, N-因子, n-因子, 組織型別検討成績および長期にわたる制癌化学療法が宿主に及ぼす影響について述べる考えである。

シンポジウム(1)

手術に併用される化学療法の役割

司会のことば

石 神 襄 次

神戸大学医学部泌尿器科

化学療法の発達が、各種外科の手術療法の進歩に著しい貢献をはたしたことは明らかな事実である。化学療法の併用によって従来は不可能とはいえぬまでも2次感染その他の術後合併症によって困難とされた手術が今日ではきわめて容易に行いうるようになった。しかしその反面、術後感染予防の目的ではあっても、無菌手術時にも行われる。無計画な化学療法が、宿主側の条件も加って複雑かつ難治性の感染症を惹起し、またその起炎菌についても特異な変化を示していることも明らかな事実である。今回は、これらの点について、一般外科、胆道外科、産婦人科、耳鼻科、泌尿器科領域の各々の立場から手術に併用される化学療法の実態と功罪、さらにとくに無菌手術における併用の意義などについても討議していただき、さらに、今後の併用療法の原則といったものにも言及したいと考える。

1. 外科領域から

土 居 進

大阪市立北市民病院外科

大阪市立大学第2外科で、昭和48年から53年まで6年間に入院手術が行なわれた1,891例の術創感染をretrospectiveに検討し、手術に併用される抗生物質の意義について考察を加えた。

無菌手術では、耐性ブ菌用PCあるいはマクロライド系抗生物質が多用されたが、その創感染率は平均2.9%であった。術創から分離された菌は年次経過とともに変化し、次第にグラム陰性菌が増加しているが、この傾向は緑膿菌でことに著明である。これらグラム陰性菌のABPC, CET, CEZに対する感受性分布は、それぞれ14.3%, 16.6%, 25%の低い値を示した。この成績からみれば、無菌手術に耐性ブ菌用PCあるいは広範囲抗生物質を積極的に使用する意義は少ないともいえる。しかし、無菌手術の対象疾患は極めて多彩であり、宿主側

の条件も一定でない。症例に応じて抗生物質を選択することが望まれる。

準無菌手術には、ABPCに代ってCET, CEZの使用頻度がいちじるしく増加してきたが、創感染の頻度は9.5~12.9%とはほぼ横ばい状態である。準無菌手術の大半を占める消化器系手術では、やはり下部消化管術後に創感染が多く(26.0%)みられた。上部消化管手術では、食道癌手術、胃全切除、膵頭十二指腸切除など侵襲の大きい例に創感染が多発した。しかし、幽門側胃切除、胆嚢別出術など手術侵襲の少ない症例の創感染率は低く、無菌手術のそれとはほぼ同程度であり、広範囲抗生物質の効果があつたものと考ええる。

消化器術後の感染創からは多種類の菌が分離されたが、その薬剤感受性分布はTC, GMを除いて各菌群に大差がみられた。頻用されたCET, CEZは大腸菌、肺炎桿菌に対してすぐれた抗菌力をもつが、腸球菌に対する抗菌力をもつが、腸球菌に対する抗菌力はABPCのほうが優っている。また、緑膿菌の42.3%がGM耐性であった。さらに混合感染が増加したこと、嫌気性菌が検出されることなどから、感染予防に特定の薬剤をえらび出すことは困難であり、画一的な薬剤の投与には、薬剤そのものの副作用、耐性菌の増加、菌交代現象、日和見感染などの誘因となる。術創感染を減少させるために抗生物質に過大な期待をかけず、手術の基本にもどって汚染の少ない的確な手術を心掛けることが肝要であろう。

2. 胆道感染症の化学療法

谷 村 弘

京都大学第2外科

胆道疾患の手術に併用する抗生物質としては、胆道感染症の症状が顕著でなくても、高令者で、ビリルビン結石が総胆管内に存在している際には殆んど感染胆汁と考え、対処する必要がある。

最近10年間の胆汁中からの検出菌は、現在でも*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*が60%を占め、次いで*Proteus*, *Pseudomonas*であり、また*Serratia*の増加傾向が認められる。

薬剤の胆汁中移行にはTチューブ挿入例でのcross overによる比較試験が必要であり、それによって同一系統のものなら、中等度の肝機能低下の際にも、本来胆汁中移行のよい薬剤では、なお効果が期待できる濃度が得られる。しかし、セファロスポリン系薬剤のうち、 β -lactamaseに安定でないものは胆汁中で失活することが判明し、胆汁中移行がよくて、かつ β -lactamaseに安

定な薬剤を選ぶべきである。

術後感染症の合併率を教室における腹部手術 507 例について検討し、胆道疾患(胆石症) 184 例では、胆摘だけおよび総胆管切開例とも 3% の創感染を認め、胃切除術 234 例の 0.85% より高率であった。これらは、いずれも術中に採取した胆汁が有菌であった群からだけ発生した。それ故、創感染防止には、M-shape wound protector が有用である。

腹腔ドレーンの先端の菌培養陽性率は胆摘だけ 11.8%、総胆管切開 45.5% であり、術中菌検出例でも 14.3% であり、挿入しておくべきものと判断される。

抗生物質の術前投与は、市販のもので、新しい開発中の薬剤でも、術直前 1 回投与の 164 例では、術中の胆汁中有菌率は減少させ得なかったが、術前 3 日間の投与には期待できる成績を得た。

しかし、術直前静脈内投与により、高い血中濃度を得ることにより、充分に抗菌力を期待し得る薬剤の組織内濃度が得られることを、摘出胆嚢における組織内濃度測定から立証し、術前投与の意義を強調した。

3. 外科領域から

品川長夫

名古屋市立大学医学部第一外科

外科領域における感染症として最も重要なものは術後感染である。種々の抗生物質を自由に選択し使用することのできる今日においても、これらの感染症を完全に予防することはできない。新しい抗生物質の開発は、確かに外科手術成績の向上につながっているが、一方においては耐性菌の増加、菌交代現象、弱毒菌の台頭など新しい多くの問題と関連しており、さらには抗生物質にたよるあまりに外科手術における基本的な無菌観念の軽視の面がみられることも否定できない。

1960 年代前半においてそれまで高率に分離されていた黄色ブドウ球菌が著明に減少したことは、耐性ブドウ球菌用合成ペニシリンの使用によるところが大きいように、新しい抗生物質の使用は起炎菌の変遷に大きく関与していることは事実である。また手術をいわゆる無菌手術、準無菌手術、汚染手術に分けて、術後感染の種類と頻度およびその起炎菌をみると、それぞれの手術の種類によって大きな相違がみられている。すなわち手術に併用する抗生物質はその手術内容または手術の種類によって選ばなくてはならない。しかも抗生物質投与による副作用ないしは副現象などのデメリットと術後感染予防のメリットを比較した上での投与でなければならない。

術後感染の予防にあたっては、host-parasite-drug の

3 者の関連において検討されなければならない。術後感染の種類、起炎菌の種類とその抗生物質感受性成績および使用頻度の高い抗生物質の年次的変遷を充分に知っておく必要があるとともに、院内環境の整備も重要な課題である。一方、低蛋白血症、貧血などの宿主条件により術後感染の種類・頻度なども異なるため、とくに宿主条件に問題がみられる症例に対しては、術前・中・後を通じての細胞性・液性免疫能の経時的測定を行ない、著明な低下のみられる症例に対しては感染の危険が大きいとして、慎重な化学療法に加え免疫学的な面から強力な補助療法も必要である。

4. 産婦人科手術と化学療法

高瀬善次郎

川崎医科大学産婦人科

産婦人科領域の感染症は、大別して、術前においては無菌手術と考えられるものと、術前から手術部位に菌が存在していると考えられる有菌手術とがある。

前者に属するものとしては、子宮筋腫、子宮内膜症、卵巣のう腫などがあり、後者に属するものとしては、破水後の帝王切開、付属器膿瘍、子宮頸癌術後の感染などが、その代表的なものである。

ところで、無菌手術と考えられる子宮筋腫など 95 例に嚴重な器具、手指などの滅菌、消毒を行なって手術を行ない、化学療法剤を全く使用しなかったところ、3例、3.2% に術創感染をみた。しかし、化学療法剤を、術中、腹腔内に撒布、術後、化学療法の全身投与を行なったものでは 112 例中、1 例、0.9% に術創感染の発症をみたにすぎない。

また、前期破水時の帝王切開術後では、化学療法実施例でも 52 例中 5 例、9.6% に術創感染がみられる。これは、破水後、無処置のまま、時間を経過し、他院から送られてきたものだけであり、当院にて、破水後、直ちに、羊水集中性の高い CER, ABPC などを使用し、術前に羊水感染の予防をしておいたものではない。

つぎに付属器膿瘍であるが、28 例中 3 例、10.7% に術創感染がみられる。これは、術前 5~7 日の化学療法を行ない腹腔中に撒布している細菌を処現した後、手術を行うべきである。

また、子宮頸癌術後の骨盤底肺炎は 52 例中 4 例、7.7% に発症をみているが、これは、リンパ節内の細菌群と感受性の検討の上で、化学療法の手術時、術後の使用が必要である。

5. 耳鼻咽喉科手術と化学療法

和田 健二

名市大(耳)

昭和 49 年から 53 年までに名市大病院耳鼻科入院患者を対象とする手術, 1,043 件に対する, 術後の化学療法および感染率について, 統計的検討を加えた。その結果, 全体の感染率は 8.9% であり, 最も感染率の高かったものは, 悪性腫瘍の中でも大きな手術に属する上顎あるいは喉頭全摘出術であり, 50% であった。次いで中耳炎手術の 24.5% が高い感染率を示し, 耳鼻科領域では一般的な手術である扁桃摘, 鼻副鼻腔炎手術では, 2.6%, 3.5% と, それぞれ低い感染率であった。しかし感染様式では, 扁桃摘, 鼻副鼻腔炎手術では, 創感染に発熱などの全身症状を伴う特徴がみられ, 小数ではあるが分離菌に *S. aureus* を検出している。それに対し中耳炎手術や悪性腫瘍に対する手術, 顔面口腔の形成手術などでは, 創感染だけの場合も多く見られた。また分離菌として G.N.R. を検出し, 中でも悪性腫瘍に対する手術では, *P. aeruginosa* を検出している。

術後投与された抗生物質の年次推移では, 昭和 51 年頃から, MLs の単独あるいは併用が減少し, PCs+CEPs および CEPs 単独投与が増加したが, それらはいずれも, G.P.C. に対しはば広い抗菌力を有し, G.N.R. に対してはどちらかというところ narrow であるものであった。個々の手術に対する薬剤の投与では, 中耳炎手術では PCs+CEPs の場合が感染率が高かった。また悪性腫瘍に対する手術では, PCs+MLs, PCs+CEPs, CEPs 単独投与が多く, 3 者とも同等に感染率は高かった。顔面口腔の形成では PCs+CEPs, CEPs 単独投与に感染率がやや高く, MLs の単独あるいは併用の場合はやや低かったことから, とくに口腔の形成の場合は嫌気性菌が術後感染に関与しているのではと考えられた。年令的に感染率の高かったのは, 悪性腫瘍に対する 61 才以上の高齢者の場合が目立った。術後の薬剤の投与日数では, ほとんどの手術が 7~15 日間の投与であった。また術後感染発症までの期間では, 扁桃摘, 鼻副鼻腔炎手術では, それぞれ 4~6, 7~15 日以内と短かかったのに比し, 中耳炎手術, 悪性腫瘍に対する手術では, 短いものから 1 カ月以後にわたるものまで広く分布した。

6. 泌尿器科手術と化学療法

黒田 泰二

神戸大学医学部泌尿器科

神戸大学附属病院泌尿器科入院患者で, 尿路に手術を受けた 155 症例について年令, 性, 基礎疾患, カテーテル留置の有無について調べそれら対象症例の術前後の尿中検出菌の変遷および術前投与された抗生剤の術前後検出菌に対する感受性を Disc にて検討した。対象症例の年令で最も多く分布しているのは男で 60~70 才代, 女で 40~50 才代で, 性別では男 121 例, 女 34 例であった。基礎疾患の構成は非腫瘍疾患が 56 例, 良性腫瘍疾患 41 例, 悪性腫瘍疾患 58 例で, またカテーテル留置例は 74 例, 非留置例は 81 例であった。術前に検出された総菌株数は 218 株で, その分布は *E. coli* が最も多く, ついで *Klebsiella*, *Serratia*, *S. faecalis*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter* の順であった。術後に検出された総菌株数は 192 株で *Serratia* が最も多くついで *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* であった。術前より術後に増加した主な菌種は *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* であった。術前検出菌の術前投与薬剤に感受性を示したのは ABPC もしくは CBPC で 64 株中 45 株 (70.3%), CER で 87 株中 55 株 (63.2%), NA もしくは PA で 67 株中 61 株 (91%), また術後検出菌でのそれは ABPC もしくは CBPC で 10.2%, CER で 15.1%, NA もしくは PA で 23.8% であった。

術前無菌尿であった症例は 155 例中 21 例 (13.5%) で大多数の症例は術前において細菌尿を呈した。術前無菌尿 21 症例の術前における膿尿と対比すると, 膿尿を認めなかった症例は 21 例中 15 例 (71.4%) で他の 6 例には膿尿を認め術前から化学療法を受けていた。この 21 症例で術後にも無菌尿, 無膿尿であったのは 2 例だけで, 他の 19 例は細菌尿, 膿尿を呈した。

以上から泌尿器科手術の適応となる症例には何らかの尿流障害を併っている場合が多く, それによる汚染尿が考えられることから出来るだけ術前に適切な化学療法にて無菌尿にすることが必要と思われた。今後, 尿路の手術症例, 尿路以外の aseptic と考えられる手術症例について検討していく方針である。

シンポジウム(2)

制癌剤の副作用とその対策

司会のことば

服部 孝雄

広島大学

制がん剤が臨床の実際にとり入れられて、ひろく用いられるようになってから、すでに久しい。その当初から、制がん剤といえば副作用というくらい、この両者の関係は極めて深い。以来多くの新しい制がん剤が登場して来たが cytocidal または cytostatic な効果をねらう限り、副作用の面に関しては、基本的には大きなかわりがないように思える。にもかかわらず、これらの制がん剤が広く使われるようになり、とくに外科領域において、手術の補助療法としての地位を確固たるものになっているのは、制がん剤の使い方が上手になった。すなわち上手にむずかしい薬を使いこなすようになったということであろうか。この辺のところを、一度ふりかえてまとめてみようというのが、このシンポジウムの1つのねらいであろう。この面では経験の多い方々がシンポジストとして参加されており、長い経験の中から生まれて来た貴重な発表が数多くなされることを期待したい。

1. 骨髄抑制とその対策

大 巽 泰 亮・厚 井 文 一

岡山大学医学部第2内科

近年の癌化学療法の進展は目覚ましいが、腫瘍細胞に選択的に作用するものではないため正常造血障害(骨髄抑制)を来し、これが dose limiting factor となることが多い。今回の報告では“骨髄抑制”を総合的に把握し管理する目的で以下の3点につき検討を加え若干の知見を得た。① Filtration Leucapheresis 法による大量顆粒球輸注: 急性白血病治療中に併発した重症感染症 25例に対し合計 100回の輸注を実施したところ 60%の有効率を得た。抗生物質だけ投与された historical control 群と比較すると有意に ($P < 0.01$) 有効性が確かめられた。白血病だけでなく、癌化学療法に際しても一層の臨床的普及が必要であると考えられた。② OK 432 の併用に関する検討: 急性骨髄性白血病初回寛解導入治療例につき、OK 432 併用投与群と非併用群とを比較すると、併用群において骨髄無形成から正常造血回復までの日数が、とくに顆粒球系において早い結果を得た。そこで、レントゲン照射 $C_{57}BL$ マウスを用いてその造血幹細胞

障害の程度を脾コロニー算定による Autologous CFUs で検討したところ、OK 432 前投与群も、後投与群もいずれも有意に ($P < 0.01$) CFUs を増加させ得た。すなわち OK 432 は Stem Cell Level で造血賦活能を有し、骨髄抑制の対策の1手段として有用であると考えられた。③骨髄生検組織像における Cellularity の評価とその意義: 肺癌の化学療法における制癌剤の投与量の調整は、年齢に基づいてなされているが、骨髄生検組織像による Cellularity と骨髄抑制のレベルを Retrospective に解析した結果、骨髄抑制防止としての薬剤投与量の設定は年齢よりもむしろ骨髄 Cellularity を基準として調整したほうが、抑制をこれまで以上に減少させ得ると考えられた。

以上、制癌剤-宿主相関の一部を検討したが、今後はさらに制癌剤の毒性や代謝、また効果発現のための宿主要因についても広く検討を続ける必要があると考えられた。

2. 制癌剤と免疫抑制

小川 絃一・螺良 英郎

徳島大学医学部第3内科

癌化学療法剤の多剤併用法が普及にするにつれ、宿主に生じる免疫抑制現象が注目されている。このことは癌免疫化学療法の立場からも関心が持たれている。制癌剤と免疫抑制をめぐって免疫抑制の発生機序、臨床上免疫能診断パラメーターの確立、免疫賦活制による免疫抑制の防止、回復が問題となっている。

担癌体での免疫抑制は、癌自体の伸展によるものに加えて、医原的免疫抑制がある。その解析のために、動物実験において T, B subpopulation の変動を見た。また癌患者にあってリンパ球の表面マーカーによる T, B 細胞および T 細胞の亜集団の変動を癌化学療法の経過について観察した。またリンパ球機能の一面としてプリン代謝の面から免疫抑制の影響を検討した。さらに FAUCI の方法に準じてリンパ球の *in vitro* 培養法で、癌化学療法剤投与時の抗体産生の抑制についても観察した。一方、癌の伸展に伴う宿主細胞免疫能の変動については種種の方法もあるが、PHA 皮内反応、PPD 皮内反応の立場からみた。

制癌剤による免疫抑制現象の解析がすすむにつれ、非特異的免疫能の抑制も重要である他、制癌剤による免疫能の反跳現象や、免疫応答の制御異常も生ずる可能性にも考慮すべきであるとする。

3. 癌化学療法による副作用とフリーラジカル

山中直樹・太田和雄
愛知県がんセンター化療内科

今日重要な位置を占める癌の化学療法剤に、その作用を発揮する上で酸化還元反応を介してフリーラジカルが関与するものが多い。塩基性 glycopeptide 抗生制癌剤のブレオマイシンとキノン構造を有するドキシソルビン(アドリアマイシン)が代表である。そこで上記制癌剤におけるフリーラジカル関与と副作用の発現およびその防止法について述べる。

ブレオマイシンおよびドキシソルビンはともに単離ミクロゾームの NADPH 依存性電子伝達系によるフリーラジカル反応に伴ない 2-チオパルピツール酸反応性物質の生成すなわちマロンディアルデヒドの生成をひきおこす。上記反応物は生体内の各種の機能を障害することはよく知られている。脂質過酸化と関連した上記反応は各種の抗酸化剤(ビタミン E, CoQ, ノンフラミン, パンテチン等)が有効な阻害剤となる。ここでは詳しいことは省略するがブレオマイシンについては抗酸化剤で阻害できない 2-チオパルピツール酸反応物の生成もあることも記しておく。そこでブレオマイシンによる肺線維症とドキシソルビンによる心毒性に対する抗酸化剤の影響を動物実験によって組織学的検討を行なったところ、いずれにおいても抗酸化剤が有効にその副作用を防止することが判った。またドキシソルビン投与により血清中過酸化物質の上昇が認められるが、その上昇は抗酸化剤投与により抑制された。

以上の結果から、ブレオマイシンやドキシソルビンのそれぞれの特異な副作用である肺線維症および心毒性の発生にはフリーラジカルが重要な関与をしていることがわかる。

臨床における関連性については現在検討中であるが、上記制癌剤の投与によって血清過酸化物質の上昇をみるものが認められる。

4. 副作用からみた制癌剤感受性試験

谷 忠 憲
広島大学原医研外科

我々は制癌剤感受性試験として *in vivo* 法として Nude Mouse 法, *in vitro* 法として SDI 法を行っており、これらの方法で得られた感受性にもとづいて適応群と非適応群の 2 群に分けて副作用に関する検討を行っ

た。

癌切除時に行う Adjuvant chemotherapy は Mitomycin C 20 mg を術当日, 10 mg を翌日 one shot 静注を行い, ひきつづき FT-207, 5-FU または Endoxan などで長期間の維持療法を併用して行っているが、これによる副作用は自覚的には非適応群に高頻度に出現し、とくに嘔気, 嘔吐, 下痢等の消化器症状が多くみられた。自覚的に副作用をみなかったものは適応群では 75%, 非適応群では 30% と差を認めた。他覚的副作用でも非適応群の発現頻度が高く、とくに血小板減少は非適応群は適応群の 3 倍の頻度で認められた。免疫能に与える制癌剤の影響の検討では, PPD, PHA および DNCB を用いた皮膚反応でも PHA, PWM 刺激による末梢リンパ球幼若化反応でも、術後の免疫能の回復は適応群よりも非適応群のほうが遅れることが示された。切除不能癌あるいは再発癌に対しては MFC (MMC+5-FU+C. A.), MFU (MMC+5-FU+ACNU) および MFA (MMC+5-FU+Aclacinomycin A) を用いた多剤併用療法を行ったが、多剤併用療法による副作用も非適応群に高頻度にとめられ、自覚的副作用としては非適応群に食欲不振が高頻度であり、他覚的副作用としては、血小板減少と白血球数 2,000 以下の強い白血球減少が非適応群に高頻度で認められた。末梢リンパ球幼若化反応の推移でも適応群は治療により反応値の上昇がみられたのに反し、非適応群では反応値は逆に低下した。以上のとおり、制癌剤を行うにはあらかじめ制癌剤の感受性試験を行って適応制癌剤を選択することが、臨床効果を高めると同時に副作用も減少する方法となることが確かめられた。

5. アルキル化剤の副作用とその対策

藤 本 幹 夫

大阪市立大学医学部外科学第 2 教室

外科領域で多用される cyclophosphamide (CPA), carbazylquinone (CQ), ACNU の副作用とその対策についてのべる。

CPA 30~60 mg/kg が投与された全身灌流 43 例中 35 例に 3,000 以下の白血球減少がみられ、このうち 14 例は無顆粒球症となった。しかし、血小板減少 (10 万以下) は 3 例にすぎなかった。肺機能障害も少なかったが、BUN 値の上昇がみられた。しかし、出血性膀胱炎は 1 例もみとめなかった。CPA 20 mg/kg 週 1 回, 5~10 mg/kg 週 2 回静注されたものでは、白血球減少が約半数にみられたが、1,000 以下に減少したものはなかった。両投与群とも CPA 総投与量が 3,000 mg を越えると白血球減少が出やすい。

われわれは乳癌術後の補助的化学療法には、CPA 100 mg/day を 40 日間で 2 カ月間休薬する方法を 1 クールとして、5 年間にわたり反復投与している。この治療が完了した 45 例中 32 例に白血球減少がみられたが、1,000 以下に減少したものはなかった。しかも、2 カ月間の休薬によって正常値に復帰した。血小板減少は 5 例にみとめられた。赤血球数は全例 5 クール目頃から 350 万台まで減少し、Hb 量も 12 g/dl 台になるが、MCV, MCHC は正常範囲にあり正球形正色素性貧血といえる。肺・腎機能への影響は少なかった。1977 年以降は CPA と同様のスケジュールで CQ 0.75 mg/day の長期反復投与を試みている。6 クールまでの成績では CPA と同様の傾向がみとめられる。また、CPA あるいは CQ の投与をうけた閉経前乳癌患者は全例無月経となり、卵巣機能障害がみとめられた。ACNU 2 mg/kg を週 1 回の割合で 3 回静注したものでは 2 週後に白血球減少、5 週後に血小板減少がみられた。副作用は薬剤の種類、投与方法、投与量によって異なるが、患者の個体差も大きい。したがって、頻回に検査を行って患者の全身状態の把握、antidote などの予防的投与を行う一方、副作用をみとめたならばすみやかに適切な処置を行えば、重篤な障害はさけうるものと考えられる。

6. 代謝拮抗剤の副作用とその対策

中野陽典
大阪大学微研外科

代謝拮抗剤としては葉酸拮抗物質、プリン拮抗物質、グルタミン拮抗物質、ピリミジン拮抗物質等があげられる。これらの中で固型がんの治療に最も多く使用されているのはピリミジン拮抗物質である沸化ピリミジン系物質である。今回はこの物質に焦点をしばって検討した。

沸化ピリミジン系の物質の抗がん作用を有する活性物質は 5-フルオロウラシル (5-FU) で、その副作用の第 1 は消化器障害である。次いで造血系、皮膚の副作用が多い。この対策の第 1 は、投与スケジュールに関するもので大量間歇投与よりも少量連日投与が、急速静注よりも点滴静注が副作用が少なく総投与量も多く投与でき有効率も高い。

第 2 は投与経路の問題である。経口剤は 1 回投与量は静注法より少ないが、長期に投与できる。坐剤は肛門障害のため使用しにくい。動脈内投与法はアドリアマイシンや、ACNU、マイトマイシン C と併用し、長期に投与でき有効率もきわめてすぐれている。

第 3 は masked compound の開発である。FT-207 の経口剤、坐剤の開発は、5-FU 剤の長期投与を容易に

した。FD-1 は 5-FU の血中濃度上昇で注目されたが脂溶性で脳血液関門を通過し中枢神経系の障害をきたし、再検討されている。HCFU は、熱感、頻尿、便意等、独特の副作用をもち、使用しがたい一面をもっている。

Uracil の FT-207 への添加は、5-FU の腫瘍内濃度の上昇をきたし、抗癌作用を増強させる。このことは人胃がん移植ヌードマウスの UFT と FT-207 の比較治療により実証された。

今後は沸化ピリミジン長期投与による何年も先の副作用に注意を向けねばならない。

7. 抗癌性抗生物質の副作用と対策

神代龍之介・井口 潔
九州大学医学部第二外科

抗癌性抗生物質は、抗腫瘍効果も高く、主として、Induction therapy に用いられることが多いが、また逆に副作用も著しいことがその欠点である。そこで、いかにその副作用に対応するかは重要な課題である。そこで、临床上頻用される抗生物質、ブレオマイシン (BLM), アドリアマイシン (ADM), マイトマイシン (MMC), アクラシノマイシン (ACM) の主な副作用およびその対策について述べる。

BLM の注意すべき副作用は肺障害であり、我々は食道癌の臨床成績および家兎による実験から BLM, ことに oil-BLM の使用に際して 60 mg 以上 one shot では肺障害の危険が高いが 7.5 mg 以下の少量間歇投与では総量 150 mg 以下であれば安全であると考えている。

ADM の副作用は胃腸障害、心筋障害、脱毛であり、心筋障害に対しては総投与量を約 550 mg 以下におさえることと、また Coenzyme Q₁₀ の併用を行っている。胃腸障害は ACM と同様に著しいものであり、ADM, ACM 投与後約 5 日間は経静脈的に水分、カロリーの補給、できれば高カロリー (2,000 kcal/日) を行うことによって薬剤の完投率の向上がえられた。

また、脱毛に対しては、駆血帯により頭皮動脈を圧迫し、さらに、ニトログリセリン等の薬剤にて一過性の低血圧状態をつくり ADM を投与することにより良好な成績が得られた。

MMC の副作用は骨髄抑制が主なものであり我々は腹部大動脈を一時遮断下に MMC の大量 one shot 投与を行っている。

新薬シンポジウム

6059-S

司会とまとめ

松本慶蔵
長崎大学熱研内科

新合成広域抗生剤 6059-S の検討症例総数は 1,293 症例で内科, 外科, 泌尿器科領域症例数はその中の 85.8% を占めている。

疾患別 1 日投与量は 2.0g が全体の約半数を占め (48.7%), 次いで 1g, 29%, 4g, 11.5% の順であった。重症感染症では用量が多い傾向を示し, 軽症感染症では少なく用いられている。投与経路は点滴静注 52%, 静注 33%, 筋注 11% の順で他は投与経路が組合せとなつたものである。なお最高投与量は 1 日, 9g, 最高総投与量は 212g であり, 投与日数 66 日の症例もみられた。1 日投与回数は 2 回が 85% と圧倒的に多く, 1 回, 3 回, 4 回が数少なくこれに次いだ。

本剤の投与による全領域の疾患別臨床効果をみると, 術後感染予防 4 例を除く 1,289 例中臨床効果判定不能を除いて得た著効, 有効率は 80% と高率で, 肺炎 83%, 腎盂腎炎 81%, 胆道系感染症 86%, 腹膜炎 78% であった。ただし敗血症では 62% に止った。分離菌別臨床効果と細菌学的効果を対比するとブドウ球菌では臨床効果 96% と高く, この率は消失と減少の和の率に等しく, 従来の他抗生剤に劣らない高い効果を得た点は, 本剤のブドウ球菌に対する抗菌力から危惧していた点が克服されたものと考えられる。他は *in vitro*, *in vivo* にて推測された成績が得られ, 大腸菌, 肺炎桿菌, 変形菌, ヘモフィルス, セラチア, 嫌気性菌とも単独感染での菌消失率は 74~100% にわたる好成績がみられた。ただし緑膿菌に関する分離菌別臨床効果は 57%, 菌の消失率 52%, 消失・減少率 59% であった。緑膿菌感染症に対するこの効果は前記の 1 日投与量と回数によって得られたもので, 本菌感染症に対する 1 日投与量, 投与回数, 経路について今後検討を要するものと考えられる。副作用の発現率も低率かつ重篤なものなかった点をも考慮すると, 6059-S は現今の変貌しつつある感染症に十分な効果を発揮しうる新抗生剤であると結論しうる。

6059-S の開発経緯

大塚英夫
塩野義製薬研究所

近時 Penicillin 系, Cephalosporin 系以外の β -lactam 環を有する化合物, すなわち Thienamycin, Clavulanic acid 等の新しい構造をもつものが自然界から分離され, その活性と共に興味をもたれている。一方 Cephalosporin 核自体の化学修飾として, 1 位硫黄原子と酸素に置換した 1-oxacephem 核を有する化合物が, 1972 年カナダの WOLFE 教授によって合成された。その後, 1974 年メルク社の Dr. CHRISTENSEN 等はラセミの 1-oxacephalothin を全合成したが, とくに注目すべき生物活性を認めなかった。その間我々は別途に 1975 年から, Penicillin から 1-oxacephem 核の 7 α -methoxy 基導入をも含めて有利な核変換法を研究し, 数多くの誘導体を合成し, その中から次のような構造活性をもつ 6059-S に到達した。まず 1-oxa に変換することにより対応する Cephalosporin より 4~8 倍の優れた抗菌活性を見出した。また 7 α -methoxy 基の導入は β -lactamase に対する安定性を強め, 3 位の 1-methyl tetrazol thiomethyl 基は G(-) 菌の抗菌活性を高め, 生体内で代謝されないという特性をもつ。さらに 7 位の P-hydroxyphenyl malonyl 基の carboxyl は緑膿菌を含めた G(-) 菌の spectrum の拡大と β -lactamase に対する安定性の確保, P-hydroxy は血中濃度を高め, 血中半減期を長くし, さらに *in vivo* 抗菌力を強める作用がある。以上のような構造活性の確認のもとにさらに慎重な前臨床試験を行って安全性を確認しえたので, 長崎大学熱帯医学研究所 松本慶蔵先生に御世話役をお願いして, 臨床試験に着手した。

1. 抗菌力

五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

新しい Cephalosporin 系抗生物質, 6059-S の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を他剤と比較した各施設の成績をまとめ, その主要な成績を記載した。

1) 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌では, 6059-S の MIC 値は他剤に劣るものが, グラム陰性菌では, 他剤より広範囲の菌種に抗菌力を示し, また MIC 値も小さく, 強い抗菌作用が認められた。嫌気菌に対しても多くの菌種に抗菌力を有している。

2) 臨床分離株に対する感受性分布

抗菌スペクトラムと同様の傾向が示されており、*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. maltophilia* に対する抗菌力はやや弱い、腸内細菌の各菌種に対しては、強力な抗菌力を有している。また、今までの Cephalosporin 剤が奏効しなかった *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. maltophilia* に対しても弱いながらも抗菌力を示している点、および、インドール陽性 *Proteus* に対する抗菌力が強い点が、本剤の特徴と判断された。

3) 不活化酵素に対する安定性

6059-S は、すべての菌の酵素に対して安定であった。他剤は各菌種の酵素のいずれかに不活化を受け、その程度はさまざまであったが、本実験に使用した菌株における限り、CFX, CMZ, CXM, CTX, FK-749 など、 β -lactamase に安定な新しい Cephalosporin 剤よりもさらに安定であることが示された。

以上のほか、PBP は 1a, 1b および 3 にも結合し、殺菌性の強い薬剤であることが明らかにされた。

4) *in vivo*, マウス実験感染の治療効果

6059-S は、全てのグラム陰性菌において、CEZ より優れた治療効果を示している。とくに、CEZ では全く治療効果のない *Serratia*, *P. aeruginosa* においても治療効果が認められた。グラム陽性菌に対しては、*in vitro* 同様 CEZ に劣っている。

実験的白血球減少マウスでの実験感染、および、混合感染に対する治療効果において、6059-S は他剤、CEZ, CFX, CTM, CTX, T-1551 より優れた治療効果を示した。

以上、6059-S は好気菌、嫌気菌にも抗菌作用を示し、とくに、グラム陰性菌に対して非常に強力な抗菌力を有すると共に、それらの菌の産生する不活化酵素に安定であり、マウス実験的感染においても、治療効果の優れた薬剤であることが認められた。

2. 吸収, 排泄, 分布, 代謝

嶋田 甚五郎

東京慈恵会医科大学第2内科

関連 44 施設により検討された 6059-S の吸収, 排泄, 分布, 代謝の成績について報告する。

ここに報告された血中・体液・組織内濃度の諸成績は検定菌に *E. coli* 7437, 測定法には薄層カップ, ディスク平板孔拡散および帯培養法などすでに検討された方法により得られたものである。

代謝

6059-S は世界最初の oxacephem, すなわち 1-oxa

β -lactam 系抗生剤である。製剤中にはその decarboxyl 体を約 0.8% 含む。これら 6059-S およびその decarboxyl 体はいずれも生体内では生物活性を有する代謝物を作らずに排泄される。

蛋白結合率

Visking tube を用いた透析法で検討した本剤の蛋白結合率は 53% である。これは CEZ 93%, CER 9% の中間に位する。また、本剤の蛋白結合率は他の cephalosporin 剤に比べ種差による差が少ない。

吸収, 排泄

本剤の腸管系からの吸収は極めて少ない。ラットの経口投与実験では尿中回収率は 1% 前後であった。したがって、本剤の主な使用経路は筋注あるいは静注である。

健康成人では筋注, 静注, 点滴静注のいずれによっても安定した dose response がえられ、血中濃度の推移および尿中回収率ともに CEZ のそれと極めて類似したパターンを示した。すなわち、 β -phase での血中半減期は 6059-S で 120 分, CEZ で 126 分であり、8 時間尿中回収率は両剤とも 90% 以上であった。

健康成人を対象に本剤 1 回 1g を 12 時間毎に 5 日間連続静注したが、蓄積性は認められなかった。

腎機能障害者における本剤の血中半減期は Ccr 30 ml/min. 以下で急速に延長し、尿中回収率も低下した。老令者では腎機能の低下が常であるので臨床使用上注意を要する。

血液あるいは腹膜透析患者での本剤の透析効率、透析法、透析時間あるいは透析条件などの違いにより個体差がみられ、結論を得なかった。今後引き続き検討の要がある。

ビーグル犬を用いた実験成績によれば、本剤の腎からの排泄機序は糸球体濾過が主であり、probenecid の影響も受けなかった。6059-S クリアランス/イヌリンクリアランス比 0.980 ± 0.094 , probenecid 併用時の比も 1.137 ± 0.103 , また尿中排泄量が 6059-S の血中濃度とイヌリンクリアランス値の積に等しいことなどもこれを実証している。

健康成人に本剤と probenecid を併用した成績でも、probenecid が本剤の腎排泄に影響を与えなかった。

胆汁中への本剤の排泄は 1% 以下であるが肝機能正常および低下者のいずれでも胆汁中濃度は CEZ より高値を示した。

体内分布

喀痰, 髄液, 骨髄腔, 腹腔などの炎症巣への移行はその病期, 病態により差があるもののおおむね良好であった。実験的ブドウ球菌性髄膜炎での本剤の髄液中移行は髄液内濃度の高値だけでなく髄液内半減期の延長, 曲

線下面積の大きさのいずれも cephalosporin 剤中でもトップクラスに属していた。

産婦人科領域の各臓器組織への本剤の移行も良好で、母子間移行も明瞭に認められた。

その他、眼科、耳鼻科領域の各臓器組織への移行も良好であり、その臨床効果が大きく期待された。

3. 内科領域

齋藤 玲

北海道大学第2内科

内科領域 37 研究機関の臨床成績をまとめて報告する。全集積症例は 530 例であるが、除外例が 40 例あり、解析対象例は 490 例であった。疾患別には呼吸器感染症 316 例、尿路感染症 110 例、胆道感染症 33 例、全身感染症 22 例、消化管感染症 2 例、その他感染症 7 例となっている。性別では男性 261 例 (53.3%)、女性 229 例 (46.7%) と男性がやや多く、年齢では 60 才代 136 例 (27.8%)、70 才代 124 例 (25.3%) と高令者が多い傾向であった。1 日投与量の分布は 0.5~6g とばらつき、0.5g 9 例 (1.8%)、1g 61 例 (12.5%)、1.5g 1 例 (0.2%)、2g 296 例 (60.5%)、3g 24 例 (4.9%)、4g 83 例 (17.0%)、6g 15 例 (3.1%) と 2g 投与例が大部分となっている。1 日投与回数では 1~4 回で、2 回投与例 443 例 (90.4%) が大部分を占めている。投与方法は点滴静注 345 例 (70.4%)、静注 84 例 (17.1%)、筋注 41 例 (8.4%)、その他 20 例 (4.1%) であった。総投与量は 11~20g は 157 例 (32.0%)、21~30g は 134 例 (27.3%) で両方を合わせると 291 例 (59.3%) と半数以上を占め、最高総投与量は 212g であった。投与日数別では 8~14 日 223 例 (45.5%)、7 日以下 147 例 (30.0%)、15~21 日 83 例 (16.9%) の順で多く、最高投与日数は 66 日間であった。

疾患別臨床効果は、著効・有効率で見ると、敗血症 66.7%、呼吸器感染症 78.8% で、その主なものは肺炎 84.6%、とくに著効 44 例 (27.2%) はよい効果を示している。慢性気管支炎で 72.5%、肺化膿症で 69.6%、RTI 2 次感染症で 68.6% などとなっている。胆道感染症 90.9% は非常によい成績である。尿路感染症 110 例は 85.5% で、急性膀胱炎 94.4%、急性腎盂腎炎 92.7% で慢性膀胱炎 75.0%、慢性腎盂腎炎 70.6% と、急性例と慢性例の間に差を認めた。総症例 490 例で著効 119 例、有効 278 例、やや有効 53 例、無効 40 例で、著効・有効率 81.0% と優れた成績であった。1 日投与量別臨床効果では 1g 78.7%、2g 83.8%、3g 83.3%、4g 74.7%、6g 66.7% の著効・有効率で Dose response

は認められなかった。これは多量使用群に重症例が多いためと考えられる。基礎疾患の有無による臨床効果の差は大きくはなかったが、尿路感染症ではややその差を認め、有の群で効果が低かった。肺炎について、重症度別臨床効果を見ると、軽症 30 例で 93.3%、中等症 101 例で 88.1%、重症 31 例で 64.5% と著効・有効率に重症度による差を認めた。

分離菌別臨床効果は、グラム陽性菌 75 株で 88.0%、グラム陰性菌 352 株で 79.3%、嫌気性菌 5 株で 60.0% の著効・有効率で、とくに肺炎球菌 30 株で 93.3%、インフルエンザ菌 70 株で 94.3%、大腸菌 76 株で 89.5% などでのよい成績であった。

分離菌別細菌の効果は、菌消失率で見ると、グラム陽性菌では黄色ブドウ球菌、肺炎球菌は 100% であるが、腸球菌は 64.7% であった。グラム陰性菌はインフルエンザ菌 98.6%、大腸菌 94.6%、*Serratia* 93.8%、*P. mirabilis* 100% などがよい成績で、*Enterobacter*、肺炎桿菌が続き、緑膿菌は 44.7% と最も低い成績であった。合計 416 株で 86.5% はよい細菌学的効果と考える。

投与後出現菌は 28 症例から 28 株が分離された。この中から感染症に影響していると考えられるものを選ぶと 9 株で、緑膿菌 6 株、真菌 2 株、腸球菌 1 株であった。

他剤無効例は 119 例あったが、その著効・有効率は 73.9% で、セファロスポリン系 43 例で 69.8%、ペニシリン系 26 例で 80.8%、アミノグリコシド系 6 例で 50% などであった。

以上 6059-S の内科領域におけるまとめを行なったが、本剤は新抗生物質として多くの特長を持つ薬剤といえる。

4. 外科、眼科、耳鼻咽喉科領域

由良 二郎

名古屋市立大学第一外科

外科、眼科、耳鼻咽喉科領域 18 研究機関の臨床使用成績をまとめて報告する。解析対象例は 287 例中除外症例 19 例を除いた 268 である。性別は男性 159 例 (59.3%)、女性 109 例 (40.7%) で男性がやや多い傾向である。年齢別では 20 才以上の成人にはほぼ均等な年齢分布があり、60 才代で 51 例 (19.0%) と一番多い症例数となっている。1 日投与量は 0.5~9g と広い分布で、0.5g 20 例 (7.5%)、1g 63 例 (23.5%)、1.5g 6 例 (2.2%)、2g 126 例 (47.0%)、3g 19 例 (7.1%)、4g 33 例 (12.3%)、9g 1 例 (0.4%) で 2g 例が約半数を

占めている。

投与方法は点滴静注 118 例 (44.0%)、静注 104 例 (38.8%)、筋注 34 例 (12.7%)、その他 12 例 (4.5%) である。1 日投与回数は 2 回投与 183 例 (68.3%)、1 回投与 60 例 (22.4%)、3 回投与 21 例 (7.8%)、4 回投与 4 例 (1.5%) の順で 2 回投与が大部分である。総投与量は 4~30g が多く、205 例 (76.5%) を占め、最高総投与量は 108g である。投与日数については、5~14 日が大部分で 196 例 (73.1%) で、最高投与日数は 54 日であった。

疾患別臨床効果は、著効・有効率で見ると、各種腹腔内感染症 67 例では 82.1%、肝・胆道・膵感染症 75 例で 84.0%、皮膚軟部組織感染症 66 例で 87.9%、耳鼻咽喉科領域感染症 11 例で 81.8% などで平均 83.2% のよい成績である。1 日投与量別臨床効果では 1g 95.2%、2g 78.6%、4g 78.8% と Dose response は見られない。これは 1g 以下の群に皮膚軟部組織感染症例が多く含まれたためである。

分離菌別臨床効果は、グラム陽性菌 82 株で 86.6% となり、*S. aureus* 21 株で 95.2% とよいが *S. faecalis* は 14 株で 64.3% とやや不良である。グラム陰性菌は 145 株で 77.9% となり、主なものは、大腸菌 44 株で 81.8%、*K. pneumoniae* 24 株で 87.5%、*Enterobacter* 15 株で 66.7%、緑膿菌 19 株で 63.4%、*Serratia* 5 株で 40.0% の順に良好から不良となっている。不良の原因としては宿主側の感染背景因子の関与が大きいと考える。*Bacteroides* の検出は 7 株で 71.4%、合計 238 株で 80.7% の良好な著効・有効率を示した。

分離菌別細菌学的効果は、菌消失率で見ると、グラム陽性菌 42 株で 85.7% となり、*S. aureus* 7 株で 85.7%、*S. faecalis* 7 株で 51.7% である。グラム陰性菌は 88 株で 76.1% となり、主なものは、大腸菌 26 株で 80.8%、*K. pneumoniae* 14 株で 78.6%、*Enterobacter* 13 株で 84.6%、緑膿菌 11 株で 54.5% である。*Bacteroides* 5 株で 80%、合計 137 株で 78.1% と臨床効果と類似した数値を示した。

本剤投与後の出現菌は、*S. faecalis* 6 株 (24.0%)、緑膿菌、*K. pneumoniae* の各 3 株 (12.0%)、大腸菌、*Citrobacter*、嫌気性菌、ブドウ糖非醗酵 GNB などが 15 症例から 25 株認められたが、問題となる菌交代症は惹起していない。

他剤無効例に対する臨床効果は、セファロスポリン系 27 例で 77.8%、ペニシリン系 15 例で 66.7%、アミノグルコシド系 3 例で 66.7% などで、合計 96 例で 68.8% の著効・有効率を得た。

腹膜炎および肝胆道系感染症などの外科的重症感染症

に対しても極めて優れた著効・有効率を得たが、腹膜炎では汎発性が 17 例で 64.7% に対し限局性は 25 例で 88.0% と、胆道系感染症では原因疾患が結石によるもの 50 例で 94.0% に対し腫瘍によるもの 11 例で 45.4% と疾患の重症度、背景因子の影響が大きいと思われる。こういう症例には投与量を増量することも考慮されるが、今回の検討では 1 日 2g 程度の投与で十分な治療効果が得られた。

また、眼科領域では角膜潰瘍、虹彩毛様体炎に、耳鼻咽喉科領域では急性、慢性中耳炎などにそれぞれ 70.0%、81.8% の著効・有効率を得た。

5. 泌尿器科領域

熊 沢 浄 一

九州大学泌尿器科

全国 19 機関泌尿器科とその関連病院泌尿器科において昭和 53 年 9 月から 1 年間に各種尿路感染症、性器感染症 343 例を対象にして 6059-S が投与された。12 例の除外症例を除く 331 例を検討したところ、複雑性尿路感染症が 304 例で最も多く、ついで急性単純性尿路感染症 11 例、淋疾 3 例であり、性器感染症は 13 例であった。男性 259 例、女性 72 例と男性が多く、60 才以上の高齢者が 68.5% と高率であった。本剤の基礎的データから、このような症例に対する効果を各主治医は期待したものである。投与量は 1 日 1g が 61.3%、1 日 2g が 34.4%、1 日 0.5g が 4.2% であり、投与方法は one shot 静注 52.3%、点滴静注 31.4%、筋注 16.3% であった。疾患別の主治医による臨床効果判定成績をみると、尿路感染症は 70.4% の有効率であり、性器感染症を加えた総合効果は 71.3% の有効率を示していた。

UTI 研究会薬効評価基準 (第 2 版) による複雑性尿路感染症に対する効果を検討したところ、著効率 21%、有効率 71% はかなり高い成績である。群別に検討してみると、第 4 群のカテーテル非留置、単独感染の下部尿路感染症は 91%、第 3 群のカテーテル非留置、単独感染の上部尿路感染症は 90% と極めて高い有効率を示していた。第 5 群の混合感染、カテーテル留置例が最も低い有効率であったが、それでも 46% とかなりの成績を示していた。なお、主治医判定の有効率を併記してみたが、UTI 研究会薬効評価基準の成績に近似していることが注目された。

細菌学的効果を検討すると、ほとんどの細菌の消失率は極めて高く、セラチアも 87% (82/94) が消失していた。しかし、腸球菌は 46% (21/46)、*Pseudomonas* 属

は 58.1% (40/69) とその消失率はやや低く、投与後出現菌で多かったものも腸球菌の 30% (24/80), *Pseudomonas* 属の 13% (11/86) であった。これらのことは基礎的データともよく一致しており、本剤の特性の 1 つであり、今後の臨床応用には充分留意しておく必要がある。

6. 産婦人科領域

高瀬 善次郎

川崎医科大学産婦人科

6059-S が試用された産婦人科領域感染症は大別して性器感染症 78 例、尿路感染症 46 例、その他感染症 8 例、合計 132 例であった。

対象患者の年齢は 15~75 才にわたるがこのうち 15~49 才の性成熟期にある婦人が大部分をしめている。

6059-S の臨床効果判定は次の効果判定基準に従い、以下の解析を行なった。

(1) 著効(+) : 主要自覚症状が 3 日以内にいちじく改善し、治癒に至った場合。

(2) 有効(+) : 主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

(3) 無効(-) : 主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合。

但し手術、切開などの外科的療法を併用したもので著効の場合には著効とはせず、すべて有効とした。これは薬剤効果であるのかどうかははっきりしないからである。そのため、この効果判定基準は、著効が少なく、有効が多くなる傾向があるといえる。やや有効は一般に無効に入るものが多いのでやや有効という表現は避けている。

本剤使用症例を 1 日投与量別にみると、1 日 2g 投与が 67 例で最も多く、続いて 1g 投与が 34 例である。性器感染症は 78 例でそのうち 44 例が 1 日 2g 投与である。

投与方法は点滴静注が最も多く 65 例 (性器感染症 43 例)、続いて one shot 静注 48 例 (性器感染症 23 例) である。

総投与量は 20g が 32 例 (性器感染症 18 例) で一番多く、5g 18 例 (性器感染症 14 例)、8g 13 例 (性器感染症 11 例)、10g 23 例 (性器感染症 8 例)、40g 10 例 (性器感染症 8 例) となっている。

投与日数別にみると 4~7 日間使用したものが 132 例中 94 例 (71.2%) を占めていた。最高投与日数は 28 日で最高総投与量は 63g であった。

疾患別投与効果は子宮内感染症 100%、骨盤内感染症 88.6%、外器感染症 100%、乳腺炎、術後創傷感染は

100%、尿路感染症 89.1% であり総計では 92.4%、性器感染症では 93.6% と高い有効率を示している。

分離菌別に有効率をみるとグラム陽性菌検出の 11 例では 90.9% でありそのうち性器感染症では 100% であった。またグラム陰性菌検出の 56 例で 92.9%、性器感染症だけでは 94.1%、混合感染 23 例では 95.6%、性器感染症だけは 100% の有効率であった。

分離菌の消長と観察しえた症例について分離菌別細菌学的効果を検討するとグラム陽性菌では、全体で消失率 81.8%、性器感染症だけでは 87.5%、グラム陰性菌検出例では全体で消失率 87.5%、性器感染症だけでは 81.8%、また混合感染で 85.1%、性器感染症だけでは 75.0% の成績を示しており、性器感染症の合計の消失率は 81.5% と細菌学的にも良好な成績が得られている。

投与回数別では 132 例中 110 例 (83.3%) が 2 回投与であり、有効率は 92.7%、性器感染症だけでは 92.3% で全体としてもほとんど同じ有効率であった。

投与方法別臨床効果は点滴静注が 93.8%、性器感染症だけでは 93.0%、静注ではそれぞれ 87.5%、91.3% であった。

1 回投与量別臨床効果は、2g 投与が 67 例と最も多く、性器感染症では 2g 投与は 44 例で有効率 90.9%、4g 投与で 85.7%、全体的にみると 93.6% の有効率であった。

他剤無効例に本剤を使用したときの有効性をみると、セファロスポリン系は CET, CER, CEZ, CEX, CXM の使用症例に対して著効 1 例、有効 6 例、ペニシリン系は ABPC が 2 例で有効、その他 4 例で有効をみ、全体では 13 例で 100% の有効率であった。少数例の成績ではあるが、他剤無効例にも奏効する可能性が示唆されたと考えられる。

以上の解析結果から 6059-S は産婦人科領域感染症に対して良好な有効性を示したと評価することができた。しかし、この報告は、本剤に関する産婦人科領域の研究会が、いまだ終了していないので、中間報告と考えていただきたい。

7. 副作用

鈴木 寛

長崎大学熱帯医学研究所内科

6059-S の副作用に関する検討成績を報告する。

副作用の解析対象症例 1,262 例中副作用と確定ないしは疑われた発現例数は 31 件 (2.5%)、発現件数は 38 件 (3.0%) であった。発現した副作用の種類別頻度で最も高率にみられたのは発疹の 0.9% (11 件)、ついで

発熱の 0.4% (5 件), その他の発現率は 0.1~0.3% と低率であった。

1 日投与量と副作用の関連性を副作用の発現率でみると, 両者間にはとくに一定の傾向はみられていない。

本剤投与後副作用発現までの日数をみると, 副作用が発現する場合には早期に発現する傾向を示した。

血液, 肝, 腎を中心とした臨床検査において, 検査値異常を呈した項目で最も多いのは GOT, GPT の上昇例の 33 件 (3.2%), ついで好酸球増多の 5 例 (0.7%) で, その他の項目での検査値異常の発現率は 0.5% 以下の低率であった。GOT, GPT 上昇例の投与後実測値をみると, 過半数以上の症例では 100 単位以下の軽度上昇にすぎないが, 2 例だけが 200 単位以上の値を示した。この 2 例の背景因子をみると, 1 例は慢性肝炎を, 1 例は Sulfa 剤および TC アレルギーと ACTH 剤によるショックの既往を基礎的要因として有していた。

1 日投与量と臨床検査値, 総投与量と臨床検査値の関連をみると, 投与量の多い群において, 検査値異常の発現率がやや高い傾向を示唆しているが, 明らかな dose response はみられなかった。

以上の副作用および臨床検査値の異常はいずれも可逆的なものであり, 本剤の投与中止により軽快がみられた。なお, 本剤のこれらの副作用および検査値異常の発現率は他の β -ラクタム系注射剤と比して同程度ないしそれ以下のものであった。

8. 追加発言

CCl₄ により惹起された肝障害に及ぼす
6059-S の影響について

原 田 喜 男
塩野義製薬研究所

CCl₄ を予め投与された Wistar 系ラットに, 6059-S を 1 回大量静注して, その肝障害に及ぼす影響を検討した。対照薬には Cefazolin (CEZ) を用いた。

1) CCl₄ 0.1 ml/kg 経口投与 30 分後に, 6059-S 或いは CEZ を 2g/kg 静注し, 24 時間後に屠殺したところ, CCl₄ により惹起された S-GOT, GPT の上昇は 6059-S 投与により亢進することが判った。CEZ 投与には, この抗生剤のもつ Transaminase 活性阻害作用よつのため亢進をみなかった。しかし, 組織学的には両抗生剤ともに, CCl₄ に特異的な肝障害を同程度に悪化させることを認めた。

2) CCl₄ 1.0 ml/kg 経口投与 1 週後, すなわち肝障害回復時に 6059-S 或いは CEZ を 2g/kg 投与し, そ

の 24 時間後に屠殺したラットに於いては, S-GOT, GPT の活性上昇および組織学的所見に於いて抗生剤の影響は観察されなかった。

3) CCl₄ 1.0 ml/kg 経口投与 4 日後, すなわち肝障害回復過程時から 6059-S 或いは CEZ を 2g/kg/day 3 日間連投し 24 時間後にラットを屠殺したが, Transaminase 活性上昇および組織学的所見に於いて両抗生剤ともに影響を及ぼさなかった。

以上のことから, 肝障害発生時に抗生剤を大量投与すると, 肝障害を悪化させることがあると言える。

9. 追加発言

6059-S の複雑性尿路感染症に対する臨床評価

Sulbenicillin を対照とした比較試験

坂 義 人・西 浦 常 雄
岐阜大学医学部泌尿器科学教室
他, 15 施設およびその関連施設

6059-S の有効性, 安全性および有用性を客観的に評価する目的で, Sulbenicillin を対照薬として, 16 の研究機関で well controlled study を行なった。6059-S は 1 回 1g を, また SBPC は 5 倍量の 1 回 5g を 1 日 2 回, 5 日間点滴静注した。総投与症例数は 244 例であったが, 6059-S 投与群の 108 例, SBPC 投与群の 102 例が効果判定の対象となり, 両群の除外, 脱落率に有意差は認められなかった。

総合臨床効果は 6059-S 投与群の有効率 73.1%, SBPC 投与群の有効率 47.1% と, 6059-S 投与群が有意に高い有効率であった。主治医による判定でも同様に有意差が認められた。

病態群別効果は, 単独感染の第 2 群, 第 4 群および混合感染の第 5 群では 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。同様に単独感染全体でも 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。

膿尿に対する効果は, 正常化率だけ 6059-S 投与群がすぐれ, 細菌尿に対する効果は, 陰性化率および陰性化+減少率ともに 6059-S 投与群が有意にすぐれていた。

個々の菌種別に細菌学的効果を見ると, *Klebsiella* に対しては 6059-S 投与群が有意に高い消失率を示した。*S. faecalis*, その他の GPB 以外のすべての菌種に対して 6059-S 投与群のほうが高い消失率であったため, 全体の細菌消失率は 6059-S 投与群のほうが有意に高くなった。

自覚的副作用は 6059-S 投与群に 1 例（胸部不快感）、SBPC 投与群に 3 例（発疹、そう痒感、発熱）みられたが、いずれも一過性のもので両薬剤群間に有意差は認められなかった。臨床検査成績では GOT, GPT, Al-pase で 6059-S 投与群 2 件, 3 件, 1 件, SBPC 投与群で 3 件, 4 件, 2 件の異常値発現件数がみられたが、いずれも一過性で重篤例はみられず、また両群の発現頻度に差

はみられなかった。

臨床効果と副作用などを総合的に考慮して主治医が評価した有用性の判定でも、6059-S 投与群に有意に高い評価が与えられた。

以上により、6059-S は幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力に基づき、すぐれた臨床効果を発揮するとともに、副作用の少ない安全な薬剤と考えられる。