

## 第90回日本化学療法学会総会

期日：昭和57年6月11～13日

会場：ホテルユーオーターニ，日本都市センター

会長：清水喜八郎（東京女子医科大学教授）

## 特別講演

## 薬物療法の考え方

吉利和

浜松医科大学学長，東京大学名誉教授

## 1. 治療とは

治療という言葉にあたる外国語の語源はギリシヤ語 *therapeia* で，本来の意味は“奉仕する，仕える”ということであり，医学に用いられて，治療と訳されることになった。このように，本来治療というものの本質は，患者に奉仕するという意味であった。今日では，疾病の治療ということを技術の面でのみとらえて，本来医学のめざすものは，医療とか *care* に当たるものだと主張される。しかし，この両者は本来同一の源をもっているものである。

## 2. 薬物療法とは

薬物療法というときにも，本来これが技術上の内容のみをもつものではなく，患者に仕えるという内容のものであるはずである。

疾病には自然歴 (*natural history*) というものがあるが，特別の処置をしなくても，病人は常に不変なのではなくて，病因と宿主（人間）との相互関係によって，あるまとまった経過をとるものである。

治療というのは，このような自然歴を放置しないで，何らかの方法で，患者の役に立つような手段を講ずることである。その手段の中には，病因を除去することもあるし，また症状を緩和するもの，生じた病態に働いて患者に有用であることを期待するもの，一時的な救急救命作用などいろいろある。

しかし現在では，自然歴を知ることはずしも容易ではない。何の処置も講じないで傍観することがヒューマンイズムに反するということからいわれることである。しかし，何の思慮もなしに，有効といわれることを無作為に実施することが，患者への奉仕ということにはつながらない。特に薬物療法において，思慮をもって行なうことがもっとも大切なことである。

## 招請講演

## Future Trends in Chemotherapy

Harold C. Neu M. D.

Professor Medicine & Pharmacology  
Chief, Division of Infectious Diseases  
Columbia University  
New York, N. Y.

Major advances in the chemotherapy and prevention of infectious diseases have occurred in the last four decades since penicillin was first used in the 1940's. Improved hygiene and nutrition have had a significant impact on the types of infections that are encountered in the community while progress in the chemotherapy of malignancy and new surgical methods have altered the types of infections seen in the hospitalized patient. Although molecular modification of existing antimicrobial agents or the production of new drugs has yielded compounds active against bacteria with plasmids that can inactivate older agents, bacteria resistant to these new agents have already been found. It will be of interest to see whether the combination of  $\beta$ -lactamase inhibitors with existing oral penicillins or the carbapenems will be more effective clinically in out-patient infections than currently available drugs. Whether wide-spread use of such agents will alter bacterial ecology and cause development of different resistance mechanisms will not be known for many years. It is possible that the third-generation cephalosporins will replace the older cephalosporins in this decade. How agents with more targeted spectra such as cefsulodin or the monobactam, aztreonam, will be used in comparison to the contrasting very broad spectrum agent *n*-formimidoyl thienamycin will have to be settled in the next few years. Organisms such as *Enterobacter*, *Acinetobacter* and *Pseudomonas* species such as *Ps. cepacia* or *Ps. maltophilia* may

become more important as causes of hospital infections. Clinical use of cefotaxime, ceftizoxime, cefmenoxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefoperazone and moxalactam may show special clinical areas in which one or the other agent will be preferred. Finally it may be possible to develop compounds that prevent the selective attachment of bacteria to certain body sites to develop compounds that more readily to through the walls of bacteria or even yet to eventually find agents which will cure plasmids so as to not only prevent resistance but to overcome toxins produced by bacteria.

### 記念シンポジウム

#### 日本化学療法学会 30 周年の回顧

司会 石山 俊次

昭和 28 年 7 月 4 日、日本化学療法学会が結成され、その第 1 回総会が東京で開かれた。あれから満 29 年、日本の化学療法は驚くほどの進歩を遂げ、世界に伍して優るとも劣らない発展をした。この間、学会とは何だったのか、何をしてきたのか、有力な 4 人の指導者が集まって、その軌跡を辿ってみようというのが、この回顧の主旨である。

これより先、碧素委員会の指導によるペニシリンが、昭和 21 年 1 月 18 日、500 単位 30 円の公価が決定、いざ発売されようとする途端に、進駐軍 GHQ は、突如発売中止を命じてきた。ここに最初の混乱が起きたが、GHQ はやがて、厚生省を通して、具体的な製造指導を開始した。この中で抗生物質学術協議会は、研究会を開いて学術研究と指導に当たったが、その臨床部会は、本学会が発足したのち、暫時にして廃止された。

その頃抗生物質は、土壌から産生菌を探し出し、培養して有効成分を抽出、精製する発酵化学によってつくられた。そして、CP, TSs, MLs などいわゆる広域抗生物質が出揃った昭和 35 年頃には、細菌・リケッチャ感染に対する化学療法が、一応完成したかに思われた。

ところがその頃から、感染症の変貌、耐性菌感染、重篤な副作用菌交代現象などの問題が起って、化学療法は再び混乱の徴候を見せ始めていた。そしてこの情況打開に著しい貢献をしたのは、合成化学の参加であろう。

X線解析などによる迅速な化学構造の決定と、合成化学の卓越した技術が、合成ペニシリンに続いて、合成セファロスポリンを次々に世に送り出し始め、それまで地道に進歩していた AGs とともに、3 大抗生物質を形造る情勢となった。そしてグラム陽性球菌から陰性桿菌

へ、常在菌から環境菌へ、好気性菌から嫌気性菌へと、その適応を拡大し、その種類、数も夥しい。

また腎・肝機能障害、悪性腫瘍など免疫不応時の化学療法や、化学療法の普及に伴う代謝異常、病院感染、平素無害菌の病原化など、新たな問題として登場してきている。

これらに対して、これまで学会はどう対処してきたか、そして今後の見通しはどうか、時代を代表する抗生物質の進歩を、タイムスケールとして、4 学者の意見をきいてみる。

### 1. 序 説

司会 石山 俊次

藤井、上田、大越、真下の 4 演者が、それぞれ会長、理事長時代を背景に、個性的な回顧をされると思われるので、序説では、本学会発足前後の事情について簡単に思い出してみたいと思う。

ヴェノス・アイレスからの電報：終戦も近い 1944 年 1 月 27 日に、地球の裏側のこの地から、1 通の電報が届いた。ペニシリンの発見である。この黄金の魔術師が、時の人チャーチル首相の肺炎を奇蹟的に治したという寓話がついているが、それは事実でないとする反論もある。いずれにしても、これが本邦最初の情報となった。

碧素委員会と PC 協会：この頃、陸軍の PC 委員会（後に碧素委員会と改名）は、ドイツから潜水艦ではこぼれた文献を基にして、独自に PC 研究を始めていた。終戦後の 1946 年 1 月 18 日、進駐軍の指令により PC 協会と学術協議会が発足し、臨床部会はその臨床部門を担当し、月例集会をもち、また機関誌の発刊も始めた。

日本化学療法学会の誕生：1952 年の秋、臨床部門の主要な方々による 4 回の準備委員会ののち、日本化学療法学会の結成が決議され、翌 1953 年 7 月 4 日、第 1 回総会および学術集会在東京で開催された。その時の会長は、関西病院長の佐々貫之先生であった。

因みに、前記の臨床部会は、学会の発足後も暫く続けられたが、やがて終止した。

化学療法の進歩：さてその頃まで、高級サルファ剤や持続性サルファ剤が残り、抗生物質としては、PC のほか、SM, Gramicidin, Tyrothricin, CP, TC が臨床研究の対象となっており、抗癌化学療法もその緒につきつつあった。

しかし 1950 年には ML's が加わり、1957 年 KM の発見などにより、日本の化学療法も漸次世界のレベルに達し、やがて量・質ともにこれを凌駕して、普及率では

他の追従を許さないものとなり、生産面でも有力な産業として発展した。

すなわち、1960年代の合成ペニシリン、1970年代の合成セフェロスポリン、1980年代には monocyclic  $\beta$ -lactam、加えて AG's, ML's も特色を伸ばして、どうやら、ほぼ 10 年ごとに新しい世代を開拓してきた。

またその発展は、畜産、水産の各界にも及び、とりわけ著しいのは、当初の発酵化学に加えて、合成化学の応用が、スペクトルの拡大と量産に顕著な寄与を添えたようにみえる。

感染症の諸問題：化学療法の進歩と普及に伴い、30 年間の感染症にも数多くの問題を登場させた。感染症の変貌、耐性菌感染、院内感染、菌交代現象、日和見感染、複数菌感染、二相性感染、多臓器障害、synergistic gangrene, toxic shock syndrome などがそれであり、対象となる微生物も、グラム陽性菌からグラム陰性桿菌へ、特異病原菌から一般菌へ、常在菌から環境菌、さらに自然界へ、嫌気性菌を含む弱毒菌、平素無害の腐生菌まで、際限なく拡大して、化学療法の発展と追いつ追われつの観がある。

宿主状態への考慮も、年を追って精緻となり、副作用を含めて、今後に残された問題も少なくない。

将来への布石：化学療法 30 年の進歩は、医学はいうまでもなく、薬学、化学、工学、農学、水産学、生物学の各分野の共同の結集であり、さらに 10 年、20 年と、将来に向かってこの発展は続けられるものと思う。

## 2. いわゆる広域抗菌薬を中心として

藤井 良知

帝京大学

石山先生より私が仰せつかったパートは、プログラム上、いわゆる広域抗菌薬を中心にしてとなつてはおりますが、細かく CP, TC, MLs, ST 合剤, FOM ならびに NA など、キノリンカルボン酸系などに至るまでやるようにと、走り書きで指定されておりました。

とても私が短時間でまとめられるものではございません。しかし J. Antibiotics Ser. B の学協記事を調べてゆきますと、恩師詫摩先生の代理として昭和 23 年から臨床部会に出席させていただき始めたようですが、すでにそれ以前からこの集会に出席され、仕事を発表しておられる石山大先輩の無理を承知のご注文とあれば、私なりにまとめさせていただきたく存じます。

なお、当時から化療に関係しておられた先輩同輩多数のお名前を臨床部会記事に見るにつけ、歴史を語るにふさわしい方が他にも多いと思いますが、お許しのうえご

訂正下されば幸いに存じます。

これはご案内する Restaurant Antibiotics からもらって来た Menu でございます。

オードブルは CP, TC, MLs, ST 合剤, FOM となかなか variation がありまして、おのがじし食欲を増進させますが、この中より一つを選んでいただきます。

スープは味をぐっとひきたてるアミノ糖系よりどうぞ。

Le poissons (魚料理) はやはり少し軽めの PCs 類をおすすめします。そして Entree (肉料理) はさすがに重厚な CEPs, いまどきどこの Chef もごすいせんの第 3 世代風などは如何ですか。

カラフルなデザートはキノリンカルボン酸系より一つお選び下さい。

私の守備範囲は、bactericidal major 3 を除いたこの程度のものでしょうか。

TC, CP, MLs はむしろ日本化学療法学会が創立される以前の花形物質でした。梅沢先生から手渡された AM の少量を、赤痢、百日咳などを含む 12 症例に試み、本邦最初の有効報告をしたのが昭和 23 年のはじめのこと、TC, CP は小児中心であったためか、昭和 28 年度初版の日本医師会による“抗生物質使用指針”には委員の一人として CP, TC, 小児用製剤、小児科領域感染症につき分担執筆させていただいております。

なお、この初版にのった厚生省の抗生物質使用基準は、日本医師会の反対により昭和 36 年に撤廃となりますが、これが軽症、中等症の感染症にはじめから選択使用されるようになり、CP, TCs, MLs の使用激増を招き、これらに対する耐性菌多発の原因となります。昭和 31 年に臨床家が PC アレルギー、否、PC 拒否症を起こして、内服 PC の代わりにこれら経口 Three major に走ったことが、日本独特の抗生剤消費と耐性菌の様相をつくった誘因であります。

日本化学療法学会 30 年を回顧せよとのことですから、ご参考までに学会の新薬シンポジウムで取り上げられた抗生剤のうち、AMG, PCs, CEPs を除いた物質を表示します。数え方に違いがあるかも知れませんが、支部総会を含めて 87 題のうちわずか 26 題、約 30% が概当するだけで、いかに  $\beta$ -lactam 剤, AMG など 3 major 殺菌物質の世の中であるか想像できます。ことにこの 5 年間は、24 のうちわずか 3 つだけなのです。

私たち化療会員の化学療法剤適正使用に対する指導力は大きいものでありたいと考えておりますが、約 30 年経過した 1979 年の、世界先進 6 カ国での主要抗生剤の消費状態をお目にかけてみましょう。金額表示ですが、日本を 100 とすると、人口 2 倍の米国でも約 60、他のフラ

ンス、ドイツ、イタリーは20前後、 $\beta$ -lactamの本来英国は僅か6に過ぎません。CEPsはコバルト、PCsはピンク、MLsは赤、AMGは黄、TCは茶色で示します。グレーのST合剤の比重が欧米で大きいことに気づかれるでしょう。人口を勘案すれば、いかに日本が抗生剤大國、しかもCEP國かおわかりでしょう。PC、CEPは日、米、伊で首位を占め、他國はML、TC、STが目立ちます。

1976年、私が会長講演でご覧に入れた以後の日本の抗生剤年間消費量を重量トンでお目にかけます。1978年、CEPsがPCsを抜いてトップとなり、 $\beta$ -lactam剤が75%を占める優勢がつけます。私のハートは赤、緑、茶のlineが示すminorなものです。経口剤が主力ですが、個々の物質についてごく簡単に30年間の回顧と将来に触れましょう。

まずTCs。かつての花形はDOXY、MINOなど少量有効物質に移行しますが、その塩酸塩換算で計算する使用頻度は1974年を境にして著減します。それまで多発したTC耐性菌は各菌種で減少傾向が学会で示されて来ましたが、TCの適応としては、非発酵性GNB、リケッチア、mycoplasma、chlamydia、L型菌、嫌気性菌と規模が縮小します。またCaイオンなどのキレーションによる副作用から、米国にない8才以下の小児では使用は望ましくありません。

CPは74年の200トンから2年間に僅か5トン未満に激落します。American Academy of Pediatricsがインフルエンザ菌のABPC耐性の著増に悩み、同菌による化膿性髄膜炎にCP静注の併用をすすめたのが、日本の再評価の時期と同じなのは皮肉です。CPは実力以上に過小評価されておりますが、耐性菌減少傾向は明らかです。ソ連邦では年間800トンの消費と聞いていますが、再々評価されてもよいと思います。H. influenza meningitis, Typhoid fever, Bacteroides fragilis sepsisなどが現在の主要適応でしょう。

CPを規制する一方、TPが合成剤として野放しなのもおかしいことです。

MLs。日本で発見されたものも多く、極めて多種類に及びます。8種類、19剤型、79製品に及びますが、経口 $\beta$ -lactamの増加と逆に消費は74年以降減少します。これに反しアメリカはNeu教授のお話しのEM一色で、それにCDM、LCMが加わるといふ違いがあります。本剤の菌耐性はともかく、溶連菌耐性が一時85%にも達した上に肺炎球菌耐性もかなりみられることは、ARDに用いられてきた本剤の信用を甚だ落しました。現在chlamydia, mycoplasma, rickettsia, 嫌気性菌感染症が適応でしょう。

最近明らかになった感染症でLegionella pneumophila,

Campylobacterに有効ですが、 $\beta$ -lactamが増したので本症が出現したとは考えられません。

ST合剤。これは先進6カ國の1975~80年の消費をtonで示したもの。米國を第1として欧米各國に消費量が大きく漸増するのに対し日本はごく僅かです。米國でもpneumocystis carinii感染症と、chronic UTIの治療と予防だけが適応と聞きます。この欧米と日本の差は実は経済問題で、国民皆保険の日本では高価な薬品が大きな問題とならないのに、欧米では切実な臨床の問題となるのです。81年度の医療費13兆円中、抗生剤1兆1千億円の高負担に、日本の保険基金がどこまで耐えて行けるかが問題です。

FOM。STもFOMも一聯も二聯もある物質ですが、その臨床開発の世話役は、元理事長の上田先生から私が仰せつかったものです。

1971年から75年の古い時代に研究が主として行なわれたため、その内容をご存じない若い方も多いと思います。当時から明らかにされていたuniqueな数多くの特徴はさておき、最近私が21世紀まで本剤が残ると指摘する3点を示します。1つは、臨床由来菌の耐性機構である不活化酵素とか透過性低下は本剤には生ずる可能性少なく、したがって他剤耐性と交叉しないこと。2)すべての抗菌物質が示す明らかなin vitro, in vivoの相乗作用は、緑膿菌あるいは複数菌感染対策として少なくとも2剤併用が必要となる時代の最善のpartnership。3)日本での将来の活用が考えられるAMGによる腎毒性がFOM併用で軽減される作用がin vivo, in vitro, 臨床で証明されてきたことで、FOM, AMG併用が考えられることです。

もう一つ、デザートとしたキノリンカルボン酸系があります。しかし私はいささか肥満気味。また時間もありませんので、デザート類は一つご遠慮したいと思います。本剤は今朝のNeu教授のcommentに尽きておりますから。

### 3. アミノ配糖体剤

上 田 泰  
東京慈恵会医科大学

アミノ配糖体系(Ags)は生化学的にはアミノ基をもった塩基性の糖であって、1944年にWaksmanが発見したStreptomycin(SM)が最初のものである。

発見の当初は、SMはグラム陰性桿菌にもすぐれた抗菌力があり、Penicillin Gとは異なった抗菌力を有する抗生剤として注目されたが、その後結核菌に対して画期的な抗菌力のあることが判明し、結核症撲滅の先兵とし

て大きく貢献し、人類の長寿への大きな因になったことは周知のところである。

最初の Ags がこのようなすばらしい成果をあげたこともあって、その後つぎつぎに Ags が開発され、抗菌力も一段と広域になり、特に緑膿菌に対してもすばらしい抗菌力を有する Gentamicin などが開発されるに及んで、Ags の臨床上的有用性は一段と高まり、今日では  $\beta$ -lactam 剤とともに細菌感染症の化学療法の主幹として、もっとも有用な抗生剤の一つとして臨床の場で広く使用され、評価されている。

本日は SM 発見以来、つぎつぎ現われている Ags に関する諸問題のうち、次のその幾つかについて述べる。

- 1) SM の発見から現在に至る Ags 開発の経過
- 2) 1970 年以前に開発された Ags の特徴と 1970 年以降に開発された Ags の特徴。わが国で開発された Ags。
- 3) Ags 抗菌力の前進、耐性菌の発現、その推移と対策
- 4) わが国での Ags の臨床評価
- 5) Ags の副作用、その推移と対策
- 6) わが国における Ags の現在の問題点
- 7) Ags の将来

#### 4. ペニシリン系抗生物質を中心として

大越正秋  
東海大学

日本におけるペニシリン (PC) 発展の経過を、本学会 30 年の歴史とのかかわり合いにおいて考えてみたい。

まず順序として、本学会の第 1 回総会が開催された 1953 年以前を振り返ってみる。

この時代は PC 創世期で、主として benzyl-PC に関する研究が行なわれており、培養諸条件、ことにタンク大量生産法の改良、力価測定 (鳥居・川上重層法など)、吸収・排泄、作用機作などとともに、各科臨床経験報告が数多く発表され、その盛んであったことは、1947 年 3 月には“ペニシリン”という雑誌が発刊されたことでもわかる。これらの文献を拾い読みしていると、corn steep liquor, peanuts oil, aluminium monostearate など懐かしい言葉が出てくるし、また尿中より再回収して使用するなど、当時いかに PC が貴重であったかを思い出させる。

##### I. 1953 年～1982 年

この時代の PC の発達を、本学会総会、東西部会 (以後三つ合わせて本学会という) の記事 (主としてシンポジウムと特別講演など) によって追ってみたい。

Benzyl-PC には、酸と  $\beta$ -lactamase により不活性化さ

れること、グラム陰性桿菌 (GNB) に弱いという 3 つの欠点があり、これらが順次解決されていくのが、その進歩のあら筋である。

この進歩の過程を分類し、年代的に 4 つに分けてみたのが図 1 である。薬剤は本学会シンポジウムで取り上げられたもののみとし、その開催年代順にならべた。

第 1 群は benzyl-PC を中心として、主としてその血中濃度持続時間を長くした、いわゆる long acting の製剤のグループで、1960 年までの時代に発表されている。

第 2 群は抗酸、抗  $\beta$ -lactamase 製剤で、主として第 10 回 (1962 年) 回集中している。

第 3 群は ampicillin (ABPC) とその類似薬剤で、ABPC により初めて、球菌に限られていたスペクトラムの壁が破られ、GNB にまで拡大したということで歴史的に大きな意義がある。ただ本剤には血中濃度が低いという欠点があるので、その点を補う目的で、数種の薬剤が開発され、比較的最近の bacampicillin まで続いている。

第 4 群は GNB に対する抗菌スペクトラムを拡大した製剤のグループで、carbenicillin に始まり、indole 陽性 proteus 群や *Ps. aeruginosa* にまで抗菌活性をもつ piperacillin, apalcillin まで開発されたことはよく知られている通りである。

ただし cephem 系に比較すると、まだスペクトラムの広さ、MIC の小ささなどの点において劣る点があり、その進歩が望まれるわけであるが、これは化学構造式上の宿命かもしれない。

##### II. PC 新薬以外の研究発表

初期の頃はアレルギー、アナフィラキシーショックの症例が多く、佐野によれば 1957 年 4 月までに 115 例のショック死があったということであり、その前年の 5 月 15 日、尾高教授の死亡により問題は極点に達し、世間一般の大問題となり、PC 生産量も激減した。こういう背景のもと、鳥居教授によりこの問題についての特別講演が 2 回行なわれ、一般演題も石山先生初め多数あった。

最近ではショック死の報告をあまり聞かず、減少しているようであるが、Rudolph and Price は、アメリカの各地の性病クリニック患者 94,655 人について統計をとり、その傾向が事実であることを証明している。

それ以外は、局所使用について島田教授、術後感染防止について石井助教授、耐性ブ菌について三橋教授の特別講演があり、また耐性ブ菌については、島田教授司会の下にシンポジウムも行なわれた。

1973 年には大量療法のシンポジウムが上田教授司会のもとに行なわれ、私もそのなかで sulbenicillin を担当した。

1978 年以後は cephem 系と合わせて、 $\beta$ -lactam 剤として取り扱われており、そのテーマで桑原、西野尚教授により、またその選択毒性、耐性機構、 $\beta$ -lactamase などについて横田教授により講演が行なわれている。

さらに最近話題になっている PC binding protein のこと、および他剤、ことに AGs との併用療法について、シンポジウムの形で論じられている。

### Ⅲ. その後の PC

上記薬剤に続き、なお多数の新薬の開発が進行中で、それらを注射用、経口用別に図示する(図4~6)、これらはそれぞれ特徴があるが、やや変わっているものとしては、経口剤で ester がついていて lipophilic の性状により腸壁をよく通過し、さらにその性状が血中でも残存し、組織内吸収性が高くなっている薬剤 (sarmoxillin) があり、もう一つは ticarcillin の 6 位に methoxy をつけたもので、temocillin といい、cephem 系の cephamycin に相当し、 $\beta$ -lactamase にまったく水解されない特徴をもつ。このことからすると、こういう PC は cephamycin にならって penamycin といったらいかがかと考える。さらに押し進めると、clavulanic acid などは oxacephem と呼び、これらすべてを cephem にならって penem と呼び、そうすると penem と呼ばれている SCH-29482 のようなものは penam と改称することになるか。さらには carbapenem に対し carbacephem が開発されてもよさそうである。

これら penem と cephem の再分類は私の独断と偏見かもしれないが、一応、両  $\beta$ -lactam 抗生剤の分類について再検討の余地があると思われる。

以上、本学会 30 年間の PC の発達と、それとともにそれ以前の歴史、それ以後の本剤の発展につき述べた。

## 5. セフェム系抗生物質を中心として

真下 啓明

東京厚生年金病院

Cephalosporin 系抗生物質の歴史は、1945年、イタリアの Brotzu が Sardinia 島の下水中より分離した *Cephalosporium acremonium* が数種の抗生物質を産生することを見出したのに始まる。

やがてこれが Penicillin 母核とは異なる Cephalosporin 母核を有することが明らかにされ、1953年、Cephalosporin C と命名された。

1960年代になると、当時すでに Penicillin については半合成技術に成功し、isoxazolyl 系 Penicillin、Ampicillin などの開発が行なわれており、この技術は直ちに Cephalosporin にも応用され、1962年、Cephalothin、

1964年 Cephaloridin が生まれた。

当時 Penicillin G については、アレルギー~アナフィラキシー様ショック、グラム陰性桿菌に無効であること、PCG 耐性ブドウ球菌の存在が知られ、欠点として指摘されていた。CET, CER は当初、グラム陰性桿菌の一部にも有効であることとともに、アレルギーのないペニシリンといううたい文句もあった。ペニシリン・アレルギーについては故・鳥居教授が第3回本学会総会(昭和30年、1955年)において特別講演を行なっており、その流れをくむ当時堀内助教授が北大第2内科において PCG 抗体と CET, CER が強い交叉反応があり、6-APA, 7-ACA 1核の類似性のみならず、7 $\beta$  側鎖の benzene と thiophen との立体構造上の類似性から CET, CER のアレルギーの存在を予見していたが、果たせるかな臨牀的にもその存在が確認された。

また CER については1日4g以上の使用で腎毒性の発現が認められ、Cephalosporin 系抗生物質と Furosemide などの利尿剤との併用で腎毒性を増強することが明らかとなり、以後本系統の抗生物質については併用毒性が検討されるようになった。

Cephalosporin 系注射剤の成功から当然経口剤が求められ、Cephaloglycin, Cefalexin が出現、本学会においても1968年、1969年それぞれシンポジウムが行なわれた。CEG についてはエステル側鎖が体内で水解され、活性が低下することが明らかにされ、漸次評価が低下した。in vitro の抗菌力と臨床効果との discrepancy を説明する bioassay による血中濃度測定の意義の重要性を認識させるものであった。一方 Cefalexin は吸収効率の極めてよいことから、今日からすれば抗菌力はそれ程強いとはいえないが、近年に至るまで経口剤の主流となった。1973年、アテネにおける国際学会で米国の Benner が CEX 1日12g/day という大量投与で血中濃度を80 $\mu$ /mlまで上げて、経口剤で亜急性性心内膜炎の治療が可能であることを報告したことを思い出す。

続いて国産 Cephalosporin 第1号として Cephazolin が出現、昭和45年(1970年)にシンポジウムが持たれた。当時はまだ比較試験、DBT は行なわれなかったが、抗菌力、副作用の少ないことから評価され、注射剤の主流となり、広く本邦において用いられた。

その後注射剤として Cefapirin, Cefacetrile, Ceftezole, 経口剤として Cefradin が登場し、それぞれシンポジウムも行なわれたが、CEZ, CEX の牙城をゆるがすには至らなかった。

続いて1972年 Cefoxitin, 1975年 Cefmetazole という Cephamycin 系の出現があり、昭和52年(1977年)シンポジウムが行なわれた。1950年以前から PCG 耐性菌が

問題となり、これに関連して耐性機序を含む論議が本学会でも度々とり上げられており、Cephalosporin の 7 $\alpha$  位に methoxy 基を導入することによる Cephamycin 系の出現は、PCG 耐性ブドウ球菌に対する Methicillin, isoxazolyl 系 PC と同様、 $\beta$ -lactamase, 特に Cephalosporinase 産生による耐性菌対策の一つとして高く評価された。

1970年代後半になると、いわゆる第2世代と称される、グラム陰性菌に抗菌力が強化され、抗菌スペクトルも拡大した Cefotiam, Cefuroxime, Cefamandole が出現し、昭和53年、本学会においてシンポジウムが行われ、Cephem 系抗生物質のブームが始まった。

この間、Cefsulodin という極めて unique な、それ以前の Cephem 系抗生物質の力の及ばなかった *Pseudomonas aeruginosa* に対してのみ aminoglycoside 系抗生物質級の抗菌力を示す Cephalosporin が出現した。このような、いわば narrow spectrum の性格を持つ抗生物質の出現は、本来抗菌薬のあるべき姿を改めて考えさせる契機となった。

同時に、尿路、気道など外界と交通を持つ部位における感染がいわゆる endogenous biota により、しかも複数の菌種の関与が考えられ、混合感染あるいは複数菌感染 (polymicrobial infection) における感染論を改めて考えさせることになった。

1970年代末よりいわゆる第3世代 cephem 系抗生物質が相次いで登場し、今後なおこの傾向は続くものと思われる。Cephalosporin 系の Cefoperazone, Cefotaxime, Ceftizoxime, Oxacephem 系の Latamoxef がすでに実用化され、なお学会シンポジウムの行なわれたものに、Cephalosporin 系として Cefmenoxime, Ceftazidime, Cephamycin 系として Cefotetan, Cefbuperazone についてもシンポジウムが行なわれた。

これらのいずれもがグラム陰性桿菌に対する抗菌力の強化、抗菌スペクトルの拡大という方向に動いているが、他面、グラム陽性球菌に対する抗菌力は第1世代 Cephalosporin 系より弱いことが注目される。

このように Cephem 系についてのグラム陰性桿菌に対する抗菌力の強化、抗菌スペクトルの拡大がもたらされたが、この間、いくつかの新しい問題も提起された。

その一つは、国産の新しい cephem 系抗生物質の多くが構造上有する3位の thiomethyl-tetrazole 側鎖であり、なお完全に解明されていないが、これらのあるものは動物実験で肝 aldehyde dehydrogenase 阻害作用が知られており、臨床的にも antabuse like action による副作用が報告されている。aldehyde dehydrogenase isozyme 等についてなお解明さるべき問題があるが、動物

実験による結果からは、肝 aldehyde dehydrogenase 活性低下は10日くらいまで認められるので臨床上の配慮も必要である。

また Cephem 系抗生物質に限る問題ではないが、第1世代 Cephalosporin 系抗生物質の時代から、経口剤のみならず、注射剤の使用で偽膜性腸炎 (pseudomembranous enteropathy) の報告があり、その本態として *Clostridium difficile* が問題となり、近年の cephem 系についても報告がある。抗菌力の強化、抗菌スペクトルの拡大が *Clostridium difficile* の選択、増殖に関係しているか否か、なお注目すべきであろう。

その他、食事の経口摂取不可能な患者で Cephem 系抗生物質のあるものの使用時に、Prothrombin 時間の延長、V.K. 欠乏による出血傾向の報告がある。抗菌力の強化、抗菌スペクトル拡大により V.K. 供給源としての腸内細菌抑制によるか、肝における V.K. 合成系の阻害であるかはなお明らかではないが、経口的に食事摂取が不能の患者に強力な Cephem 系抗生物質を使用する場合には V.K. の補給を留意すべきであろう。

本学会30年の歴史をふり返ってみると、Cephalosporin が日本に上陸し、学会で取り上げられてからでも20年に近い。他の抗生物質群においてもそれぞれ進歩がみられるが、Cephem 系についてはことに飛躍的な進歩が急速にみられた。しかし、その方向は抗菌力自体の強化、抗菌スペクトル、特にグラム陰性桿菌に対するスペクトルの拡大である。抗菌薬の進歩がここまで達すると、われわれ人類は、いわゆる常在菌叢をはじめとする多数の微生物と、平和共存 (peaceful coexistence) の状態で homeostasis の状態にあるという微生物環境に思いを至さざるをえない。

強力な抗菌薬の人体への使用は、ある意味ではこの微生物環境の破壊が必然の結果となる。このことが生体にさまざまな面で影響を与えることは覚悟しなければならない。耐性菌の増加、菌交代現象、あるいは菌交代症などである。

しからば、narrow spectrum で、特定の微生物のみ強力な抗菌力を有する抗菌薬が理想であろうか。このような性格の抗菌薬が出現したとしても、臨床の現場では原因菌の分離、同定、感受性などのデータが短時間内に得られなければ使いがたい。このためには細菌学の技術の飛躍的進歩が必要であろう。また Cefsulodin の経験のように、複数菌感染では narrow spectrum であることはむしろ不利となるともいえる。

## 会長講演

## 抗菌薬の蛋白結合

清水喜八郎

東京女子医科大学内科

従来の蛋白結合に関する研究は、血清蛋白、アルブミンとの結合率が主体であり、一部結合点、結合定数、結合量等の報告もあるが、それらのことが *in vivo* にどのように反映するかの検討成績がないのが現状である。また組織蛋白との結合性が体内動態に及ぼす影響を与えているかについても、ほとんど手がつけられていない。

一般に薬剤と蛋白との結合は Langmuir type の可逆的な結合と考えられており、薬剤間の競合をみるには Klotz plot を、結合量、結合定数を求めるには Scatchard plot が適しているといわれている。

ペニシリン系薬剤の薬剤濃度と血清蛋白結合率の関係は遠心限外ろ過法で検討したところ、薬剤濃度が増加するに従い結合率が低下した。これは蛋白上の結合点が飽和されたためと考えられる。セフェム剤についても同様な結果であった。

Scatchard plot で見てみると、MPIPC, SBPC, CBPC は結合サイトは2つ以上ある。セフェム剤では、いずれも2つ以上の結合サイトを有していた。また蛋白1モル当たりの最大結合量と結合定数は、セフェム剤では第1次結合定数が  $10^3$  レベルの薬剤は結合率が50%以下、 $10^4$  レベルでは結合率が50%以上で、最も高い CPM は  $10^5$  レベルであった。

血清アルブミンに対する結合の強さを示す最大結合比すなわち  $N_1K_1 + N_2K_2$  と血中半減期の関係を見ると、比較的よい相関が得られ、結合の強さは血中半減期の長短に影響を与える因子の一つであることが推定される。

最大結合量、結合定数を知ることにより、逆に理論的に遊離血中薬剤濃度を求めることが可能であることはいうまでもない。

従来 free 体と total 濃度の臨床的意義についてはすでに20年前より議論のあるところであり、蛋白結合率の高い薬剤の出現を機に、もう一度臨床的意義を論ずるべきである。

結合サイトの問題については、2剤間の結合に対する競合をみることによりサイトの推定が可能である。このためには2種以上の薬剤を分別定量しなければならぬ問題がある。この点については、私どもが報告した HPLC 法は極めて有用である。

CPZ と CEZ の競合について検討を行なった。ウサギ

血清で、CEZ の濃度を一定にして CPZ の結合率の変化を、次いで CPZ を一定にして CEZ の結合率の変化をみてゆくと、いずれの薬剤ともに単独群に比べて結合率は低下し、free 体が増加していることがわかる。その傾向は両者でほぼ類似している。人血清についても同様である。

main 結合サイトはほぼ同じであることが推定された。この両剤をウサギに単独および同時に投与した場合、CPZ ではその単独投与の血中濃度に比べ、CEZ と併用することによりその血中濃度は低く推移し、特に投与直後および15分くらいまでの値において有意に低かった。一方 CEZ の方は、CPZ 併用で有意な差はみられなかったが、やや低く推移した。この裏づけのため、15分までの CPZ の尿中排泄率を見てみると、単独時の  $3.1 \pm 1.0\%$  に比べて併用群では  $9.2 \pm 2.1\%$  と有意な差がみられた。これは CEZ によって CPZ の free 体が増加したため、糸球体ろ過される量が増えたものと考えられる。この現象は CEZ の場合には明確に認められなかった。胆汁中排泄において、単独、併用時で両者間に差が認められなかった。このような現象は明らかに血清蛋白を介しての CPZ と CEZ の競合を示すものである。ヒトで検討したところ、ウサギの場合とほぼ同様の成績が得られた。

CEZ および CPZ と APPC を併用したウサギ血清の場合には、CEZ の結合率は APPC 添加によってさほど影響を受けなかったが、APPC の方は CEZ 添加によって10~20%程度結合率の低下がみられた。この傾向は CPZ と APPC の場合にも認められた。またヒト血清の場合もほぼ同じであり、結合サイトは一部のみ競合している。

ウサギに CPZ と APPC、また CEZ と APPC を同時に投与した際の CPZ の血中濃度は、単独群、併用群ともに類似した推移を示したが、APPC では併用群の方が5分値で有意に低かった。この傾向は CEZ と APPC の場合にもみられた。これらは *in vitro* の成績が *in vivo* に反映している例である。

*in vitro* の成績が *in vivo* に反映しないという現象は、NB との競合について認められた。ウサギ血清の場合、NB の  $400 \mu\text{g/ml}$  を添加しても CPZ の結合率は変化せず、逆に CPZ の一定量 ( $400 \mu\text{g/ml}$ ) を添加しても NB の結合率は変化しなかった。また NB 単独の結合率は、NB 濃度が増加しても低下しなかった。このことは、CPZ と NB の main 結合サイトが異なること、NB の方が結合サイトが多くあることを示している。しかし、NB の  $1,600 \mu\text{g/ml}$  添加により CPZ の結合率は減少した。これは NB の main 結合サイトが飽和したた



め、CPZ の main 結合サイトで NB と CPZ が競合したものと考えられる。同様な結果が CEZ と NB でも認められた。

NB と CPZ 両剤をウサギに投与したときの NB の血中濃度は CPZ 併用によって変化せず、*in vitro* の蛋白結合成績がそのまま反映しているように思われた。NB 併用群の CPZ の血中濃度は有意に高く推移した。この理由の一つに、CPZ、NB とともに胆汁中から比較的多く排泄されるため、肝での排泄における拮抗が起き、その結果血中濃度が持続したのではないかとということが考えられる。

CEZ についても同様な結果が得られ、NB 併用群の方が CEZ 単独群よりも高く推移した。CEZ は尿中排泄型であり、*in vitro* では競合が起こらないことから、尿排泄機構でなんらかの CEZ の排泄抑制現象が起きていることも推定される。

CPM と CPZ の場合について検討を行なった。ウサギ血清、ヒト血清を用いた場合、CPM の結合率は CPZ の一定量を添加しても低下しなかった。CPZ 単独の結合率に比べ、CPM の一定量を加えると CPZ の結合率は著しく低下する。このことは、CPM の方が CPZ より強い結合をしていることを意味している。

両剤の main 結合サイトはほぼ同じである。

ウサギに両剤を投与した。CPM を持続点滴下に CPZ を静脈投与した時の血中濃度は、CPZ 単独時の半分程度で、低く推移した。特に 5, 15, 30 分値の投与直後に有意な差がみられた。

胆汁中排泄率は両者間では差はみられなかったが、尿中排泄率は併用群で 15 分までに多く排泄された。これは先ほどの CEZ、CPZ の関係と同じである。

CPZ の持続点滴下に CPM を投与すると、CPZ 併用群は単独群より投与直後は低い値であるが、60 分以後は単独群より高く持続的に推移し、CPM は CPZ によって排泄が抑制されていることが示唆された。併用群の胆汁中への排泄は CPZ によって強く抑制されていることがわかった。尿中排泄率は 15 分までは併用群の方が高く、これは free 体増加のためと考えられる。この結果は、*in vitro* の蛋白結合成績だけでは説明できないことを示しており、排泄メカニズムの解明が必要と考えられる。

薬剤排泄を考える上に能動輸送も併わせ考えることから、組織蛋白との結合と排泄との関係を考えて。まずウサギ肝との結合性について検討してみた。

ペニシリン系薬剤の場合、 $10^5 \times G$  上清との結合率は APPC が最も高く、次いで PCG, ABPC, CBPC, MZPC, PIPC であり、TIPC, SBPC は低い値であっ

た。APPC が最も脂溶性が高い。分子量は PCG の 334 から MZPC の 558 まで広く分布していた。6 時間までの尿中排泄率は、APPC が少なく、PIPC, MZPC が中程度、他は尿中排泄型であった。セフェム系薬剤では、ペニシリン系と異なり  $10^5 \times G$  上清との結合率は全体に低く、CPZ, CTT の 27% が最も高く、次いで CMX の 19.4%、他は 13% 以下であった。また  $10^5 \times G$  上清との結合率と血清蛋白結合率とは相関しなかった。また分子量は CFX の 427 が最も小さく、CPZ の 646、次いで CTT 576 であった。尿中排泄率は CPZ だけが 50% 以下で、他はすべて 70% 以上で尿中排泄型であった。

体内動態に関与すると思われる因子を用い、尿中排泄率の推定を重回帰分析法で試みた。その結果、ペニシリン系の場合、肝エマルジョン  $10^5 \times G$  上清との結合率と分子量だけで十分推定可能な式が得られた。この式を用い各薬剤の排泄率を推定したところ、実測値と推定値はよく一致していた。

セフェム系薬剤の場合も同様に、肝エマルジョン  $10^5 \times G$  上清との結合率、分子量、Rf 値で推定可能な式が得られ、推定した結果、実測値と推定値はよく一致していた。ウサギの場合、ペニシリン系、セフェム系いずれも  $10^5 \times G$  上清との結合率、分子量が排泄に関して重要な因子と思われる。しかし、得られた式が他のすべての薬剤に適用できるか否かは今後の問題である。

剖検時のヒト肝での検討で、ペニシリン系の場合では、肝エマルジョン  $10^5 \times G$  上清との結合率が 20% 以上を示す薬剤は、APPC, PIPC, PCG, MIPIC であり、胆汁中移行が良好で、また ABPC, CBPC, SBPC, TIPC 等は 10% 以下の結合率を示し、いずれも尿中排泄率が 70% 以上を示していた。

$10^5 \times G$  上清との結合率と尿中排泄率の相関では高い相関性が認められた。また結合率の高い薬剤は、胆汁中への排泄が良好である傾向がみられる。

セフェム系薬剤について検討した成績であるが、 $10^5 \times G$  上清との結合率が 20% 以上を示す薬剤はないが、比較的高いものとして CPZ, CTT があり、他はいずれも 10% 以下の結合率を示していた。

ヒトにおいて、ウサギの場合と同様に重回帰分析法で尿中排泄率の推定を試みると、ペニシリン系薬剤の  $10^5 \times G$  上清との結合率、血清蛋白結合率、Rf 値は必要な因子で、推定値と実測値はほぼ一致した成績であった。

セフェム系の場合、 $10^5 \times G$  上清との結合率だけでも十分推定が可能であり、実測値と推定値は一致していた。このように、ペニシリン、セフェム系薬剤とともに肝蛋白との結合はある程度尿中排泄率を推定しえるかも

しれない。

比較的胆汁内への移行のよい CPZ と、尿中排泄型の CEZ を選び、肝蛋白に対する結合の強さを、ウサギ肝蛋白を用いて、 $^{14}\text{C}$ -PCG との競合で検討を行なった。その結果、 $^{14}\text{C}$ -PCG の消失度から、CPZ は CEZ より肝蛋白に対して強い結合性を有していることが認められ、このことが胆汁内移行と関係のあることも推定される。

これらの成績から、薬剤の蛋白結合は、薬剤の体内動態に影響を与える大きな因子の一つであることが推定される。

## シンポジウム (I)

### ヒトの環境における

#### 薬剤耐性菌の諸問題

##### 司会のことば

三 橋 進

群馬大学

五 島 瑛 智 子

東 邦 大 学

化学療法の発見は多くの伝染病の恐怖から人類を解放し、人の生命、健康の維持に大きく貢献した。化学療法剤はさらに医療のみにとどまらず、農林、畜産、水産界への応用もきわめて盛んである。

しかし、抗生物質の発見当初は予期しなかった変化が細菌側に生じた。薬剤耐性菌の出現である。耐性菌は化学療法剤使用の拡大とともに急速に増加し、特定の病原性を有する強毒病原菌のみならず、ヒトの腸管常在菌から、生産環境、病院内、河川、海水、およびヒトの食生活を支える畜産、水産界に拡がり、われわれの日常生活の中で否応なしにかかわるようになった。

薬剤耐性菌の多くは、突然変異細胞が薬剤によって選択され、増殖する。耐性化した細菌は接合により菌から菌へ、あるいは細菌ファージによって感性菌へ耐性を伝達する。今回のシンポジウムでは、自然界やヒトの生体内で生ずる菌の耐性化の現況をそれぞれ専門の立場から解析していただき、われわれをとりまく耐性菌汚染の実状を知るとともに、それらにどのように対処すべきかを考えることを目標とした。

## 1. ヒトの病気にかかわりあいのある細菌の薬剤耐性

### (a) グラム陽性菌

井 上 松 久

群馬大学医、薬剤耐性菌実験施設

宮 本 泰

鶴見女子短期大学

臨床材料から分離される臨床分離細菌の 30~40% がグラム陽性菌である。この中で黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、溶連菌の順に分離される。溶連菌とは連鎖球菌の中で溶血する性状をもつものの総称である。ヒト感染症起因菌としての連鎖球菌は $\alpha$ ならびに $\beta$ 溶血性連鎖球菌がその大多数を占めている。特に $\beta$ 溶連菌の健康保菌率は学童で 20~50%、年齢とともに少なくなるが、しかし大人でも 10% 前後と比較的分離率が高い。

一方、ブドウ球菌の中では黄色ブドウ球菌がその中心といえる。

溶連菌による感染症としては、咽頭炎、扁桃炎などの上気道感染のほか、膿痂疹や丹毒などの皮膚感染も成立する。その他敗血症、リウマチ熱、猩紅熱などの原因菌でもある。血清型による分類では圧倒的に 12 型が多く、全体の 50% 前後を占める。続いて 4 型 (20%)、1 型 (10% 前後) と続く。血清型の年次別変化では、当初 4 型が多く分離されたが、1975 年前後に 12 型が急が増え、その後 12 型の減少、4 型、1 型などがやや増加した。1 年間を通じ月別検出率は冬期に多く、続いて 6 月に連鎖球菌が多く分離されている。12 型の分離率が次に述べる耐性菌の分離率にも関連している。溶連菌の薬剤耐性として、TC、CP および EM、DM、LM、JM などのマクロライド系抗生物質 (Mac) 耐性が 30% 以上の割合でそれぞれ分離されている。耐性菌は血清型 12 とともに増えている。ヨーロッパ分離菌に耐性菌が少ないのは、この血清型のちがいを反映しているといえよう。耐性型で示すと TC・CP・Mac が多く、続いて TC・CP・CP・Mac である。 $\alpha$  型連鎖球菌、肺炎球菌などは TC、CP、Mac 耐性菌は少ない。また、連鎖球菌からペニシリン耐性は今のところ分離されていない。

黄色ブドウ球菌は咽頭、膿、喀痰、尿などから分離される。病巣別分離菌の薬剤耐性としては、PC 耐性は膿から、Mac 耐性は尿から、SA 耐性はどの病巣からも分離される。さらに KM や GM などの耐性菌も分離されてきている。近年分離される黄色ブドウ球菌には、CP 耐性菌が少ないことも一つの特徴であろう。

各薬剤耐性菌の耐性型を調べると、TC, SM, SA, PC 4 剤を基本型にこの組み合わせで耐性菌が出現し、特に多い耐性型は単剤で SA, あるいは PC, 2 剤では SA・PC, PC・SM 耐性といった具合である。続いて上記 4 剤以外の薬剤耐性菌の出現を調べると、例えば TC, SM, SA, PC, KM, GM, Mac などといったように、多くの耐性が上記 4 剤に付加した型で分離される。

最近 KM や GM 耐性菌の分離率が上昇しているが、その背景を詳しく検討した。特に診療科別で小児科、耳鼻科、皮膚科分離細菌に KM, GM 耐性菌分離の傾向が強い。これらの耐性菌は、そのほとんどが入院患者または入院経験者由来であった。フェージ型別分類では、小児科、皮膚科、耳鼻科分離の黄色ブドウ球菌はそれぞれ異なった型別を示した。このことは、各診療科内での耐性菌汚染を強く示唆するものであると考える。

表皮ブドウ球菌の薬剤耐性も、黄色ブドウ球菌とほぼ同様な性状を示していることがわかった。

グラム陽性菌の耐性機構は、グラム陰性菌のそれとほぼ同様である。しかし、グラム陽性菌に特異的なものとして Mac 耐性菌があるが、この Mac 耐性の耐性機構は 23 S リボソーム RNA 中のアデニンのジメチル化による。Mac 耐性は A 群(構成型)、B 群および C 群(誘導型)耐性に分類される。この誘導耐性はグラム陽性菌の特徴的な耐性発現といえる。耐性発現が誘導耐性を示すものとして PC, CP, TC, Mac 耐性が挙げられるが、いずれも低濃度のそれぞれの薬剤に菌が触れると高度耐性を獲得する。中には PC, Mac 耐性のように、誘導型耐性から構成型耐性へと変異したものもある。

以上述べた薬剤遺伝子の宿主内存在様式は、その大部分の耐性が非伝達性プラスミド上に存在することを明らかにした。しかし、中にはごくまれに Mac 耐性、GM 耐性のあるものが染色体上に位置することもわかった。続いて分離したプラスミドの種々の宿主での複製、特に枯草菌について調べた。黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌由来の TC, CP, SM 耐性プラスミドは枯草菌の中で DNA 複製可能で耐性発現をした。

以上の結果の一部は、群大医薬耐内 Trans 会諸氏の協力によった。

## (b) ヒトの腸管病原菌の薬剤耐性

中谷 林 太郎

東京医科歯科大学医学部微生物学教室

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

田 中 徳 満

群馬大学医学部微生物学教室

ヒトの腸管病原菌のうち、赤痢菌、サルモネラ、コレラ菌の薬剤耐性と R プラスミドに関して約、20 年間にわたって日本で調査研究された疫学的動向を紹介した。

### 1. 赤痢菌(日本、都市立病院、1958-81)

1956 年に多剤耐性赤痢菌が分離されて以来、耐性率は急速に上昇し、1966 年には約 80% に達した。その後 1976 年までは 80~90% と変化なく、以後 1981 年にいたる期間にはやや減少して 60~70% となった。耐性パターンは CP, SA, SM, TC 型が大多数を占めてきたが、近年はこの基本的パターンに ABPC や KM 耐性が付加された型も出現してきた。多剤耐性菌の 70~90% は接合性 R プラスミドを保有し、この率は 1960 年以後ほとんど変化していない。最近の分離株の約 3/4 は海外輸入例からのものであるが、国内感染例からの分離株同様に高い耐性率を示していた。以上のような状況は、流行菌型の変化や罹患率の激減等とはあまり関係がない。

### 2. 非チフス性サルモネラ(主として東京都、1966-80)

15 年間にわたり総計 3,419 株につき耐性および接合性 R プラスミドを調べ、年次変動等を検討した。全体の耐性率は 65.2%, 耐性菌の R プラスミド保有率は 37.0% であった。期間中の変動をみると、耐性率は 1966 年から 1973 年までに 74% から 96% まで上昇したが、1974 年に 65% と激減して以後 48~61% の間を上下した。そこで期間を前期(1966~73 年)と後期(1974~80)とに分け、以下のような比較を行なった。

薬剤別耐性率:分離株の SM 耐性率は 86% から 42% に激減し、TC 耐性率は 32% から 28% にやや減少したが、KM, ABPC, CP 耐性率はそれぞれ約 3 倍、3 倍、4 倍に上昇した。これらの耐性のうち、R プラスミド支配の耐性率は SM が 47% から 67% に上昇、TC は 93% から 85% に減少した。KM, ABPC, CP 耐性率はそれぞれ 4 倍、5 倍、4 倍に上昇した。

耐性パターン:分離株では、前期に優勢であったパターンは SM, SM・TC の順で、両者で全耐性株の 90% を占めた。後期では SM・TC, SM の順となり、しかも両者で全体の 24% を占めるに過ぎなくなり、KM や

ABPC 耐性がこれらに加わった多様なパターンが増加した。Rプラスミドの耐性パターンは、前期では TC, SM・TC, その他の順であったが、後期では分離菌株のそれと同様な多様化を示した。

血清型：耐性菌の血清型別分離頻度は、両期を通じ *S. typhimurium* が断然優位を占めたが、本血清型の全耐性菌中の割合は、前期 77.0% から後期 49.5% と著減を示した。本血清型の耐性菌の Rプラスミド保有率も 84.3% から 67.0% へと減少した。また前期に上位第2位より第7位までを占めていた血清型は、後期ではまったく入れ替わった。

Fi<sup>+</sup>(F) 型：前期で 4.9% であったものが、後期では 21.7% と増加し、Rプラスミドのタイプにも多少変動があったことを示唆した。

日本における抗生物質生産額と耐性率との関係：非チフス性サルモネラは人畜共通病原体であり、また家畜の飼育・治療には人体用抗生物質と共通して使用されてきたものがあるので、ヒト由来サルモネラ分離株の耐性率の変動と、人体用および動物用抗生物質の年間生産額の推移とを比較してみた。人体用 SM 生産額は 1965 年をピークとして以後減少したが、SM 耐性率は 8 年後のピークを最後に以後減少傾向を示した。一方、動物用 SM 自体の生産額は少量であるが、アミノ糖系抗生物質全体としてみると、1972 年以後激増して人体用をはるかに上まわってきているが、耐性率には直接的関係がないようにみえる。人体用 TC 生産額は 1974 年をピークに減少してきているが、耐性率も約 2 年の間隔をおいて漸減傾向を示した。一方、動物用 TC 生産額は 1969 年以後急増し、1979 年には 300 トンを超えたが、耐性率はむしろ減少傾向を示している。 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の生産額はほとんどが人体用で、1970 年頃から激増したが、耐性率も約 4 年の間隔をおいて上昇した。しかし耐性率は 1978 年をピークに減少しつつある。人体用 KM 生産額は 1963 年から 74 年までは年額 10~20 トンで、動物用は 1969 年以後ほぼ同量生産されている。KM 耐性率の増加は 1972 年頃からみられているので、この耐性率増加には KM 生産額総量の増加が関係しているようにみえる。しかし人体用 KM 生産額が 1974 年以後減少し、その 3 年後からは耐性率も漸減傾向を示したのに対し、動物用 KM 生産額は 1975 年以後 20~30 トンに増加している。以上の関係から、サルモネラの耐性率の増減は人体用抗生物質生産額の増減とよく比例しているが、動物用のそれとは直接的関係を示さないようにみえるといえる。

### 3. コレラ菌 (東南アジア諸国, 1964-80)

耐性率：0.81% (3,439 株中耐性株 28 株)。

Rプラスミド検出株数：14 株。

コレラ菌では東南アジア諸国流行株中に耐性菌は極めて少ない。また Rプラスミド保有株もその約半数にすぎない。

以上の疫学的事実から、病原菌の耐性率の増減には、人体に対する抗生物質の使用量が深い関係をもつこと、耐性菌の大多数は Rプラスミドに媒介されるものであること、赤痢菌やサルモネラの Rプラスミドはこれらの細菌に適応した Rプラスミドが存在することが考えられる。また耐性パターンの多様化は、各種薬剤耐性トランスポゾンの伝播に基づくと思われる。

## (c) 腸内細菌科の諸菌種

橋 本 一

群馬大学医学部微生物学教室

現在、大病院の検査室で同定される諸種病巣由来菌のほぼ半数は腸内細菌である。すなわち、群馬県下の 7 病院で 1981 年に分離された総計 10,063 株の病巣由来菌を分類すると、大腸菌 1,700 株 (16.9%)、クレブシエラ 1,009 株 (10.0%)、エンテロバクター 529 株 (5.3%)、セラチア 504 株 (5.0%)、プロテウス 460 株 (4.6%)、サイトロバクター 242 株 (2.4%)、その他 176 株 (1.8%) で、総計腸内細菌は 4,620 株 (45.9%) であった。これらの諸菌は、院内感染、菌交代症、また癌患者などでの末期感染の主要菌である。

### 1. 大腸菌の薬剤耐性

上記 1,700 株の大腸菌について、18 種の常用薬剤について、ディスク法での耐性菌の出現頻度をみると、ABPC 耐性菌が最も多く、39.7% を占めた。セファロ系 (CEP) の新薬、CEZ, CMZ やアミノグリコシド系薬剤 (AG 系) の DKB, GM, AMK などに対する耐性菌は極めて少なかった。大腸菌での各種耐性は連関して発現し、多剤耐性として分離されるのが耐性菌の 2/3 を占める。ABPC, KM, NA 耐性は、ほとんどが TC, CP, SM, SA 4 剤耐性に付加した形として出現する。これらの多剤耐性はほとんどが伝達性 Rプラスミドによるものであった。ただし NA 耐性の伝達はいまだみられていない。SA, SM, TC, CP, ABPC, KM 耐性は、たとえ非伝達の場合でも、ほとんどがプラスミドによる耐性であることが知られている。

### 2. エンテロバクター, サイトロバクター

この 2 種では菌種特異的なセファロスポリナーゼ (CSase) を産生し、CEP 系薬剤に自然耐性である。第 3 世代の CEPs は有効である。Rプラスミドは大腸菌型で、TC, CP, SM, SA 耐性が主体である。AG 系, 特

に AMK に対して耐性菌はそう多くはない (5.4%)。

### 3. クレブシエラの薬剤耐性

この菌種も ABPC に自然耐性であるのが特色であるが、インドール陰性株と陽性株 (オキシトカ) の間に顕著な差がみられる。陰性株では、TC, CP, SM, SA 4 剤に耐性のものが多く、それらはすべて ABPC 高度耐性 (100 µg/ml 以上の MIC) であり、その 74% は伝達性 R プラスミドを保有していた。38 株の ABPC 中等度耐性には 1 株も伝達性がなかった。この菌種は染色体性に ABPC 耐性遺伝子をもち、高度耐性性はプラスミド上にも同時に ABPC 耐性遺伝子をもっていることを示す。酵素学的には両者とも I 型 PCase を生産する。酵素量が多いと CER をもよく加水分解するので、CER 耐性菌はすべて ABPC 高度耐性菌の中のみ分離される。

これに反してオキシトカ株では、ABPC 耐性の伝達するものは 1 株もなく、また多剤耐性株が極めて少なく、R<sup>+</sup> 菌の分離頻度も 1% ほどである。この菌種は染色体に CSase を産生し、この酵素が PC 系薬剤もよく加水分解するので ABPC 耐性をも発現するのである。

### 4. プロテウスの薬剤耐性

プロテウスの場合、種によって耐性型も R プラスミド型も異なる。すなわちミラビリス、ブルガリス、モルガニ、レットゲリ、インコンスタンスの各種は、それぞれ 60%, 10%, 21%, 7%, 2% の分離頻度であるが、それぞれ 100 株ずつの薬剤耐性を調べると、インドール陰性菌であるミラビリスだけが全株 TC 耐性 (染色体性) であり、陽性の 4 種のほとんどの株は CER 耐性である。後者は染色体性の、免疫学的にも種によって異なる CSase による。さらにレットゲリとインコンスタンスでは各種薬剤に多剤耐性であり、R プラスミドの分離頻度が高い。これらの菌種から分離された R プラスミドは大腸菌の場合と非常に異なり、ほとんどの場合、TC, CP 耐性遺伝子を含まない。レットゲリでは KM, ABPC 耐性が、インコンスタンスでは SM, SA, KM 耐性の R がよく分離された。インドール陽性株には AG 系薬剤が有効であるが、R プラスミドによる KM 耐性菌、ひいては他の AG 系耐性菌の増加の傾向がある。

### 5. セラチアの薬剤耐性

この菌種はほとんどの薬剤に耐性であり、第 3 世代の CEP 薬剤のみが著効を示す。群馬県下で調べられた 496 株のうち、出現頻度の最も低い耐性は MINO, NA で、それぞれ 24.7%, 31.5% であった。PC 系、CEP 系薬剤のみならず、AG 系薬剤耐性が高頻度に出現している。前者は染色体性の CSase、後者は R プラスミドによる。R プラスミドの耐性型は、KM, SM, SA 耐性を基にし

ている。セラチアでは同一宿主に 2 種以上の R プラスミドが共存する例が多く、非伝達性の耐性プラスミドが可動化により伝達することも稀ではない。

以上を総合すると、腸内細菌の各種は、染色体性、R プラスミド性の薬剤耐性がそれぞれ異なり、同じ多剤耐性でも、遺伝学的背景が異なることがわかった。染色体性の耐性機構は CSase など、菌種特異性であり、不変であるが、R プラスミドは常に進化の過程にあり、時と所によって異なるので、実態把握が常に必要である。

## (d) 緑膿菌の薬剤耐性

伊予部志津子

群馬大学医学部微生物学教室

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) はいわゆる opportunistic infection の原因菌として注目されている菌種の代表的なものである。しばしば病室に定着し、重篤な基礎疾患を有する患者に感染することにより終末感染の原因菌となる。群馬県内の病院における調査では、緑膿菌の病巣からの分離頻度はグラム陰性桿菌の 14% となっている。主な分離材料としては、喀痰、尿、膿があげられる。これら緑膿菌の薬剤に対する感受性を調べると、他のグラム陰性桿菌に比べて多くの薬剤に抵抗性をもつことがわかる。TC, MINO, CP, SA, KM, SM, ABPC, NA などは緑膿菌には抗菌力を示さない。CL 等のポリミキシン系抗生剤が、従来までは数少ない緑膿菌に有効な薬剤であった。しかしながら近年、アミノ配糖体系抗生剤、ペニシリン、セフェム系の β-ラクタム系抗生剤、および NA 系合成抗菌剤などの開発における進歩が目覚ましく、緑膿菌に有効な薬剤が続々と登場してきている。アミノ配糖体系抗生剤は、GM, AMK をはじめとする 10 種以上におよび、β-ラクタム系抗生剤では、CBPC, PIPC など数種のペニシリン系、CFS, CPZ, CTX, LMOX などのいわゆる第 3 世代のセフェム系抗生剤があげられる。NA 系薬剤では、PPA, NFLX などが緑膿菌に有効である。これらの使用は緑膿菌感染症の治療に大いに役立つと考えられるが、当シンポジウムに取り上げられている種々の病原菌にみられるように、薬剤の使用が薬剤耐性菌の出現と伝播を引き起こすことは当然予想され、緑膿菌でも例外ではない。最近の病巣分離緑膿菌をみると、GM, AMK, PIPC, CPZ などに対する耐性菌が数%から 10% 前後の頻度で出現している。耐性菌の分離頻度は、その菌の由来する施設により非常に異なり、頻用されている薬剤がここからうかがい知れる。

耐性の獲得という現象は多くの場合、薬剤耐性プラス

ミドの獲得の結果である。GM 耐性緑膿菌について GM 耐性プラスミドの検出を試みたところ、調査菌株の 22% から伝達性 GM 耐性プラスミドが検出された。さらに伝達能のない GM 耐性プラスミドの存在を調べたところ、73% の耐性菌が非伝達性 GM 耐性プラスミドを保有していることがわかった。この結果は GM 耐性のほとんどがプラスミド性であることを示す。一方 AMK 耐性菌においては AMK 耐性プラスミドの検出頻度は 9.1% と低く、染色体性の AMK 耐性が示唆される。GM または AMK 耐性プラスミドの耐性パターンをみると、GM, AMK 耐性は (SM, SA, KM) 耐性に付加した形で分離されており、これに Hg, CP, CBPC などの耐性がさらに付加し、多剤耐性プラスミドが形成されていることがわかる。腸内細胞科の多くの菌種における伝達性耐性プラスミドの基本構造が TC, CP, SM, SA 4 剤耐性であることを比べると、緑膿菌においては SM, SA, Hg 3 剤耐性が基本構造となっていることがわかる。CBPC 耐性菌においては 23% の頻度で伝達性耐性プラスミドが分離された。耐性機構から考えると、このプラスミドは CBPC のほかに SBPC, PIPC, APCC 耐性を同時に付与するものである。

緑膿菌における薬剤耐性の生化学的機構をみると、多種の薬剤不活化酵素が存在していることがわかる。アミノ配糖体系抗生剤はリン酸転移酵素 (APH), アセチル転移酵素 (AAC), アデニル転移酵素 (AAD) により修飾され、不活化される。KM はプラスミド性の APH, AAC, または AAD により、もしくは染色体性と考えられる APH により不活化される。GM を修飾し不活化する酵素としては、プラスミド上に AAC と AAD が、AMK を修飾し不活化する酵素としてはプラスミド上に AAC が存在することが報告されている。また SM はプラスミド性の APH または AAD により修飾され、不活化する。これらの酵素は同じ修飾部位をもつ異なるアミノ配糖体系抗生剤を同時に不活化するために、多種のアミノ配糖体系抗生剤に対する多剤耐性菌が出現する。さらに 2 種以上のアミノ配糖体系修飾酵素を産生するプラスミドも存在し、既知のすべてのアミノ配糖体系抗生剤に対して菌を耐性化している例がある。 $\beta$ -ラクタム系抗生剤は、染色体性のセファロスポリナーゼと、プラスミド性のペニシリナーゼにより加水分解され、不活化する。プラスミド性ペニシリナーゼとしては 3 種類が報告されており、いずれも CBPC, PIPC を分解するが、その他のペニシリン類に対する基質特異性が異なる。CBPC の分解性の特に高いペニシリナーゼはカルペニシリナーゼとも呼ばれ、この酵素を産生するプラスミドは緑膿菌に多くみられる。

緑膿菌における薬剤耐性は染色体性とプラスミド性の両方の遺伝子により支配されるが、特にプラスミド性の薬剤耐性はその伝播という点から注目される。同一耐性プラスミド保有緑膿菌による病室内汚染例が報告されており、緑膿菌感染症に対する対策が薬剤にのみ頼られることなく、病室内の消毒、器具の無菌化の徹底に求められることが望ましい。

### (e) 非発酵グラム陰性桿菌

藪内英子

岐阜大学医学部微生物学教室

*Pseudomonas aeruginosa* 以外の非発酵グラム陰性桿菌には薬剤耐性菌種が多い。ヒトの病気との関係、臨床材料と病院内環境からの検出頻度、ならびに消毒剤耐性などと併せて考えると、特に問題になる菌種は *Pseudomonas cepacia*, *Flavobacterium meningosepticum*, および *Achromobacter xylosoxidans* である。これらのうち *P. cepacia* はそのポリミキシン耐性 (S. King, 1962), ゲンタミシン耐性 (Taplin, 1966), またはヒピテン耐性 (Mitchel and Hayward, 1966) に注目されて臨床細菌学に登場した菌種である。すなわちこの菌種が *pseudomonas* でありながら抗緑膿菌剤に高度耐性であること、および *P. cepacia* 汚染ヒピテンに起因する感染症例の発生に関心が持たれた。その後 *P. cepacia* の薬剤耐性は周知となったが、近年優れた抗菌剤が多数開発されたことから、それらを含めた 22 薬剤に対する *P. cepacia* の感受性を再検討した。

臨床材料由来 *P. cepacia* 55 株に対する ABPC, CBPC, PIPC, CEZ, CET, CEX, CER, CFX, CMZ, CTM, CZX, CFS, GM, DKB, AMK, EM, CLDM, LCM, CP, MINO, DOXY, および TC の 22 剤の MIC をみると、被検株の 90% の発育を阻止する MIC が 6.3  $\mu\text{g/ml}$  であったのは MINO と CZX, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  は PIPC のみであった。その他の薬剤の 90% MIC は DOXY が 50, CMZ, GM, CP の 3 剤がいずれも 100 であったが、残りの 15 剤はすべて  $\geq 200 \mu\text{g/ml}$  であった。有効と認められた薬剤のうち、MINO のみはその 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で被検 55 株すべての発育を阻止したが、PIPC と CZX ではそれぞれ 25~ $\geq 200 \mu\text{g/ml}$  に 3 株が分布した。

*P. cepacia* が消毒剤、特にヒピテンに耐性であることは、1963~1964 年にイギリスのブリストル小児病院での小児膀胱炎多発事例で判明した。この時、膀胱鏡検査後に膀胱炎を起こした患者 7 名の尿と膀胱洗浄用灌注液および灌注器の消毒に用いたヒピテン液のみならず、その

病院で同時期に調製したヒビテン液のすべてから *P. cepacia* が検出された。その後汚染ヒビテン液を介して、ヒビテン耐性菌による病院内感染の起こることが明らかとなり、新生児化膿性髄膜炎や開頭手術後の脳膿瘍などが報告された。ところが一般に *P. cepacia* は、そのヒビテン耐性を試験管内で再現しがたい場合が多い。すなわち常用濃度のヒビテン液から検出された *P. cepacia* 株を用いてヒビテン耐性を調べると、もとのヒビテン液と同濃度で死滅する菌株が多い。このようなヒビテン耐性の再現性の悪さが、ヒビテン耐性機序を研究する上での障害になっていることから、まず試験管内での *P. cepacia* のヒビテン耐性再現を試みた。この場合、人工培地での培養が *P. cepacia* のヒビテン耐性に影響することを想定し、次の諸点を解明するため実験を行なった。

- 1) 人工培地保存菌株のヒビテン耐性に及ぼす貧栄養環境の影響
- 2) ヒビテン液中での *P. cepacia* の生存状況とそのヒビテン耐性度
- 3) ヒビテン液由来 *P. cepacia* 株のヒビテン耐性に及ぼす富栄養環境の影響

1) *P. cepacia* を heart infusion (HI) broth で 30°C 24 時間培養したものを出発材料とし、これを最終生菌数が  $10^8$  cells/ml になるよう滅菌蒸留水 3 ml に懸濁したものを 10 本作製して 30°C に静置し、2 日、4 日、7 日、14 日、以後 1 カ月ごとに生菌数を測定した。蒸留水中の生菌数は 48 時間後には  $10^8$  cells/ml に増加し、この状態を 6 カ月以上にわたって維持した。対照として同時に行なった *Flavobacterium meningosepticum* の蒸留水培養では 4 日後に  $10^5$  cells/ml となり、これを持続したが、4 カ月後より菌数が減少した。HI broth 培養菌は 0.4% および 0.8% ヒビテン液と 1 分間接触後に生存していたが、蒸留水中 20 日目のものは 0.8% ヒビテン 10 分、1.6% ヒビテン 3 分後にも生存していた。

2) 病棟手洗いの 0.02% および 0.05% ヒビテン液から黄色～黄褐色の集落を形成する *P. cepacia* が純培養状に検出された。このヒビテン液中の菌数は受領当初  $10^5$  cells/ml であり、半年後にもこの菌数を維持していた。またこの試料からそれぞれ同濃度のヒビテン液に継代することもできた。*P. cepacia* 汚染ヒビテン液を受領後 3 カ月目に各ヒビテン液中の菌のヒビテン耐性度を、人工培地を経過することなしに測定した。0.02% 液中の菌は 1% 液 10 分、2% 液 1 分の接触に耐え、0.05% 液中の菌は 5% 液 10 分の接触に耐えた。

3) ヒビテン液中の *P. cepacia* を HI broth で培養後、その初代、3 代、5 代培養菌のヒビテン耐性を調べると、0.02% ヒビテン液由来菌は、0.5% 液 10 分、1%

液 3～5 分の接触に耐えたが、2% 液 1 分後には生存せず、0.05% ヒビテン由来菌は、1% 液 10 分に耐えたが、5% 液では 1 分後に生存しなかった。

以上の成績は、本来自然界に生息する非発酵菌の薬剤耐性が、人や動物の粘膜面常在菌のそれと異なることを示唆していると思われる。

## (f) 嫌気性菌の薬剤耐性分布

上野 一 恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

近年、感染症の原因菌として嫌気性菌が注目されてきた。嫌気性菌は単独に検出されることは少なく、多くは大腸菌、腸球菌など通性嫌気性菌と一緒に検出される。私どもの研究室で過去 3 年間に臨床材料から分離、同定、あるいは他施設から同定依頼された嫌気性菌では、*B. fragilis* 318 株、*B. thetaiotaomicron* 61 株、*B. bivius* 29 株、*B. uniformis* 28 株、*B. melaninogenicus* group 41 株、その他の *Bacteroides* spp. 79 株、*Capnocytophaga ochraceus* 2 株、*F. varium* 10 株、*F. mortiferum* 9 株、その他 *Fusobacterium* spp. 19 株、*Vibrio succinogenes* (*Wolinella succinogenes*) 2 株、*P. magnus* 91 株、*P. asaccharolyticus* 26 株、*P. prevotii* 19 株、その他 *Peptococcus* spp. 10 株、*P. anaerobius* 35 株、*P. micros* 15 株、*S. intermedius* 21 株、その他 *Peptostreptococcus* 23 株、*E. lentum* 33 株、その他 *Eubacterium* spp. 18 株、*C. difficile* 49 株、*C. perfringens* 31 株、*C. ramosum* 30 株、*C. clostridiiforme* 11 株、その他 *Clostridium* spp. 36 株である。*Gaffkya*、*Megasphaera*、*Acidaminococcus*、*Propionibacterium*、*Veillonella* など多く分離された。

臨床材料から高頻度に検出され、近年病原的意義が注目されている、*B. fragilis* group (*B. fragilis*、*B. thetaiotaomicron*、*B. distasonis*、*B. vulgatus*、*B. ovatus*、*B. uniformis*、*B. eggerthii*)、*B. melaninogenicus* group (*B. melaninogenicus*、*B. asaccharolyticus*、*B. bivius*、*B. oralis*)、*C. difficile*、*C. ramosum* についてのみ述べた。

*C. difficile* は Cytotoxin と Enterotoxin を産生し、偽膜性腸炎、抗生剤による下痢症の原因菌の重要な一つである。*C. difficile* は CLDM、EM に耐性株が認められたが、治療薬として用いられる VM、Metronidazole に対しては耐性株は認められない。ABPC、AMPC に対しては耐性株は認められないが、第 2、第 3 世代 cephem 系抗生剤に対しては全株高度耐性であった。*C. ramosum* は LM、CLDM、TC に耐性であるが、TC 単独耐性株では耐性因子は  $10^{-8}$  の頻度で伝達するが、LM、

CLDM, TC 多剤耐性因子は伝達しない。*C. perfringens* の CLDM, EM, TC, CP の多剤耐性因子は plasmid により伝達する。

*B. fragilis* の MIC<sub>90</sub> は PCG, AMPC, SBPC, CEZ, CTM, CMX, CPZ では  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ , PIPC では  $50 \mu\text{g/ml}$ , CMZ, CFX, CTT は  $12.5 \mu\text{g/ml}$ , LMOX では  $6.25 \mu\text{g/ml}$  である。*B. fragilis* は penicillin 系, cephalosporin 系抗生剤に対して多くの菌株が高度耐性である。しかし cephamycin 系, oxicephem 系抗生剤に対しては耐性株は少ない。

一方, CLDM, EM に対して *B. fragilis* の 19% は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示し, 諸外国の報告による 2~7% に比して著しく高い。EM または CLDM に対して  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す *B. fragilis* は, CLDM, EM 2 剤耐性株が 83.5%, EM 単独耐性株が 14.2%, CLDM 単独耐性株が 2.2% であった。*B. fragilis* の EM, CLDM の耐性因子は plasmid で, cell to cell contact により伝達した。一方, TC 耐性因子も plasmid により伝達した。

*B. fragilis* の耐性パターンをみると, ABPC  $50 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す菌株を基準とすると, ABPC, CEZ, CTX, CMX (cephamycin, oxicephem 系以外の cephalosporin 系のほとんど) に交叉耐性を示す菌株が最も多い。すなわち ABPC に対して高度耐性株は Cephalosporin 系抗生剤に対しても高度耐性株である。ABPC, CEZ, CTX, CMX, CFX 交叉耐性株, ABPC, CEZ, CTX, CMX, CFX, LMOX 交叉耐性株も認められた。*B. fragilis* group, *B. melaminogenicus* group をはじめ, 多くの *Bacteroides*, *F. nucleatum*, *C. ramosum*, *C. clostridiiforme*, *C. butyricum* は  $\beta$ -lactamase を産生する。菌種, 菌株により, penicillinase 型に近い酵素産生株と, cephalosporinase 型に近い酵素産生株, その中間型などがある。三橋教授は, *B. fragilis* の産生する酵素を CXnase としている。CFX, CMZ, LMOX は *B. fragilis* の酵素に安定であるが, 他の cephalosporin 系抗生剤はよく加水分解される。

*B. fragilis* group の  $\beta$ -lactamase は Cloxacillin, p-chloromercuribenzoate, Clavulanic acid, Sulbactam などの inhibitor により阻害を受けるが, *B. bivius*, *B. melaninogenicus* などは Cloxacillin, p-chloromercuribenzoate で阻害を受けないことで異なる。しかし, *B. bivius* の多くの菌株について検討すると, Clavulanic acid と CMZ により  $\beta$ -lactamase 産生の阻害を受ける菌株と CMZ にのみ阻害を受ける菌株がある。後者の菌株は前者の菌株より  $\beta$ -lactam 抗生剤に対して高度耐性の特徴をもっている。

## 2. 畜産業にかかわりあいのある細菌の薬剤耐性

寺 門 誠 致

農林水産省家畜衛生試験場

齊 田 清

群馬県中央肉衛生検査所

金 井 久

群馬県利根家畜保健衛生所

佐 藤 昭 子

新潟女子短期大学

佐 藤 儀 平

帯広畜産大学

### 1. 抗生物質の使用状況

畜産分野では, 昭和 55 年度中に 33 種類, 940 トン (純末) の抗生物質が使用された。このうち, 800 トン (85%) は飼料添加として健康家畜, 家禽に使用されたものであるが, 治療用の経口投与剤 84 トン (9%) も加えると, 動物用抗生物質総生産量の 94% が経口的に使用されたことになる。次に, 抗生物質の種類別にみた使用量では, 総生産量 940 トンのうち 38% がテトラサイクリン系で占められており, 次いでモネンシン, サリノマイシンのポリエーテル系が 19%, バントラシン, コリスチンなどポリペプチド系が 14%, タイロシンを中心とするマクロライド系が 13%, フラジオマイシン, カナマイシンなどアミノ配糖体が 10% とつづき, ペンシールベニシリンを主とするベニシリン系はわずかに 4%, セフェム系はまだ使用されていない。

### 2. 家畜由来大腸菌の薬剤耐性状況

飼料添加の抗生物質を常時採食している豚や鶏 (ブロイラー), また, 一部肉用肥育牛の腸管内には耐性大腸菌が高率に分布している。常用薬剤 (TC, CP, SM, SA, KM, AB-PC) に対する耐性率をみると, 鶏由来株 (1,507 株) の 97%, 豚由来株 (9,189 株) の 84%, 牛由来株 (4,602 株) の 58% が上記薬剤のいずれかに耐性であり, これら耐性株の 40~60% から伝達性 R プラスミドが検出されている。主な耐性パターンは, 各動物由来株とも 3 剤 (TC, SM, SA) 耐性が多く, 豚と鶏由来株ではそれに KM 耐性が付加されたものも比較的多い。他方, 抗生物質使用頻度の低い馬や山羊, さらに抗生物質不使用を原則とする実験小動物由来大腸菌の耐性率は 4~24% であり, この数値は上記食肉家畜 (牛, 豚, 鶏) のそれに比べると著しく低い。すなわちこれら耐性率には, 各動物種別に見た抗生物質使用頻度の差が



明らかに反映されている。

### 3. 家畜由来サルモネラの薬剤耐性状況

家畜(牛, 豚, 鶏)からの分離株中, 最も検出率の高い血清型はB群の *S. typhimurium* とD群の *S. enteritidis* である。分離株の常用薬剤(TC, CP, SM, SA, KM, ABPC)に対する耐性率をみると, 家畜のなかでも肥育牛由来株での耐性率が高い。例えば, 昭和51年度の全国調査では, 牛由来分離株(78株)の88%は上記薬剤のいずれかに耐性を示し, 耐性株の93%から伝達性Rプラスミドが検出されている。特に, 検出されたRプラスミドは大部分が4剤(TC, CP, SM, SA)耐性パターンを有しており, 注目される。他方, 豚由来株(74株)や鶏由来株(65株)での耐性率は, 豚株が64%, 鶏株71%であり, それら耐性株からのRプラスミド検出率は豚が51%, 鶏が33%であった。またRプラスミドの耐性パターンは, 豚, 鶏由来とも3剤(TC, SM, SA)耐性が優勢であったが, 牛株で多かったCP耐性はほとんど検出されていない。

ところで, 牛株で認められる顕著な多剤耐性化であるが, その原因の一つには, 多頭飼育に起因するサルモネラ症の頻発と, それに対するCPなど治療用抗生物質の繁用があげられる。しかしいずれにせよ, 牛株での高率な多剤耐性化現象は, 単に家畜衛生のみならず, 公衆衛生面からも重要視されよう。

### 4. 家畜からヒトへの耐性菌伝播と対策

耐性の有無や病原性の有無にかかわらず, 家畜からヒトへの細菌が伝播されることは疑いない事実である。伝播経路としては, 家畜との接触(農場やと畜場で働くヒト)や, 畜産物(乳, 肉, 卵)を介しての伝播(一般の畜産物消費者)などが考えられる。

耐性菌伝播に関する問題は, 伝播された菌でヒトが発病し, 耐性菌ゆえに化学療法が無効といったケースの発生である。幸いにもわが国ではそのようなケースはほとんど知られていないが, 英国など欧米では耐性サルモネラの伝播に起因するヒトの死亡例が報告されており, 注意を要する。

また, 伝播された耐性菌からヒトの常在菌や病原菌へのRプラスミド伝達も問題である。しかし, 動物由来大腸菌はヒトの腸管内に定着できないという報告もある。動物由来耐性菌がヒトの細菌の耐性化にいかなる役割を果たしているかについては, それら定着性の問題も含め, 今後の検討が必要である。

いずれにせよ, 耐性菌伝播に関する対策で重要なことは, 伝播経路の遮断である。そのためには, 農協をはじめ, と畜場やさらに食肉店等を含む流通過程での徹底した衛生管理が要求される。また, そうすることによ

り, 伝播の機会は大幅に減少すると思われる。同時に, 家畜の側で耐性菌をこれ以上増やさない努力が必要であることはいうまでもない。少なくとも安易な抗生物質使用は, 厳に戒めらるべきである。

### 3. 水産にかかわりあいのある細菌の薬剤耐性

林 不二雄  
群馬県水産試験所  
青 木 宙  
宮崎大学農学部

近年, 養殖漁業の発展とともに魚病の増加も著しく, その対策に苦慮しているのが現状である。今回, われわれは幅広い疫学調査の結果より, 淡水魚では *Aeromonas*, *Flavobacterium*, *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Enterobacteriaceae* 等が主要な腸内細菌叢を占め, 大部分の菌株がなんらかの薬剤に耐性であることを明らかにした。また, Rプラスミドの検出も, 菌株別, 魚種別, 環境, 飼育方法等で異なった結果を得た。一方, 海産魚では, 細菌性類結節症, 潰瘍病およびレンサ球菌感染症が養殖場で問題となっている。それら感染症の原因菌である *Pasteurella piscicida*, *Vibrio* sp. および非溶血性の *Streptococcus* sp. より多剤耐性株がすでに得られている。そのうち *P. piscicida* および *Vibrio* sp. の耐性株より伝達性Rプラスミドが検出されている。これら検出されたRプラスミドの諸性状を明らかにしたので報告した。

給餌養殖種類別生産量: 200海里経済水域の決定以後, 遠洋漁業の水揚高は減少し, 沖合漁業といわれるサバとかイワシなどの水揚高が上昇している。しかし, 医薬品とかかわりあいのあるのは給餌養殖する魚類であり, ブリ, マダイ, アユ, ウナギ, ニジマス, コイが主要魚種で, その生産量は約24万トンにのぼる。特に最近では養殖場の環境の悪化, あるいは高密度飼育による弊害が出はじめ, 病気の発生率が年々高くなる傾向にある。そこで治療対策のみならず, 予防による防除も目下検討の域に入っている。

魚類由来薬剤耐性菌と菌株別分布: 化学療法剤の使用の増加に伴って耐性菌の出現頻度が高くなっている。魚種別では, ニジマス, アユ, コイではABPC耐性菌が多く, 次いでSA耐性菌で, SM耐性菌が最も少ないことが共通で, 特にニジマスとアユは同じ傾向を示した。また, ブリを含めてTC, CP耐性菌の出現率は低かったが, 中には比較的高い値を示す養殖場も認められた。また, これらの菌株は淡水魚では *Aeromonas hydrophila*, 海産魚では *Vibrio* sp. が際立って多く, 次いで

*Flarobacterium*, *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* などであった。

魚種別Rプラスミドの検出：ブリでは21%，アユ3.7%，アユ1.5%，コイ35.1%（溜池）と5.8%（流水池），ウナギ48.1%で，特にブリ，コイ（溜池），ウナギからの検出率が高かった。その後の調査でアユからのRプラスミドの検出率も高いことから，養殖場による差が顕著に認められるとともに，清涼な用水を利用してある養殖場からのRプラスミドの検出率は低かった。これらの由来菌株は，淡水魚では *A. hydrophila*，海産魚では *Vibrio* sp. が主で，前者は TC·SA 型，後者では TC·CP·SM·SA 型が多かった。また，これらプラスミドの DNA 分子量は，TC·SA 型が約 45 M ダルトン，TC·CP·SM·SA 型が約 95 M ダルトンであった。また，全国各地のブリ養殖場に蔓延している細菌性類結節症は *Pasteurella piscicida* が原因菌とされ，種々の治療剤が使用されているが，その効果も減退してきている。そこで8養殖場から分離した60株を調べたところ，5株の耐性菌が得られ，その耐性支配はRプラスミド由来であった。そして耐性マーカーは TC·CP·SA·KM·DNA 分子量は 42.1 M ダルトン，*lne* グループ別は現在の標準プラスミドとは異なっていた。

魚病蔓延の経緯：魚病細菌の伝播では，養殖ハマチの類結節症 (*P. piscicida*)，Rプラスミドの伝播ではアユのビブリオ感染症 (*Vibrio anguillarum*) が代表とされ，漁場の汚染が予想以上に高いことが推察された。特に最近施設養殖場（ハウス養魚）における耐性菌の除去は非常にむずかしく，耐性菌伝播の根源として注目されている。

水産用医薬品使用基準：食品衛生法では具体的に抗生物質や合成抗菌物質を含んではならないと定められていることから，昭和54年10月薬事法が改正され，使用基準が56年4月1日から施行されている。その概略は表5のとおりであり，個々の薬剤については今年度中（57年度）の薬事審議会の答申により大幅な改正が見込まれ，安全性の問題についてさらにメスが入れられている。

魚類由来Rプラスミドと人間とのかかわりあい（可能性）：戦後，有田市のコレラ騒動に端を発し，各地で汚染の報告がされている。また，腸炎ビブリオは食中毒の1位を占めているにもかかわらず耐性菌の報告は少ない。しかし最近，病魚からの分離もしばしばで，水産界でも問題になりつつある。そこで *V. anguillarum* 由来Rプラスミドを上記の両菌株に伝達を試みたところ容易に伝達し，得られた伝達株の耐性は他の腸内細菌等に比べ安定であった。このことから，魚および水を介してRプラスミドの伝播の可能性が示唆され，今後公衆衛生上の問題にもなり得るであろう。

## シンポジウム (II)

### 癌化学療法の効果増強の条件

司会のことば

田口鉄男

大阪大学微生物病研究所

癌がその悪性な性格を表わすのは宿主生体においてである。癌患者の治療の場において，薬物療法，特に癌化学療法を行なうにあたって考えておかなければならない多くの基本的な問題がある。

癌化学療法の理念は，抗癌剤を巧みに利用して，宿主生体から全癌細胞を排除することにある。そして，癌化学療法の効果は，腫瘍と薬剤と宿主の相関のうえに成立することは明らかである。この相関を十分知ってうまく工夫することが，とりもなおさず癌化学療法の効果を高めることにつながる。

現在，われわれが手にする抗癌剤は，癌に対して選択的かつ特効的に抗癌作用を発揮するものではない。したがって，抗癌剤自体の薬理作用や，その投与方法，投与量などの治療側要因のほかに，癌の存在部位や腫瘍量，腫瘍の薬剤に対する感受性などの腫瘍側要因や，患者の抗癌剤に対する耐性，全身状態などの患者側要因の微妙なバランスのもとに化学療法の効果が発揮されるものである。

よりよい化学療法効果をうるための条件を理解し，適切な適応を決めることが，化学療法を成功に導びく鍵となるであろう。

今回のシンポジウムにおいては，癌化学療法の効果増強のための基本的立場から問題を提起していただき，指定討論者をまじえて討論を十分にしてみたい。

#### 1. 薬剤一腫瘍

——抗癌剤の感受性と選択について——

小川一誠

癌研癌化学療法センター臨床部

現存の抗癌剤は癌細胞のみを破壊する選択毒性を有していないため，毒性は不可避である。そして抗癌剤を投与する時は，過去のその腫瘍に対する治療成績から推測して，その効果を期待しつつ治療を行なう。しかし100%有効な治療方法がない現況では，もし無効であった時は，その症例は不愉快な，時としては生命をおびやかす毒性のみを与えられた結果となる。

もし抗癌剤の投与前に確実に効果が予想されたならば，このような事態は回避可能であり，この課題は

oncologist の長年の夢である。

抗癌剤の効果、これを感受性ともいいうるが、それは2つの面を有する。すなわち個々の腫瘍の持つ感受性と、個々の症例の有する感受性の差である。これらを解明する手段として、以下に記述する2つの方法を用いての分析を試みた。

### 1) Nude Mice System

2つの Xenograft, すなわち乳癌:MX-1, 胃癌:SC-6-JCK において、既知の抗癌剤の効果と臨床効果の相関性を比較研究した。

MX-1 では Cyclophosphamide (CPM), L-PAM が著効を示して臨床成績とよい相関を示し、これに対して CCNU, ACNU は著効を示したが、臨床ではさほど有効でなく overpredict する傾向を示し、これと逆に Adriamycin は underestimate された。

SC-6-JCK では CPM が無効であり、Mitomycin C は著効を示し臨床成績とよく相関したが、Nitrosourea, Vinka alkaloid はやや overpredict され、5-FU では underestimate された。

両者を個々の抗癌剤の有効性から比較すると明らかに感受性が異なり、乳癌・胃癌に固有な感受性を保持していた。よって新抗癌剤の第2次スクリーニングの手段として、十分活用可能なシステムであることが示唆された。

### 2) Human Tumor Stem Cell Assay

この方法の可能な利用手段は2大別されよう。

1つは個々の症例の感受性の差を知る手段であり、これには進行癌症例での薬剤選択と手術症例からの材料による、適正な術後補助化学療法薬の薬剤選択があげられよう。

今1つは新抗癌剤の *in vitro* phase II study の役割である。

現在までの報告の総括では、個々の症例の感受性に関しては、*In vitro* で有効、*In vivo* で有効の true positive が約 60%、これに対して *in vitro*, *in vivo* 無効の true negative の予知率は 95% 以上の確率である。

*In vitro* phase II study ではいまだ十分な臨床成績が報告されていないが、Mitokantrone の成績でみる限り、乳癌・リンパ腫への有効性を予言し得ている。

将来への問題点としては、薬剤をテストするに十分な数のコロニーを得る率をさらに上昇させること、固型材料で癌細胞をよりよく分離する方法、masked compound の bioactivation の方法、薬剤の濃度対接触時間の研究、併用療法へいかに応用するかなどが残されている。

よって、いまだ未完成なシステムともいえようが、現時点では、臨床における薬剤の感受性を予言しうる最も

精度の高い方法といえよう。よって前記の種々の問題の解決と、人における pharmacokinetics 研究の進歩により、その精度がより増加することが期待される。さらに、感受性テストとしてのみだけでなく、癌細胞の生物学的特性を知る手段としても活用しうるシステムである。

## 2. 腫瘍—薬剤

— 抗癌剤の投与方法に関連して —

太田 和雄

愛知県がんセンター

抗癌剤の投与方法を規定する要因の第一は、抗癌剤の作用機序にある。作用機序の違いは、細胞回転に対し、また殺細胞効果に対し種々の違いをもたらす。これは薬剤濃度と薬剤癌細胞接触時間の両因子によって規定されるが、細胞損傷効果、損傷回復の違いによっても、それらの殺細胞効果に違いが生じ、その特徴に基づいた至適投与方法が考案される。第二には、抗癌剤の正常細胞に対する傷害、すなわち副作用との関連において規定されるところが大きい。

抗癌剤の投与方法を大きく分けると、大量間歇投与と少量連続投与になる。その代表的なものは、トロンウレア化合物のように6週間に1回の投与、アドリアマイシンのように3週間に1回の投与である。これは主として骨髄障害の回復との関係によって決められる。また中等度の間歇投与として、マイトマイシン、サイクロフォオファミドなどのように1週間1回の投与が多く用いられている。少量連続投与としては代謝拮抗剤が多くこの方法で投与される。5-FU 誘導体は長期間連日投与される。

最近、少量連続投与の最も極端な方法として、持続静注法がブレオマイシンについて再検討されている。ブレオマイシンの殺細胞作用は、時間依存性をも合わせ持つ濃度依存性である。薬理動態の特徴は、静注による血中濃度の速やかな消失と、大部分がそのままの形で尿中に排泄されることである。薬剤を一時的にせよ肺に高濃度到達させることは、肺障害の危険が大きい。ブレオマイシンの細胞致死効果は2相性を示し、低濃度において比較的大きな殺細胞効果を表わすのに対して、濃度を高めてもそれだけ効果は上昇しない。これは損傷の回復 (repair) が関係し、高濃度においては回復もまた大きいためとされている。したがってブレオマイシンの効果増強のためには、この回復の阻止を目的とする各種の投与方法、すなわち各種の抗癌剤との併用、放射線、温熱療法などとの併用、DNA repair 阻害剤の併用が考えられるが、持続静注は検討すべき有望な方法である。実験的

に、透透により持続投与に適するミニポンプの開発により、持続注入が他の投与方法より優れていることが証明されており、また肺線維症発現も持続注入が最も程度が軽いことも認められている。臨床においても最近再びブレオマイシンの持続静注が検討され、優れた効果が得られたことととも、注目すべきことは肺毒性が著しく少ないことである。今後、ブレオマイシンの持続静注によってその効果が再評価されることにならう。

アドリアマイシンの投与方法についても再検討されている。その心毒性は30分間点滴静注例に少ないことがわかり、心毒性の作用機序から考え、一度に高濃度のアドリアマイシンが到達すれば、心筋細胞の障害が大なる可能性が考えられ、再び本剤の小量頻回投与の検討が行なわれている。抗癌剤の投与方法についての新しい知見について論ずる。

### 3. 薬剤一宿主

—抗癌剤の Pharmacokinetics から—

涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所  
臨床癌化学療法部門

癌の化学療法効果は、腫瘍・宿主・薬剤相関の上で発揮されることが明らかであり、その増強へのアプローチにおいても、このことは基本的な立場である。今回は、このなかにおける薬剤一宿主相関を、抗癌剤の pharmacokinetics の立場から述べたい。

薬剤が生体内に投与された場合、胆汁、尿中あるいは呼気中などに排泄される前に体内で代謝され、活性化、もしくは不活性化される。したがって pharmacokinetics の立場から、抗癌剤が作用を発揮するための条件の一つである作用部位における濃度と作用時間(C×T)は、これらの各因子間のバランスに依存していることになる。吸収された薬剤は主に肝で代謝されるが、その主要経路は生化学的に、酸化、還元、加水分解の第一相反応と抱合の第二相反応に分けられる。Cyclophosphamide, DTIC, CCNU などのアルキル化剤、FT-207 などの代謝拮抗剤に対しては、肝マイクロソームの cytochrome P-450 などが代謝に関与する。

担癌状態では、肝マイクロソームの薬物代謝活性は担癌の進展につれて低下し、抗癌剤の活性化、不活性化に重大な影響を与えるので、ヒトにおいてこれを予知するマーカーが必要となる。われわれはこれについて検討し、肝マイクロソームの各薬物代謝酵素活性と尿中 D-glucuronic acid および ascorbic acid 排泄量との間に正の相関がみられることを認め、これらの物質の尿中排泄量は

このマーカーとなりうることを明らかにした。脂質過酸化反応における SOD 活性は、担癌動物末期において各臓器とも低下していた。このことは、担癌の進行した状態では脂質過酸化反応は亢進し、薬物代謝能は低下していることを示し、また、担癌末期でみられる抗癌剤の副作用増強にも関与しているものと考えられた。

抗癌剤の血中濃度曲線および組織内濃度の消長を知ること、抗癌剤の pharmacokinetics に適合した至適投与量、投与方法の設定に有用であり、それらの濃度を高めることは抗癌剤の効果増強につながるものである。このためには、前述した薬物代謝能低下の是正をけかり、抗癌剤の活性化、不活化および排泄機構を考慮して、できるだけ選択的に癌組織へ薬剤を到達せしめるための対策が必要である。たとえば、FT-207 の投与に際しては、前述の理由から phenobarbital および glutathion や  $\alpha$ -tocopherol の前処理で P-450 を誘導し、脂質過酸化反応を抑制することによって、5-FU の血中濃度を高め、AUC を増加させて効果の増強をはからんとする試みがある。UFT は FT-207 と uracil をモル比で 1:4 の割合で含むものであるが、uracil が癌組織内 5-FU の異化を強く抑制するため、癌組織内 5-FU 濃度と血中あるいは正常組織内 5-FU 濃度の比が高くなり、毒性の増強を伴わずに抗癌活性の増強に資する期待をもって臨床に導入された。HcFU は 5-FU の masked compound であるが、FT-207 とは異なって、肝薬物代謝酵素によるほかに癌細胞その他の組織および体腔液内で直接 5-FU に変換され、効果を発揮すると考えられている。癌患者に HcFU 12~18.75 mg/kg を分3投与し、血中 5-FU 濃度を測定してみると、5-FU は投与後 8~13 時間にわたり 0.05  $\mu$ g/ml 以上維持されていた。本剤の phase II study の結果によると胃癌、大腸癌、乳癌にはそれぞれ 20%、43%、33% の奏効率が得られている。BH-AC は、Ara-C の masked compound で cytidine deaminase の作用を受けず、長時間血中、組織中にとどまり、徐々に ara-c を放出するので、組織内濃度は長時間持続し、効果を増強すると考えられている。実際、臨床で、本剤での成績は ara-c に比べ良好である。

正常組織の血管には、angiotensin II (AT. II) による一定範囲内の血圧上昇という変化に対し血流量を一定に保とうとする自動調節能が存在するが、腫瘍血管はこれが欠如し、passive capillary bed として存在するため、血圧の上昇により血流量は増加するという微小循環的機能特性を有することが報告されている。この知見は、AT. II による血圧の上昇により、正常組織と腫瘍間質との間に血流動態に差異が生じ、抗癌剤の体内動態が変化し、抗癌剤が癌巣に選択的かつ多量に到達することを

示すもので、臨床的にも、副作用の増強を伴わずに、抗癌効果の増強をもたらす可能性を示唆するものである。

われわれは、固形癌に対する現行の化学療法効果増強へのアプローチの一つとして、この実験事実に基づいた化学療法を臨床に導入する方法を開発し、昇圧癌化学療法として臨床研究を行なっている。本法は、具体的にはまず、治療前の平均血圧 (BPo) を求め、目標平均血圧 (BPe,  $BPe \times 3/2$ ) を算出してから、AT. II の持続注入を開始し、血圧をゆっくり BPe に到達せしめて、抗癌剤を投与するのであるが、血圧はその後 BPe レベルに 10 分間保持することを原則としている。現在までこの治療の対象となった症例は各種進行固形癌 61 例で、評価可能症例は 50 例である。全症例の奏効率 (CR+PR) は 48% (24/50) で、従来の成績に比べて良好であった。現在、共同研究による比較試験を実施中である。

#### 4. 宿主—腫瘍・薬剤

—抗癌剤の副作用に関連して—

古 江 尚

帝京大学医学部溝之口病院内科

癌患者においては、生化学的、生物学的に一連の異常がみられる。免疫抑制もこのような異常の一つである。これらの異常が癌の原因であるか、結果であるかについてはなおいくつかの議論はあるが、一般には結果であるとの見方が強く、癌の進行とともにこのような異常も進行していく。また、これらの異常は患者の予後や治療に対する反応とも相関を示す。

癌患者の全身状態や免疫能を計る方法はいくつかあるが、その意義や限界についてはなお問題点はあるであろう。今回、われわれはこのようなパラメーターの一つとして、癌患者のリンパ球数、T細胞数、B細胞数、IgG の Fc receptor 陽性T細胞、PHA ならびに concanavalin A によるリンパ球の芽球化率、PPD反応、IgG、A、M、IAP (immunosuppressive acid protein)、PHA、Poly I:C、ならびに nocardia CWS による *in vitro* の白血球の interferon 産生能の動きその他について、特に癌患者の臨床経過との相関において検討を加えている。

癌の化学療法はそれ自体このようなパラメーターの悪化をもたらす。IgG の Fc receptor 陽性T細胞、PPD反応、IAPなどは別にしても、他のパラメーターはある程度の影響を受ける。腫瘍の縮小例においてはこのような悪化は抑制される。しかし、このような抑制、すなわちパラメーターの改善は、腫瘍縮小の要因であるとするよりも、むしろ結果であると考えた方がよい。それでも

現在の化学療法は、このような異常病態の改善という点で果たしうる役割は限られている。また免疫療法も同じであって、化学療法の副作用の抑制にもある程度の効果しか示さない。このようにしてみると、腫瘍、宿主、薬剤相関は複雑であり、効果発現の条件も、宿主の側からみる限り、なお不明の点が多い。

司会者のまとめ

田 口 鉄 男

大阪大学微生物病研究所

腫瘍、薬剤、宿主相関の立場から癌化学療法効果増強の条件が示され、それに基づいては工夫が討論された。

腫瘍側の条件としては、薬剤に対する感受性の問題、腫瘍の大きさ、存在部位、拡がり、増殖動態、耐性の問題などが論じられた。

薬剤側の条件としては、薬剤の宿主生体内における動態、すなわち pharmacokinetics の重要性が強調され、薬剤の投与方法に関して大きな指針を与えた。

宿主側の条件として、薬剤投与によるマイナスの面が担癌宿主においてはさらに大きくなるのが指摘され、今後の大きな課題となった。

現時点においては、選択的に癌細胞に作用する薬剤の出現を望むとともに、与えられた薬剤をいかに巧妙に使うかということが臨床医に課せられた問題であり、この工夫が癌化学療法の効果増強へつながることになる。

指定討論：癌化学療法の

効果増強の条件

近 藤 達 平

名古屋大学第二外科

抗生物質は広く用いられるとともに、その感受性試験がどこでも行なわれるようになってきているが、抗癌剤の感受性試験は未だ一般にはまったく用いられていない。これは多くの問題点があって未完成であることが、その理由としてあげられる。

まず、感受性試験と臨床成績との間の一致しない時に、false negative の場合と false positive の場合とがあるが、この中で問題になるのは false positive の場合であろう。すなわち無効な薬剤を与える時は副作用のみ残り、宿主に有害な結果を惹きおこし、adverse effect さえ発現させる。この点については感受性試験における薬剤使用量、濃度の不一致、宿主における代謝の差などが問題となる。

また nude mouse で、例えば MX-1 を second line

screening として用いる時は、さらに数種の細胞系を用いて検討する必要がある。

Stem cell assay は将来が期待されていると思われるが、これにも colony efficiency, 濃度と時間の問題, masked compound を用いる場合の検討すべき点などがある。

腫瘍細胞は一つ一つ顔が異なり、また制癌剤の作用機序もそれぞれ違っている。すなわち感受性テストが完成する時は、これらの機序が解明した時ではないだろうか。しかし適中率が必ずしも満足できない未完成のこれらの方法でも、現在一般に行なわれることに意義があると思われる。すなわち有害なものを除くという人道的見地からぜひ行なってほしいと考えるからである。この意味で“制癌剤適応センター”を各地区に造って、どこでも適応決定ができるようにすることを提唱したいが、製薬会社などに、この問題に協力していただけることを強く望むものである。

### 指定討論：癌化学療法の効果増強の条件

漆 崎 一 朗

札幌医科大学第四内科

現在の癌化学療法が、total cell kill を目的として tumor burden を減少させるもっとも有力な内科的治療

法であることは確かである。しかし癌細胞に対し選択的に特効的に働くものでないことから、正常細胞の傷害による副作用を防ぎえず、その投与量にもおのずから制限がある。生化学的に癌細胞の特性が完全に明示されていない現段階では、特異的作用をもった抗癌剤の開発は困難であろうと考えられる。この点で、特異腫瘍抗原を対照とする腫瘍免疫、さらに免疫療法の登場は、tumor burden の減少においては抗癌剤ほどではないとしても、理の当然であろう。しかし現在の免疫療法には、頼りになる免疫学的 parameter の得られていないことが問題点とされている。in vitro に特異的細胞免疫の成立が癌患者で証明されていても、in vivo にそれが抗腫瘍性を発動するかは疑わしい。また癌化学療法の実施は明らかに細胞性免疫を抑制する。これらのことは免疫担当細胞を parameter として用いることの困難なことを示すものであり、血清の免疫抑制作用および免疫抑制因子の測定が parameter として信頼するにたりうる。

次に癌化学療法の効果を増強させるためには、腫瘍-宿主相関関係で得られる病態異常を正常化することで治療に結びつけようとする Biological Response Modifiers (BRM) の概念が発展してきた。免疫賦活剤の使用もこの一つである。今後は monoclonal 抗体法により得られる腫瘍特異抗体, receptor 抗体, さらにこれらと抗癌剤の conjugate の使用, Interleukin 2, TNF, thymosin など cytokine の投与が有用な併用療法剤となるであろう。