

第 29 回日本化学療法学会総会

期日：昭和 56 年 6 月 11～13 日

会場：長崎市公会堂、長崎市民会館、NBC ホール

会長：原 耕 平（長崎大学医学部教授）

シンポジウム（I）

司会者の言葉

複数菌感染をめぐる

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

複数菌による感染症が最近注目され、再認識されてきている。複数菌感染の存在は各科領域ですでによく知られていたことで、今にはじまったものではない。

しかし従来いわれていた複数菌感染は、毒力の強い菌種相互のものがおもに注目され、今回のシンポジウムで演者らの述べるいわゆる弱毒菌を中心とした複数菌感染ではない。

近年宿主因子の著しい増大、弱毒菌やいわゆる無害菌の感染が臨床各領域で重要な地位を占めるようになってから、また開発抗菌剤の抗菌力特性の影響も加わって、これら菌種の複数菌感染が注目され、討議されている。

この複数菌感染は、菌力、菌量によって、また宿主側の感受性、抵抗性などによって感染の発現が大きく関係するし、またいわゆる内因性の菌種、外因性の菌種による感染の違い、また好気菌相互、好気菌と嫌気菌、嫌気菌相互感染などの感染の存在が問題となる。もちろん各科領域によって、これらの組み合わせに特徴のあることも当然考えられる。

今日の複数菌感染は宿主要因を大きく受けながら、いずれかの菌種が主役になって発症し、あたかも一菌種による感染症の如き様相を呈するが、なかには明らかに複数菌が主役としてみられる場合も当然ありうる。ここで問題になるのはとくに前者の場合で、感染の成立、進展に複数菌の存在が必須の条件であるのか否か、ただ単なる随伴菌であるのかどうかなどである。

本シンポジウムは基礎、臨床の両面から、現況の複数菌感染について、種々検討の結果が述べられるが、宿主の変遷の顕著な現況の感染症の実態を知るうえで、複数菌感染の本態を解明するうえで、さらに抗菌剤開発の未来像を思考するうえでも注目してよいテーマのシン

ポジウムと考える。

1. 呼吸器感染症における複数菌感染
—慢性気道感染症と末期肺炎を中心として—

斎 藤 厚

長崎大学医学部第二内科

呼吸器感染症において複数の菌が感染の主体菌となる場合、最も高頻度にみられる病態は、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎など気道系に器質的变化を有するいわゆる慢性気道感染症と、種々の基礎疾患を有し、免疫不全状態ともいえる状態に発生する肺感染症（肺炎）すなわち opportunistic infection, terminal infection あるいは nosocomial infection としてみられる肺炎であろう。

上記 2 つの病態における複数菌感染について、私達の検討成績を報告する。

1. 慢性気道感染症

気道に不可逆的变化を有する疾患で、気道の分泌亢進やその貯溜によって細菌感染の頻度は高く、炎症の主たる場は気道系に存在する。口腔を通じて外界との交通があるため頻回の感染が起こり、抗生剤使用により口腔内の細菌叢との関連から菌交代がみられやすいことが特徴と考えられる。

検出菌の種類と複数菌感染：慢性気道感染症 183 症例からの検出菌をみると、インフルエンザ桿菌、緑膿菌、肺炎桿菌、肺炎球菌の検出率が高く、経時的な変動をみると、インフルエンザ菌の治療後、肺炎桿菌、緑膿菌が出現する傾向がみられた。肺炎桿菌は多くは気道感染菌というより、インフルエンザ菌に対するペニシリン系抗生剤治療後に出現し、口腔内に一過性に存在している状態であった。インフルエンザ菌と同時に検出される菌は緑膿菌（43.8%）が最も多く、次いで大腸菌（12.5%）、以下、肺炎球菌、肺炎桿菌、黄色ブドウ菌、セラチアの順で、緑膿菌との同時検出菌をみてもほとんど同様の傾向であった。

検出菌量を加味して検討すると、インフルエンザ菌と肺炎球菌は同時に 10⁶/ml 以上の菌量で検出される頻度も高く、気道の複数菌感染として、この 2 つの菌種間に

synergistic activity の存在を示唆しているようであった。緑膿菌が検出される場合も、その80%は 10^4 /ml以上の菌量で検出され、気道感染菌としての重要性を裏付けている。インフルエンザ菌との同時検出頻度が最も高いが、その場合両者が 10^4 /ml以上の菌量で検出されるよりも、どちらか片方の菌量が多く、感染の主体菌はどちらか一方のことが多い。この際、化学療法によって主体菌は交代し、PC系抗生剤でインフルエンザ菌が消失すると緑膿菌が 10^4 /ml以上に検出されるようになり、緑膿菌をCefsulodinで治療するとインフルエンザ菌優位となり、臨床症状はさらに強くなることが多かった。気道の感染菌となりやすい菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌および緑膿菌が代表的菌種と考えられ、前二者は同等に複数菌感染として気道感染を形作る頻度が高いが、緑膿菌とは同一場所での共存はできないように思われ、一方が主体菌の際は他方は菌量を減じて、気道の他の部位に存在していると考えられる。緑膿菌性気道感染が持続している際に、インフルエンザ菌が重感染を起こし、緑膿菌は検出可能菌量以下まで減少することもあるが、この逆の現象、すなわちインフルエンザ菌から緑膿菌への交代は、化学療法を行なわない限り、自然経過としてみられることはなかった。

治療上の問題点：慢性気道感染症の急性増悪時の菌はインフルエンザ菌と肺炎球菌である頻度が最も高く、化学療法の必要があるが、この際治療により症状は消失し、喀痰量も減じ、引き続き気道感染がみられない場合と、早期に緑膿菌が感染の主体菌として交代してくる場合がある。後者の場合は急性増悪期以前から緑膿菌性気道感染症であった症例がかなり存在し、症状が比較的安定していれば積極的な緑膿菌治療は行なわないことにしている。その理由として、①緑膿菌性気道感染症では症状が比較的安定していることが多いこと、②化学療法(Cefsulodinを中心とした)によりインフルエンザ菌やその他のグラム陰性桿菌に交代した場合、臨床症状が強くなる症例が多いこと、③緑膿菌を完全に消失せしめず、菌量を減じる程度の化学療法で臨床症状の改善がみられること、④気道を無菌に保ち得ない症例では、終局的にどのような菌種を残した方が、長期的にみた気道障害、組織障害が軽度であるかが不明であること。⑤緑膿菌が産生するProtease, Elastaseが気道障害の主たる原因かどうか、などの理由からである。

2. 重症疾患に続発する肺感染症

種々の基礎疾患を有し、免疫抑制や放射線療法、さらに抗癌剤を使用しているような患者ではその経過中に感染症を合併する頻度が高く、特に肺炎の占める割合が高い。過去10年間にわたる剖検時の細菌検索を中心に述

べる。

複数菌感染の頻度：肺癌86症例、白血病95症例、悪性リンパ腫75例、その他72症例、合計328症例における検出菌の頻度は肺炎桿菌21.9%、緑膿菌17.2%、大腸菌12.0%、*Candida albicans* 9.0%、*Enterobacter* 10.4%の順で、真菌も含めると44種の細菌類が検出された。全症例の39.9%が1種類の菌種が検出され、2種類27.7%、3種類16.8%以下、7種類もの菌が検出されたものが1.7%に存在し、2種以上のものが60.1%を占め、複数菌感染の頻度が高い。この他、低率ではあるが、*Pn. carinii*、*Cytomegalovirus*と細菌感染の合併例も含めると複数微生物感染の頻度はさらに高くなる。菌種別にみると、単独で検出される場合は緑膿菌の35%が最も高い頻度であり、それぞれの菌で75~95%の割合で2種以上の菌が同時に検出された。

どのような菌種との組み合わせが最も多いかを検討してみると、検出頻度の高い上記3菌種の組み合わせが最も多く、末期肺炎における主要細菌は、肺炎桿菌、大腸菌、緑膿菌であり、これらが単独あるいはお互いに複数で肺炎を惹起している頻度が高いことが理解された。上記症例の大まかな菌の組み合わせでみると、好気性菌(通性嫌気性菌と好気性菌)の単独感染が症例数としては最も多く(35.3%)、次いで2種以上の好気性菌によるもの33.7%、好気性菌と真菌18.1%、好気性菌と嫌気性菌5.0%、真菌の単独感染3.8%、2種以上の真菌の組み合わせ2.1%、嫌気性菌の単独感染0.8%、および嫌気性菌の2種以上の組み合わせ0.8%の順であり、嫌気性菌の関与する症例が予想以上に低率であった。

感染病巣内細菌の観察と同定：2種以上の菌種で肺炎が起こっている際、複数の菌が肺感染病巣内でどのように存在しているのか、換言すれば複数菌が共存して一つの感染病巣を形作っているのか、あるいは単一菌で初期感染病巣を形成し、これが進行して病巣の拡大とともに両者が混合して一つの感染病巣となっているのか、あるいはまた、化学療法で初期の菌が除菌された場所に菌交代菌として複数の菌が出現してくるのかを検討するために、上記3菌種の特異家兔血清を作製し、蛍光抗体法にて病巣内細菌の観察と菌種の決定を行なった。死亡時という断面でみると、動的な菌の動きは観察できなかったが、結論的に述べると、肺内の異なった部位に単独の感染が生じ、時間の経過でこれらが拡大し、全体として一つの肺炎像を形作っている場合が多かった。小さな範囲(一つの組織標本)でも異なる細菌の小集簇がみられる症例もあり、上記現象を裏付ける現象と考えられた。上記3菌種以外ではまだ検討していない。

真菌、原虫、*Cytomegalovirus*による肺炎と細菌性

肺炎の合併例は、異なった部位にそれぞれの感染病巣を形作り、肺全体からみると多種類の微生物の複合感染といった病態を示すものが多かった。

以上、私達の検討事項を報告したが、複数菌感染を論ずる場合、臨床像の断面のみでは不足で、経時的な病態の変化と菌の動きをみる必要があり、今後検討する必要がある。また、菌種間の協力作用や拮抗作用あるいは組織親和性といった基礎的事項の検討も今後追求されるべき事項と思われた。

2. 好気性菌と嫌気性菌

石引 久弥・小野 成夫
慶応義塾大学外科

大腸手術後の手術創を中心とした局在性感染症は10～30%の高率に発生し、その原因は下部消化管細菌叢由来の高度な内因性汚染と考えられている。われわれは予防的な術後化学療法の効果を発揮させるためにもこの内因性汚染を抑制する手段を検討してきているが、その研究成績を通じて好気性菌と嫌気性菌による複数菌感染症の問題点を述べる。

予定大腸手術の術前には低残渣食、下剤、浣腸による機械的腸管処置により腸管内容を排除し、腸管内残存細菌

を減少させるために抗菌剤を経口投与している (Table 2-1)。今回の検討症例には術後予防的化学療法として、CET, CEZ などの CEPs と GM, TDB, DKB などの AGs を5日間以上投与することを原則とした。

術前腸管処置法別に創感染率をみると、I群50%、II群25.5%、III群17.6%、IV群12.0%、V群0%であった。感染創からの分離菌はI群で *Bacteroides* が最も多く、79%の感染症例に認められ、分離菌株中27%を占めた。*E. coli* はこれに次ぎ、感染例の57%、分離菌株の20%となった。II群では *Bacteroides*, *E. coli* が多く、I群と同様の傾向が認められた。III群はI、II群と異なり、*Bacteroides*, *E. coli* は分離されず、*Pseudomonas* が感染例の83%、分離菌株の63%を占めた。IV群では *Pseudomonas* が減少し、*Enterococcus*, *E. coli* とともに感染例の半数から分離された。この成績で注目される点は、II群とIII、IV群との間に創感染率の有意の相異のあること、感染創分離菌内容において、LCM, metronidazole (MNZ) 投与による *Bacteroides* の消失は当然としても、*E. coli* の消失、減少が認められたことであった (Table 2-2)。

創感染原因菌は大腸内菌叢に由来し、術中に創面を汚染する経路をとると考えられる。術前腸管処置法の変更による創感染頻度、感染創分離菌構成の相異の原因を検

Table 2-1 術前腸管処置法

a) 機械的処置法				
日 処置	術前3日目	術前2日前	術前日	手術日
食餌 下剤	低残渣食 —	低残渣食 ブルセニド2錠 就寝前	流動食 マグコロール 250 ml 午後3時	禁食 —
浣腸	—	生食水 500 ml 夕方	生食水 500 ml 夕方	生食水 500 ml 早朝

b) 経口抗菌剤投与法				
日 群	術前3日目	術前2日目	術前日	
I	—	—	—	
II	KM 250 ^(mg) × 2	KM 250 ^(mg) × 4	KM 250 ^(mg) × 4	
III	KM 250 × 2 LCM 250 × 2	KM 250 × 4 LCM 250 × 4	KM 250 × 4 LCM 250 × 4	
IV	KM 250 × 2 MNZ 250 × 2	KM 250 × 4 MNZ 250 × 4	KM 250 × 4 MNZ 250 × 4	
V	PLB 100万U × 2 MNZ 250 × 2	PLB 250万U × 4 MNZ 250 × 4	PLB 250万U × 4 MNZ 250 × 4	

MNZ : metronidazole

Table 2-2 腸管処置法と創感染率と分離菌

腸管処置	I群	II群	III群	IV群	V群
感染率(%)	14/28 (50.0)	25/98 (25.5)	6/34 (17.6)	6/50 (12.0)	0/25 (0)
<i>Staph. aureus</i>	0株	1	1	0	
<i>Staph. epidermidis</i>	1	8	0	2	
<i>Enterococcus</i>	5	7	2	3	
<i>E. coli</i>	8	13	0	3	
<i>Klebsiella</i>	4	3	0	2	
<i>Proteus</i>	3	1	0	0	
<i>Pseudomonas</i>	4	6	5	3	
<i>Enterobacter</i>	1	4	0	1	
<i>Citrobacter</i>	1	3	0	1	
<i>Bacteroides</i>	11	20	0	1	
その他の嫌気性菌	3	7	0	0	

Fig. 2-1 大腸内容, 創面, 感染創分離菌別陽性率 (I群 (機械的処置のみ))

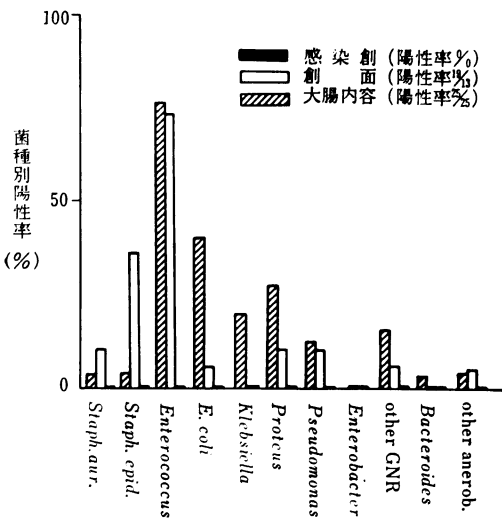


Fig. 2-2 大腸内容, 創面, 感染創分離菌種別陽性率 (V群 (PL-B+MNZ+機械的処置))

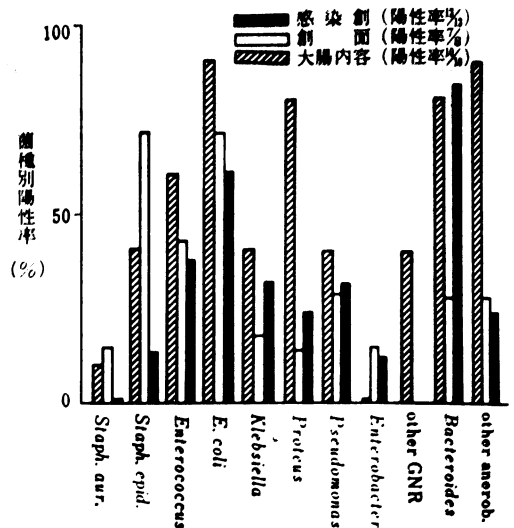
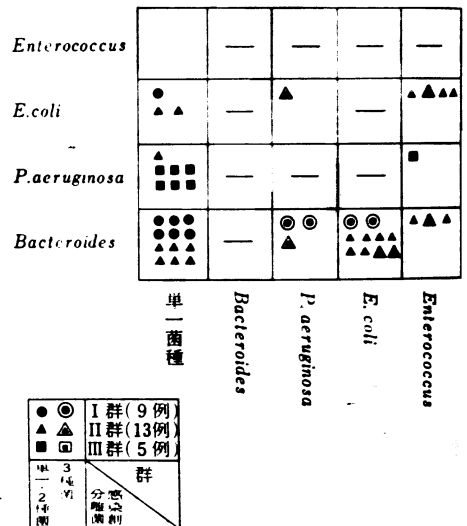


Fig. 2-3 感染創分離菌種の組み合わせ

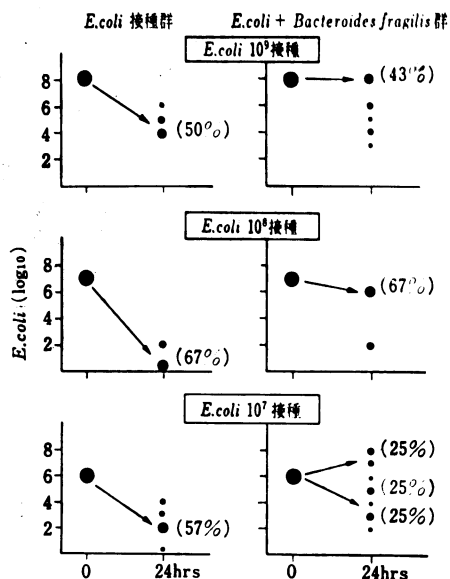


の嫌気性菌の著明な減少が得られたが, 感染創からの *Pseudomonas* 陽性率は上昇する特異点がみられた。V群では好気性グラム陰性桿菌はさらに減少したが, 嫌気性菌の減少が極めて著しく, 創感染例は皆無であったが, *Enterococcus* の大腸内容, 創面陽性率は上昇した (Fig. 2-2)。

感染創分離菌中, 頻度の高い *Enterococcus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Bacteroides* のみについて関連性をみると, 単一菌種としては *Enterococcus* は分離されず,

索するためにこの点を検討した。術中採取した大腸内容, 手術創面, 術後感染創からの分離菌の菌種ごとの陽性率をみた。I群では大腸内容から *E. coli*, *Proteus*, *Bacteroides*, その他の嫌気性菌, *Enterococcus* などが 50% 以上の陽性率を示し, 創面からは皮膚よりの創汚染を思わせる *S. epidermidis* 以外はそれぞれの陽性率は低下しており, 大腸内菌叢構成をそのまま反映していた。感染創分離菌の中では *Bacteroides* が高い陽性率を示した点は注目された (Fig. 2-1)。II群では *E. coli*, *Proteus* の陽性率は低下したが, *Enterococcus*, *Bacteroides*, その他の嫌気性菌は減少しなかった。IV群では各菌種にわたる陽性率は低下し, *Bacteroides*, その他

Fig. 2-4. Granuloma pouch (ラット, 7日目) 内 *E. coli* および *Bacteroides fragilis* 接種後の *E. coli* の消長 (*Bacteroides fragilis* 10^8 接種 滲出液: PO_2 15.7 mmHg, PCO_2 50.3 mmHg, pH 7.18)



他は単一菌種としても証明されていた。複数菌種としては *Bacteroides* の症例が多く、他の好気性菌との組み合わせとしては *E. coli* との組み合わせが注目された (Fig. 2-3)。

術前腸管処置として抗菌剤を投与した際の大腸菌叢の変化をまとめると、KM 投与では *E. coli* は減少しても *Bacteroides* は関連なく、KM+MNZ 投与では *Bacteroides* のみならず *E. coli* も減少した。また、PL と MNZ 投与では *Bacteroides*, *E. coli* とともに著明に減少し、さらに他の好気性グラム陰性桿菌の減少も認められた。しかし、*Bacteroides* と *Pseudomonas*, *Enterococcus* との関連はむしろ拮抗性的か、無関係な共存と菌交代的な変動を示すと考えられた。

Bacteroides と *E. coli* の関連性をラット背部皮下に作製した granuloma pouch 内に両菌種を接種する *in vivo* 感染モデルで検討した。*Bacteroides* の接種菌量を 10^8 に固定し、*E. coli* の菌量を変化させ、24 時間後の *E. coli* の 1 白金耳中濃度を測定した。*E. coli* 単独接種では 10^8 , 10^7 , 10^6 接種群ともに *E. coli* 濃度は低下したが、*Bacteroides* を加えると *E. coli* 濃度の低下は抑制され、*Bacteroides* 10^7 接種では 25% に *E. coli* 濃度の上昇が認められた (Fig. 2-4)。この成績は両菌種の共生、協力的関係と両者の至適配合比率のあることを

示唆すると考えられた。KELLY らは手術創感染実験によって両者間に one-to-one synergism を報告している。

E. coli と *Bacteroides* の共生機序として、生体内では *E. coli* の酸化還元電位の低下作用が *Bacteroides* の増殖効果をもたらすと一般に説明されているが、大腸手術中に採取した腸内ガスを分析したところ、回腸末端、横行結腸ガス中の pO_2 , pCO_2 はそれぞれ 10~20, 40~60 mmHg で差はなく、 pO_2 は動脈血の約 1/5 以下の値であったが 0 の症例はなかった。上記ラット granuloma pouch 内滲出液の pO_2 , pCO_2 の値も直腸ガスに近い値であり、 O_2 存在環境下で *Bacteroides* 増殖が可能であることを意味すると考えられる。さらに pO_2 の高い血中においても *Bacteroides* 単独の菌血症の存在する事実は嫌気性菌と好気性菌の共生関係の解明上、今後検討を要するであろう。

好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染症の 1 例として、*E. coli* と *Bacteroides* の組み合わせをとりあげ、臨床的、実験的成績から *Bacteroides* 主導性ともいえる結論を得たが、生体の構造、機能がすべて生命維持のため合目的的に作られていると仮定すると、大腸菌叢内の *Bacteroides* は *E. coli* の 100 倍程度の高濃度を常に維持している事実は嫌気性菌の主導性を暗示するものと思われる。

3. 外科的感染症における複数菌感染について

(MIC と感染病巣内抗生剤濃度ならびに臨床効果との関連について)

中 村 孝
天使病院外科

抗生剤の効果を検討するにあたり、起炎菌を検索し、その MIC を測定するとともに、臨床的に各種の炎症性疾患に使用して臨床効果を検討することは一般に行なわれている方法である。この際、その患者の炎症組織内抗生剤濃度を測定すれば、MIC との関係を検討することにより、薬剤の投与量、1 日の使用回数などの検討に有意義であるといえる。

この方法により各種の抗生剤について検索を行ってきたが、複数の起炎菌が認められた症例で、MIC が測定され、さらにその患者の手術時に抗生剤の各種組織内濃度が検索され、臨床効果との関連を検討し得た症例は 20 例であった。抗生剤別にみると Cefmenoxime 7 例、Fortimicin 5 例、Dibekacin, Cefamandole, Cefotiam 各 2 例、Piperacillin, Tobramycin 各 1 例である。疾患別では、急性腹膜炎 9 例、動脈閉塞による下腿壊死 5

例、胆嚢炎3例、肛門周囲膿瘍2例、褥創1例であった。これらの複数菌感染症例と、単数菌感染による同様の検索例のMIC、抗生剤組織内濃度および臨床効果検討症例の比較検討を試みた。

複数菌感染症例20例における起炎菌は1例が4種、1例が3種であったが、他の18例は2種の細菌であった。このうち嫌気性菌の混合感染は4例で、*B. fragilis* 3株、*Peptococcus* 2株（1例は両者の混合感染）であった。好気性菌は*E. coli* 14株、*S. faecalis* 7株、*K. pneumoniae* 5株、*P. aeruginosa* 4株、*E. cloacae* 2株、*A. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. rettgeri*, *P. mirabilis*, *C. freundii* 各1株であった。

嫌気性菌の複数感染症例は、全例*E. coli*との混合感染で、1例は*E. coli*, *S. faecalis*および*B. fragilis*, *Peptococcus*の4種混合感染であった。

*E. coli*と*K. pneumoniae*の混合感染症例は4例に認められ、1例は*E. coli*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*の3種混合感染であった。*E. coli*と*S. faecalis*の混合感染は他に2例があり計4例となり、*E. coli*の*P. aeruginosa*混合感染も他に2例があり、*K. pneumoniae*と*P. aeruginosa*の混合感染も1例あるので、*E. coli*, *S. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*などが複

数菌感染の原因菌として出現する確率が高いといえるようである。

MICは薬剤によってかなり差異があり、高いMICを示すものもかなり認められるが、第3世代のCephalosporinであるCefmenoxime(CMX)やAminoglycoside剤では低いMICを示すものが多いようである。

抗生剤組織内濃度は炎症程度により異なり、炎症の強いものは高値の移行を示すが、その数値は、低いものでも、起炎菌のMICを大幅に上回っているものが多かった。

複数菌感染症例20例の臨床効果は、著効6例、有効5例、やや有効6例、無効3例、（有効率55%）であった。有効例は全例、下肢動脈閉塞症の局在循環不良例であるが、起炎菌の一部も高いMICを示していた。これに対して腹膜炎などに術後使用した症例では、一部の起炎菌が高いMICを示した例でも、著効または有効の成績を認めた。

複数菌感染臨床例のうち数の多いCefmenoxime(CMX), Fortimicin (FTM)について、この2種の薬剤を使用した単数菌感染症の同様の症例25例について比較検討を行なった。CMX使用症例20例、FTM使用症例5例で、胆嚢炎5例、腹膜炎15例、痔瘻、肛門周囲

Table 3-1 Isolated complete organisms and clinical effect

Drug Case		Organisms and MIC (10 ⁶ cells/ml, μ g/ml)				Clinical effect
CMX	1	<i>E. coli</i>	0.05	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	Excellent
	2	<i>E. coli</i>	0.05	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	Excellent
	3	<i>E. coli</i>	0.05	<i>P. mirabilis</i>	0.025	Good
	4	<i>P. aeruginosa</i>	100.0	<i>E. coli</i>	0.05	Fair
	5	<i>E. cloacae</i>	25.0	<i>S. faecalis</i>	12.5	Fair
	6	<i>E. coli</i>	0.05	<i>B. fragilis</i>	1.56	Excellent
	7	<i>E. coli</i>	0.05	<i>Peptococcus</i>	0.78	Good
FTM	8	<i>E. coli</i>	6.25	<i>S. faecalis</i>	50.0	Excellent
	9	<i>E. coli</i>	3.13	<i>S. faecalis</i>	50.0	Excellent
	10	<i>E. coli</i>	1.56	<i>B. fragilis</i>	100.0	Excellent
	11	<i>A. faecalis</i>	50.0	<i>S. epidermidis</i>	0.39	Poor
	12	<i>C. freundii</i>	3.13	<i>S. faecalis</i>	50.0	Good
DKB	13	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	<i>E. coli</i>	0.78	Fair
		<i>S. faecalis</i>	6.25			
	14	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	<i>E. coli</i>	0.78	Fair
TOB	15	<i>E. cloacae</i>	1.56	<i>P. rettgeri</i>	0.78	Good
CMD	16	<i>E. coli</i>	1.56	<i>K. pneumoniae</i>	1.56	Fair
	17	<i>E. coli</i>	1.56	<i>K. pneumoniae</i>	1.56	Fair
PIPC	18	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	<i>S. faecalis</i>	12.5	Good
CTM	19	<i>E. coli</i>	0.05	<i>S. faecalis</i>	100.0	Poor
		<i>B. fragilis</i>	50.0	<i>Peptococcus</i>	6.25	
	20	<i>P. aeruginosa</i>	100.0	<i>S. aureus</i>	1.56	Poor

膿瘍5例である。起炎菌として *E. coli* 18株, *K. pneumoniae* 3株, *S. faecalis* 2株, *E. cloacae* 2株を得た。これらの菌の MIC を検索すると一部を除いて極めて低い MIC を示した。
手術時における組織内濃度は、複数菌感染群と同様に、炎症程度に比例して高い病巣内濃度を示し、MIC を大幅に上回る数値を示した。

単数菌感染群の臨床効果は、著効12例、有効12例、やや有効1例（有効率96%）であった。複数菌感染群のうち CMX, FTM のみについて検索すると、その臨床効果は著効6例、有効3例、やや有効2例、無効1例（有効率75%）であった。
したがって複数菌感染群と、単数菌感染群を比較検討すると、個々の菌それぞれの MIC においては大差がな

Table 3-2 Antibiotic concentration in infected tissues or body fluids after parenteral administration

Drug	Case	Drug dose injection method	Time after injection hr min	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Tissues or body fluids
				Plasma	Tissues	
CMX	1	1g i. v.	18'		42.3	Ascites with pus
			20'		45.5	Appendix wall
			20'		52.5	Pus in appendix
	2	1g i. v.	24'		16.4	Appendix wall
			24'		0.2	Pus in appendix
			30'	18.2		
	3	1g i. v.	45'		17.2	Intestinal wall
			45'		15.7	Colon wall
			50'	61.4		
	4	1g i. v.	5'		0.2	Necrotic skin
			5'		0.8	Normal skin
	5	500 mg i. m.	3°		1.1	Necrotic skin
			3° 30'		0.6	Necrotic skin
			3° 30'		1.0	Arterial wall
			3° 30'		1.0	Ischiadc nerve
			3° 30'		0.6	Muscle
			3° 30'		0.2	Abscess wall
FTM	6	500 mg i. m.	1° 13'		2.2	Abscess wall
			1° 13'		0.2	Pus in abscess
			1° 20'	7.7		
	7	1g i. v.	20'		15.1	Abscess wall
	8	200 mg i. m.	40'		2.8	Appendix wall
			40'		4.0	(Mucous membrane)
			40'		3.4	(Other part)
	9	200 mg i. m.	1° 23'			Appendix wall
			1° 32'	4.4		
	10	200 mg i. m.	2° 27'		4.5	Appendix well
			2° 30'	4.8		
	11	200 mg i. m.	1° 30'		1.4	Normal skin
			1° 45'		2.8	Infected skin
			1° 45'	8.5	1.5	Normal skin
			1° 45'		1.9	Muscle
			1. 45'		2.1	Arterial wall
			1° 45'		4.2	Thrombus
			1° 45'		2.2	Venous wall
			1° 45'		2.8	Ischiadic nerve
	12	200 mg i. m.	5° 20'		1.5	Appendix wall
			5° 35'	2.6		

く、また手術時に検索した炎症病巣内抗生剤濃度も大差がなく、MICを上回る病巣内抗生剤移行が認められるにもかかわらず、臨床効果の面を検討すると、明らかに複数菌感染群が不良な成績を示しているといえる。

薬剤の種類、症例の状態によって差異のあるのは当然であるが、複数菌感染群のうち、CMX, FTM 以外の薬剤における臨床効果をみると、有効2例、やや有効2例、無効4例、(有効率25%)であった。したがって複数菌感染においては、より広範囲の抗菌スペクトルを持

ち、しかも低いMICを有する第3世代のCephalosporinが有用であると考えられ、最近開発されつつあるこれらの薬剤の主たる適応といえる。あるいはPenicillin系薬剤、Cephalosporin系抗生剤とAminoglycoside剤との併用が有用であると考えられる。今後、この方面の検討がさらに広く行なわれる必要があるといえる。

Table 3-1 に起炎菌とMICおよび臨床効果を、Table 3-2 にCMX, FTMの組織内濃度を、Table 3-3 にその他の薬剤の組織内濃度を示した。

Table 3-3 Antibiotic concentration in infected tissues or body fluids after parenteral administration

Drug	Case	Drug dose injection method	Time after injection hr min	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Tissues or body fluids
				Plasma	Tissues	
DKB	13	50 mg i. v. d. for 1 hr	30''	7.90	7.80	Appendix wall
	14	100 mg i. m.	57'	8.95	8.85	Appendix wall
TOB	15	60 mg i. m.	57'		2.52	Ascites with pus
			2° 30'	3.56	3.50	Ulcer skin tissue
CMD	16	500 mg i. m.	2° 30'		2.70	Normal skin
			1° 10'		0.7	A-bile
	17	500 mg i. m.	1° 10'		trace	B-bile
			2°	3.5		
			2° 23'		5.6	A-bile
			2° 23'		7.5	B-bile
			2° 23'		7.0	Gall bladder wall
			1° 56'		760.0	B-bile (punctured)
PIPC	18	2 g i. v.	2° 2'		1,460.0	A-bile
			2° 4'		1,468.0	A-bile
			2° 12'		812.0	B-bile (punctured)
			2° 19'		624.0	A-bile (diluted)
			2° 20'		882.0	A-bile (diluted)
			2° 20'		1,240.0	B-bile
			2° 20'		167.0	Gall bladder wall (Mucous membrane)
			2° 20'		189.0	(Other part)
CTM	19	1 g i. v.	2° 10'		trace	Necrotic skin
			2° 10'		7.7	Normal skin
			2° 10'		4.2	Muscle
			2° 10'		7.2	Arterial wall
			2° 10'		trace	Bone marrow
			4° 2'		2.1	Necrotic skin
	20	1 g i. v.	4° 2'		6.6	Normal skin
			4° 2'		2.7	Normal muscle
			4° 2'		trace	Necrotic muscle
			4° 2'		7.2	Ischiadic nerve
			4° 2'		7.2	Arterial wall
			4° 2'		6.1	Thrombus

4. 尿路感染症における複数感染症

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

腸管内には、正常の腸内細菌叢といわれている各種細菌ばかりでなく、その個体の生活環境その他の条件次第でかなり多種多様な菌種が生息している。そのような各種細菌の巣ともいべき腸管に囲まれ、かつ開口部が隣接しているという解剖学的条件をもつ尿路は、それら細菌の侵入を受けやすい。すなわち、経管腔性または経リンパ行性に数種の細菌が混合した形で、頻回に尿路に入ってくることが当然予想される。

ただ侵入した細菌のすべてが尿路に定着し、さらに感染症発症に結びつくことはなく、宿主側の条件（感染防御機能）により選択が行なわれていることはいうまでもない。

宿主側の感染防御能破壊度の少ない単純性感染症では、比較的定着力（菌毒性）の強い菌のみによる単独菌感染が多い。しかし、いわゆる *compromised host* の複雑性感染症では、その生体側の菌選択力が弱いため、弱毒菌さえも排除しえず定着させ、複数菌の生息を許すことになる。自験女子単純性膀胱炎の複数菌分離頻度がわずか2～3%であるのに比べ、複雑性尿路感染症でのそれは50%以上にもなっていることからその間の事情がうかがえる。しかも複雑性の場合の菌種数は2菌種のみでなく、その10数%は3菌種、時には4菌種が分離されてさえる。

それら複数菌感染状況を菌種側からみると、*E. coli* の他菌種の混在率が48.2%であるのに比べて、*P. aerug.* では68.2%、その他の NF・GNR は74.5%、*S. faecalis* では91.8%となっている。ことに注目されるのは NF・GNR が *E. coli* と混在する頻度はわずか2%となっていた。これらの所見は、上述の宿主側の条件による菌種選択のニュアンスを伝える data と考えられる。

さらにまた、これら複雑性尿路感染症を抗菌剤で治療した場合、治療前には分離検出されなかった菌種（しかも治療前分離菌より高 MIC のものが多い）が残存することがしばしばある。この菌交代のほとんどは、新たな菌の侵入増殖とするより、治療前 major flora の蔭にかくれていた minor flora が治療に耐えて残存し、新たに major flora になったものとする解釈が妥当のように考えられている。このように治療前に検出されるべくしてされなかった flora 存在の可能性も高いとすれば、複雑性尿路感染症の複数菌感染の頻度はさらに高いということになる。

ただそれら混在する各種細菌のいずれが真の感染症起炎菌であり、またどのような相互関係（生存に、また感染発生力に）を持っているのかの解明なくしては、複数菌感染の臨床的意義を論ずることはむずかしい。とはいえ、実際の複雑性尿路感染症においてそれを判定することは必ずしも容易ではない。ただ治療による分離菌の推移と臨床所見の変化からその分析を行なう以外にはない。そこで可能な限り自験治療症例を検討し、その成績を述べる予定である。

5. 連続流動培養法による各種抗菌薬の抗菌効果について

岡田敬司

東海大学泌尿器科

連続流動培養装置に関してはすでに何回か発表しているので概略を Fig. 5-1 に示した。

Culture vessel (B) 内で各種細菌を培養し、そこへ抗菌薬を投入してやると、この中での抗菌薬濃度はヒトに抗菌薬を静注した場合の血中濃度曲線に類似したものが得られることがわかっている。

このように比較的 *in vivo* に近い条件で、MIC 既知の2種類の菌を各々単独で培養した場合と、混合培養した場合とで薬剤の抗菌効果にどれほどの差が生ずるか検討した。

ここでいう抗菌効果とは、細菌が消滅する場合はその時間を考え、再増殖してくる場合は細菌数の減少度と再増殖開始までの時間を考えている。薬剤の切れ味といわれるものは、このあたりに関係しているのであろうと考えられる。

細菌を混合培養した場合菌種間の相互作用として拮抗現象あるいは増殖促進現象などが考えられるが、ここでは本題からはずれるので、これらのことに関しては省略

Fig. 5-1 Continuous flow culture system

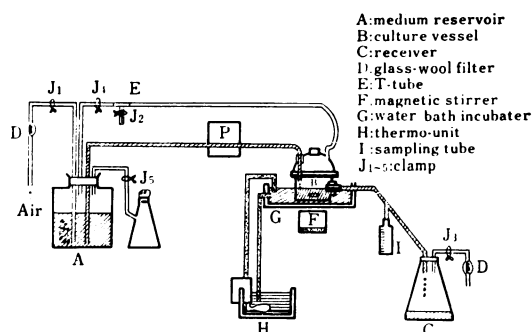
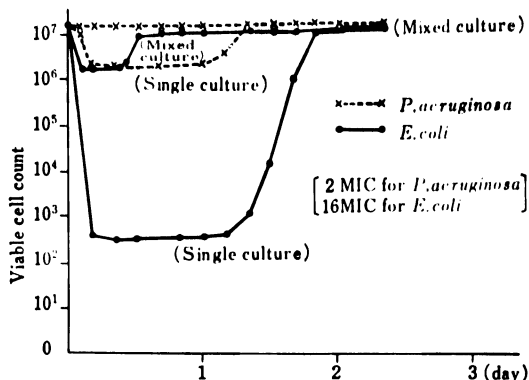


Fig. 5-2 Bactericidal effect of GM added in the culture vessel



する。

ここでは *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis* の臨床分離株を使用し、各2菌種を組み合わせた場合と、1菌種だけの場合について主として GM の抗菌効果をみた。

GM のほかには NA, CFS を使用したが、これら2剤については *E. coli* と *P. aeruginosa* の組み合わせのみについて検討した。これは NA と CFS が *S. faecalis* に対して抗菌力を示さなかったためである。これら薬剤の濃度は各菌種に対する MIC 値を基準として、その整数倍で決定した。したがって混合培養の場合は、薬剤濃度を決定すれば、自動的に両菌種に対して MIC 値の何倍の濃度になるか決定されてしまうわけである。

まず *E. coli* と *P. aeruginosa* の組み合わせにおいては Fig. 5-2 に示すように、GM の場合、各菌種の MIC の2、16 倍の濃度が入られても、混合培養では菌数減少度が両菌種の単独培養の場合に比べて著明に少ない。

Fig. 5-3 Bactericidal effect of CFS added in the culture vessel

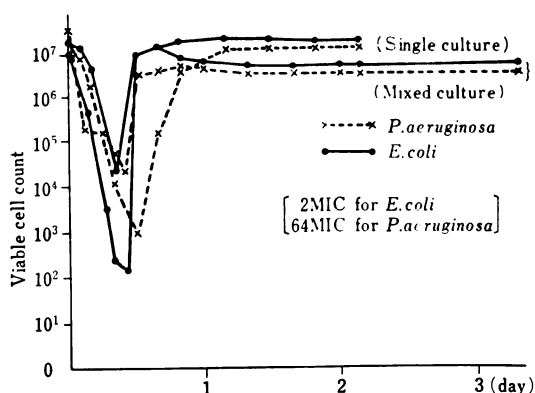
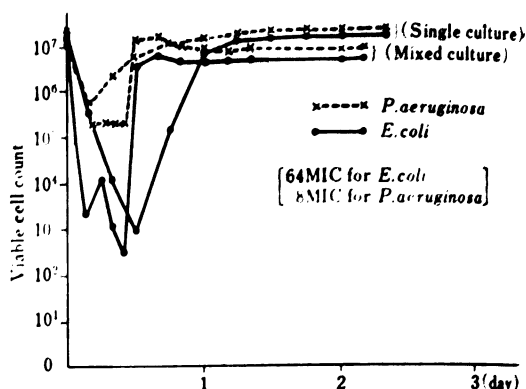


Fig. 5-4 Bactericidal effect of NA added in the culture vessel



また再増殖までの時間、すなわち静菌時間も短く、再増殖後の立ち上がりも早い。

CFS を使用した場合 (Fig. 5-3) でも混合培養の方が菌数減少度が少なく、*P. aeruginosa* の再増殖後の立ち上がりがやや早いようである。NA の場合 (Fig. 5-4) は菌数減少度にはほとんど差がないと思われるが、再増殖から定常状態に達するまでの時間が非常に短い。

次に GM を使用して *S. faecalis* と *E. coli*, *S. faecalis* と *P. aeruginosa* の組み合わせを検討してみた。

S. faecalis は慢性複発性尿路感染症に対して7ミノ配糖体系薬剤、セファロスポリン系薬剤を使用した場合、菌交代で出現する頻度の高い菌種である。

S. faecalis と *E. coli* の組み合わせ (Fig. 5-5) の場合、混合培養と単独培養で菌数の減少度に差がなく、*S. faecalis* の場合、混合培養では再増殖後の立ち上がりが単独培養の場合より早い。ところが、*S. faecalis*

Fig. 5-5 Bactericidal effect of GM added in the culture vessel

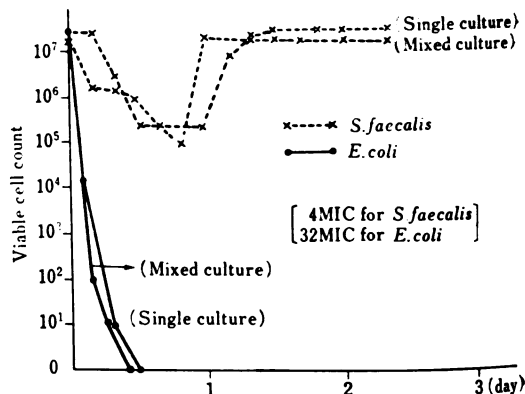
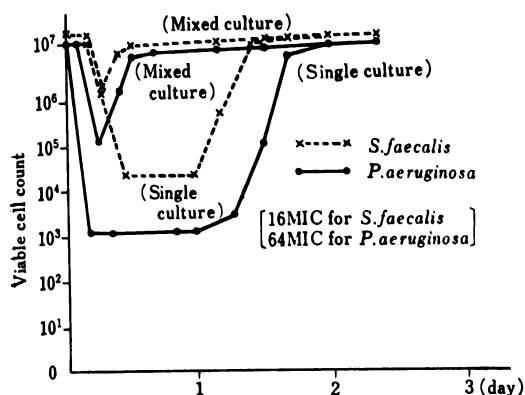


Fig. 5-6 Bactericidal effect of GM added in the culture vessel



と *P. aeruginosa* の組み合わせの場合 (Fig. 5-6), 混合培養と単独培養で菌数減少度にかなり差が出てくる。また静菌時間も混合培養では短い。組み合わせる菌種、薬剤が少ないため断定的なことはいえないが、混合培養では再増殖後の立ち上がりは単独培養の場合より早い傾向がある。

また、*P. aeruginosa* を含む組み合わせにおいては、GM の抗菌効果が単独培養の場合より劣る傾向がある。

CFS, NA については *E. coli* と *P. aeruginosa* の組み合わせしかみていないが、CFS の場合、混合培養ではやはり抗菌効果が単独培養の場合より劣る。NA では菌数減少度に差がないものの、再増殖後の菌数増加が単独培養の場合よりも早い。

以上のように同じ組み合わせの菌種に対する薬剤の抗菌作用に、単独培養の場合と混合培養の場合とで差が認められることのあることは明らかであり、有効と思われた薬剤が無効の場合もあることを示している。

これらは細菌内への薬剤のとり込まれ方や、細菌表面への付着の仕方が単独培養と混合培養で異なってくる可能性があることを示唆している。

薬剤によって、あるいは菌種の組み合わせによっては単独培養の場合と同程度に抗菌効果が示される場合があるとしても、臨床面で混合感染の難治性がいわれていることの裏付けの一部となることを、上記の実験で示したと考えられる。さらに感染症治療においては、患者側の条件が大きな因子であることを忘れてはならない。

6. 内科系尿路感染における複数菌の意義

柴 孝 也

東京慈恵会医科大学第二内科

グラム陰性桿菌感染症の場合、特に複雑性尿路感染症においては routine の検査法で原因菌と考えられる細菌以外に、他菌種の混在する症例を経験することがある。しかし、複数菌感染、混合感染と terminology のうえでは理解しえても、臨床の場での確にとらえることは容易でなく、複数菌の相互作用、宿主側の要因などによって感染の成立・進展に複雑に関与する様はいまだ明らかにされていない。

ここでは内科領域における複数菌による尿路感染症、特に緑膿菌優位の複数菌検出例を対象に、臨床的ならびに実験的解析を行なった。

1. 臨床的検討

1. 対象：過去5年間 (1976~1980年) に慈恵医大第二内科で経験した入院尿路感染症135例 (男性53例、女性82例、年令分布17~82歳、平均51.5歳) のうち複数菌の検出された46症例 (男性25例、女性21例、年令分布17~78歳、平均57.2歳) を対象とした。

なお、ここでは尿培養で連続2回以上複数の同一菌種が検出され、主たる菌種が $10^5/\text{ml}$ 以上、混在する他菌種は $10^3/\text{ml}$ 以上検出された場合に、複数菌検出例としてとりあつかった。

2. 成績：複数菌の検出された46症例 (34.1%) のうち、緑膿菌の関与した複数菌検出例は18症例 (39.1%) であった。緑膿菌関与の複数菌検出18例中17例 (94.4%) までは基礎疾患、カテーテル留置例であった。基礎疾患のうちわけは、脳血管障害 (6例)、脳神経系の変性疾患 (4例) で、これら2疾患群が基礎疾患の約60% を占めていた。

緑膿菌検出例での化学療法による菌の消長と、そのMICの変動をみた。

1) 複数の菌がいずれも消失した4例

2) 複数菌を目標とした広域スペクトルの化学療法剤を使用し、単数菌へ交代した5例

3) 複数菌に狭域スペクトル Cefsulodin を使用し、緑膿菌は消失したが他菌種が残存した3例

4) 単数菌から複数菌へ交代してきた5例

5) 複数菌から複数菌へ交代した1例

尿路感染症は菌感受性と細菌学的効果が比較的一致することの多い疾患であるが、複数菌に有効と思われる広域スペクトルの化学療法剤を使用するにもかかわらず、比較的 MIC の低い単数菌、あるいは複数菌として残存

した症例では宿主側要因が大きく影響しているものと考ええる。

II. 実験的検討 (緑膿菌と大腸菌の相互作用)

1. 試験管内実験：同一患者から同時に分離された新鮮臨床分離緑膿菌と大腸菌、ならびに標準保存緑膿菌 (*P. aeruginosa* IFO-3445 株) と大腸菌 (*E. coli* UIHJ-JC 2 株) を被検菌とし、それぞれ単独あるいは混合培養した際の経時的な生菌数の変動について検討した。

新鮮臨床分離緑膿菌と大腸菌とを混合培養した際の緑膿菌は、単独培養時のそれより良好な増殖態度がみられた。同様の検討を標準保存緑膿菌と大腸菌でも実施したが、この際の緑膿菌は混合培養時において単独培養時より増殖態度の鈍な傾向がみられた。この新鮮臨床分離株と標準保存株とで増殖態度に相違がある理由は明らかでないが、新鮮臨床分離株と標準保存株とで緑膿菌と大腸

菌の相互作用の違いかもしれない。

2. 動物実験：同一患者から同時に分離された新鮮臨床分離緑膿菌と大腸菌のそれぞれ単独、ならびに混合菌液 (菌数 10^8 /ml) 0.5 ml をウイスター系ラット (平均体重 200 g 前後) 膀胱内に注入して上行性に尿路感染を惹起させ、その後経目的に屠殺し、膀胱尿中ならびに腎内生菌数を算定した。

また、Cyclophosphamide 100 mg/kg 腹腔内 1 回注入による前処置をほどこしたラットに感染を惹起させ、無処置群ラットの成績と比較した。

無処置ラットでの膀胱尿中生菌数は混合接種時、日数の経過に伴い大腸菌は緑膿菌に比べてすみやかに生菌数の減少がみられた。Cyclophosphamide 処置群ラットでは混合接種によって、7 日目でも両菌種とも残存した。

無処置群ラット腎内生菌数の変動は Fig. 6-1 のとおり

Fig. 6-1 実験的腎盂腎炎ラットにおける腎内生菌数 (無処置群)

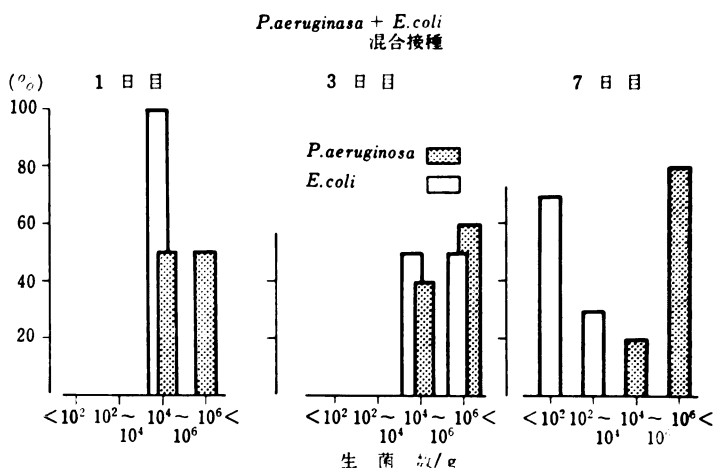
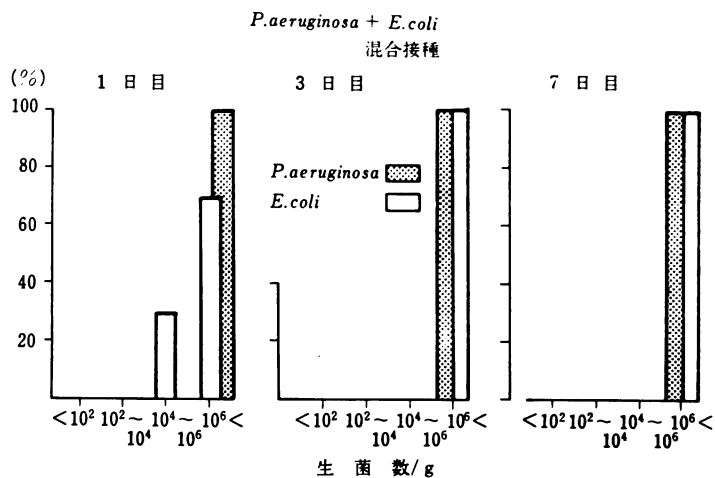


Fig. 6-2 実験的腎盂腎炎ラットにおける腎内生菌数 (処置群)



である。混合接種感染惹起翌日では緑膿菌、大腸菌ともに $10^4/g$ 以上が腎内に残存していたが、7日目には大腸菌はほとんど除菌され、緑膿菌だけが $10^4/g$ 以上残存しているにすぎなかった。一方、処置群ラットでは両菌種ともに3日目、7日目で $10^4/g$ 以上残存した(Fig. 6-2)。

ROCHA は、緑膿菌と大腸菌を直接腎内に接種しても、最終的に腎に定着するのはどちらか一方の菌であると指摘し、緑膿菌のある菌は常に大腸菌に対して優勢であり、また逆の菌も存在するとし、常に大腸菌が優勢になるためには緑膿菌の 10^3 倍の菌量を必要とするという。

Ⅲ. 結 論

内科領域における尿路感染症での緑膿菌を中心とした複数菌感染の実態を調査し、あわせて細菌の相互作用に関する若干の実験的検討を行ない、以下の結論をえた。

1) 臨床的検討：対象とした慢性尿路感染症 135 例では、複数菌検出例は 46 例 (34.1%) であった。緑膿菌を含む複数菌検出例は基礎疾患を有し、宿主側に不利な条件下で多くみられた。

2) 実験的検討 (緑膿菌と大腸菌の相互作用)

① 試験管内実験 新鮮臨床分離株と標準保存株とでは、増殖態度に差がみられた。

② 動物実験 新鮮臨床分離緑膿菌と大腸菌の両菌接種による実験的尿路感染症作成に当たり、健常ラットでは最終的には緑膿菌のみが腎に定着したが、宿主側に不利な条件下では両菌種の定着をみた。

以上、感染の発症・進展にとって複数菌の存在は有利な条件の一つであると考ええる。しかし、菌相互の interaction の解明には多くの難問が横たわっており、今後なお検討の予定である。

7. 複数菌感染の基礎的アプローチ

五 島 瑳 智 子

東邦大学医学部微生物学教室

最近問題になっている複数菌種感染は、その原因菌が、特定の病原性を示す強毒病原菌ではなく、常在菌叢を構成する菌種や、環境に分布している菌種である。これらの菌による感染の機会を考えると、むしろ単独菌種による感染より複数菌種による感染の方が多い筈であり、このような感染は恐らく昔から存在していたに違いない。

近年この種の感染が重要視されてきた理由として、次のようなことがあげられる。

- 1) 強毒病原菌による各種感染症が大幅に制圧され、感染症の原因も病状も変化したこと。
- 2) 化学療法の拡大によって菌交代や二次感染などが

生じ、薬剤感受性の違いによる感染菌の変動が起りやすいこと。

3) 検査技術の進歩によって、嫌気菌や糖非発酵菌の分離、同定法の体系づけができたこと。

4) 基礎疾患のある宿主では、感染防御能の減退により、多菌種の感染が起りやすいこと、などである。

1. 複数菌種感染の種類

複数菌種感染は、原因菌によって次のような種類がある。

- 1) 複数の常在菌種：主として腸管常在菌種によるものが多い。
- 2) 常在菌種と環境由来菌種：たとえば大腸菌と糖非発酵菌種など
- 3) 複数の環境由来菌種

また菌の性状からみて、次のような組み合わせがある。

- 1) 複数の好気菌または通性嫌気菌
- 2) 好気菌 (通性嫌気菌を含む) と嫌気菌
- 3) 複数の嫌気菌

2. 原因菌の分離頻度と特徴

感染部位によって原因菌種が異なるのは、単独菌種感染の場合にもみられるが、複数菌種感染の場合、特に常在菌叢の影響が大きいため、検出されても、どれが原因菌かの判断がむずかしい場合が多い。

菌血症例では、検出された菌が雑菌混入でないことが確かめられれば原因菌と判断できる。

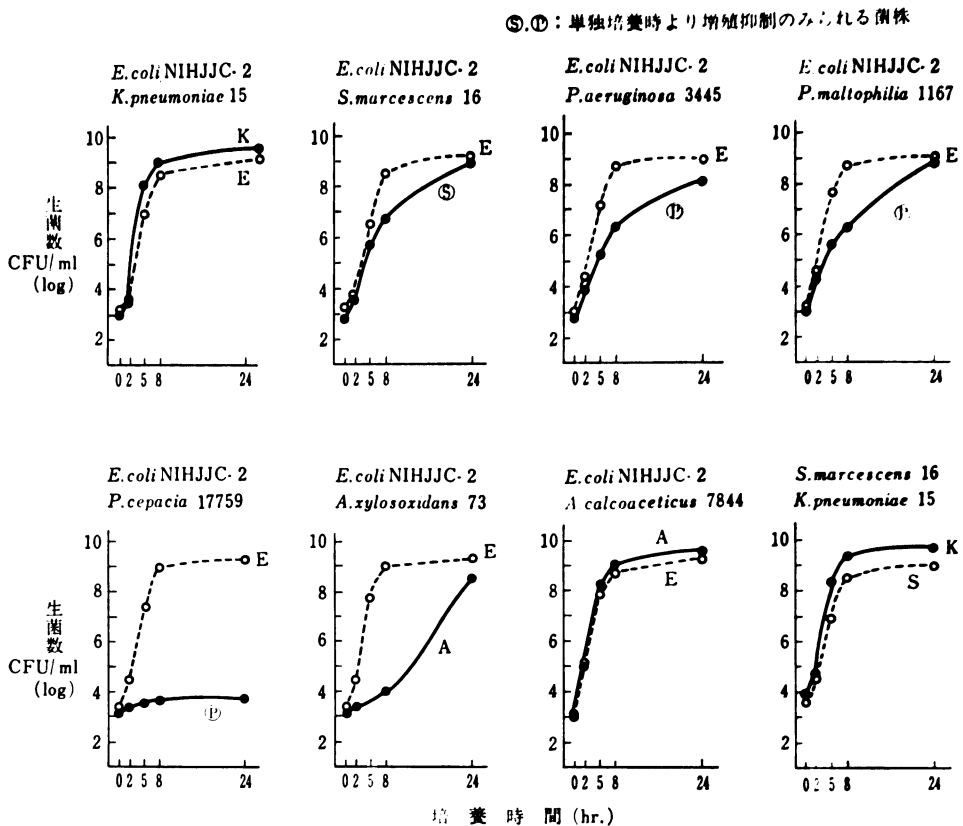
Table 7-1 は東京都療育院における複数菌種菌血症 55 例からの検出菌である。宿主は高齢者が多いが、原因菌は最も多いのが大腸菌、ついでバクテロイデス、腸球菌、クレブシエラ、プロテウスの順となっており、腸管常在菌種がほとんどである。この現象については宿主の条件を含めた解析が必要であろうが、複数菌種感染の原因菌

Table 7-1 複数菌種菌血症の原因菌 (55 例)

<i>Escherichia coli</i>	24
<i>Bacteroides fragilis</i>	19
<i>Enterococcus</i>	18
<i>Klebsiella</i>	17
<i>Proteus mirabilis</i>	13
<i>Clostridium perfringens</i>	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	5
<i>Peptococcus</i>	5
<i>Proteusmorganii</i>	4
<i>Proteus rettgeri</i>	4
<i>Citrobacter</i>	4
<i>Peptostreptococcus</i>	4
<i>Miscellaneous</i>	16

(東京都療育院, 1980)

Fig. 7-1 各菌種の混合培養における増殖パターン (37°C)



には、感染を起こしやすい菌種の組み合わせがあることがうかがわれる。

3. 菌種の組み合わせによる増殖の比較

Fig. 7-1 は単独感染でも複数菌感染でも、原因菌としてもっとも高頻度に検出される *Escherichia coli* と他の菌種をそれぞれ組み合わせてブイヨン中に 37°C で同時に混合培養し、経時的に生菌数を分別定量して作成した増殖カーブである。

E. coli と *K. pneumoniae*, *E. coli* と *Acinetobacter* は両菌種ともほぼ同程度の増殖曲線が得られているが、他の菌種はいずれも *E. coli* の増殖度には及ばない。一般に *E. coli*, *Klebsiella*, などの腸内細菌科の菌種は 37°C における増殖が速いのに比べ、糖非発酵菌種は発育温度域も狭く、至適温度は 37°C より低い菌種が多いため混合培養でも劣勢である。しかし、*P. aeruginosa* と、*Acinetobacter* は、37°C の条件で *E. coli* と混合培養を行なっても、他の非発酵菌種よりは増殖度が高い。

Fig. 7-2 は *E. coli* と *B. fragilis*, Fig. 7-3 は *P. aeruginosa* と *B. fragilis* の混合培養による生菌数と、

酸化還元電位の推移である。*E. coli* と *B. fragilis* の混合培養では両菌種とも増殖が良好であるが、*P. aeruginosa* と *B. fragilis* の組み合わせでは、*B. fragilis*

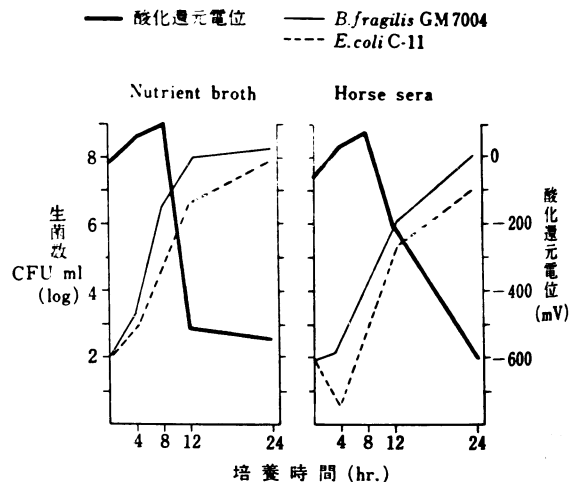
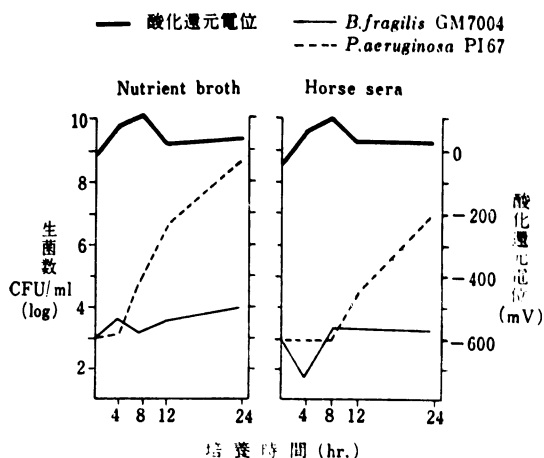
Fig. 7-2 *E. coli* との混合培養における *B. fragilis* の増殖と酸化還元電位の相関 (37°C)

Fig. 7-3 *P. aeruginosa* との混合培養における *B. fragilis* の増殖と酸化還元電位の相関 (37°C)

の増殖は非常に悪い。その理由は、培養環境の酸化還元電位が *E. coli* との混合培養では8時間以降急速に低下するのに、*P. aeruginosa* との組み合わせではほとんど変化しないためと考えられる。この現象はブイヨン中でも馬血清中でもほぼ同様に認められることから、*in vivo* でも起こり得ると思われる。

臨床上、*E. coli* と *B. fragilis* の混合感染例より、*P. aeruginosa* と *B. fragilis* の組み合わせによる感染が少ないことは、感染の機会が前者に多く、後者に少ないためと思われるが、以上の現象もその理由の一つと考えられよう。

Fig. 7-4 マウス複数菌感染における死亡率と検出菌

E. coli C-11
P. aeruginosa A14

E/P	0	10^{-4}	10^{-2}	10^{-1}	MLD	1MLD
0	—	0	0	0	20	100
10^{-4}	0	0	0	0	40	NT
10^{-2}	0	0	0	0	40	NT
10^{-1}	0	0	20	40	80	NT
1/2MLD	160	160	60	60	80	NT
1MLD	100	NT	NT	NT	NT	NT

[E] : *E. coli* C-11 MLD 3×10^8
 [P] : *P. aeruginosa* A14 (MLD 6×10^7)
 [] : *E. coli* C-11
 [] : *P. aeruginosa* A14 } 死亡マウス検出菌

4. 複数菌感染による感染増強作用

複数菌種の感染が単一菌種感染より重症な感染症となりやすいか否かを知ることはむずかしい。多くの場合、宿主の条件が重なるため、解析が困難だからである。そこでまず宿主条件はさておき次のような実験を試みた。

同一条件のマウスに各菌種の同一菌株を相互に組み合わせて、単一菌種による場合と、混合感染とした場合とで、菌力に差があるか否かをしらべた。

Fig. 7-4 は *E. coli* と *P. aeruginosa* の単独、および混合感染におけるマウスの死亡率を表わしている。両菌の MLD(最小致死量, LD₁₀₀) 以下の菌量の組み合わせでマウスが死亡しており、明らかに混合感染では少ない菌

Fig. 7-5 マウス複数菌感染における死亡率と検出菌 (*B. fragilis* と *E. coli* あるいは *P. aeruginosa* との混合感染)

E. coli C-11
B. fragilis GM7004

E/B	0	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}	IMLD
0	—	0	0	0	0	0	100
10^{-5}	0	0	0	0	0	0	NT
10^{-4}	0	0	0	0	10	80	NT
10^{-3}	0	0	0	0	80	100	NT
10^{-2}	0	0	0	60	100	100	NT
10^{-1}	20	20	60	100	100	100	NT
IMLD	100	NT	NT	NT	NT	NT	NT

[E] : *E. coli* C-11 MLD 1×10^4 CFU/mouse
 [B] : *B. fragilis* GM7004 MLD 5×10^3 CFU/mouse

P. aeruginosa P167
B. fragilis GM7004

P/B	0	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}	IMLD
0	—	0	0	0	0	0	100
10^{-5}	0	NT	NT	NT	NT	0	NT
10^{-4}	0	NT	NT	NT	NT	0	NT
10^{-3}	0	NT	NT	NT	NT	0	NT
10^{-2}	0	NT	NT	NT	NT	20	NT
10^{-1}	0	0	0	0	150	100	NT
IMLD	100	NT	NT	NT	NT	NT	NT

[P] : *P. aeruginosa* P167 MLD 7×10^7 CFU/mouse
 [B] : *B. fragilis* GM7004 MLD 5×10^3 CFU/mouse

[] : *B. fragilis* GM7004
 [] : *E. coli* C-11
 [] : *P. aeruginosa* P167 } 死亡マウス検出菌

量で感染が起きやすくなっている事実が示されている。

Fig. 7-5-1 は上記の *E. coli* と *B. fragilis* で、やはり2菌種の混合により易感染化が示されているのに比べ、Fig. 7-5-2 の *P. aeruginosa* と *B. fragilis* の混合感染では、感染成立における相乗作用は僅かしか認められていない。

このように感染を起こしやすい菌種の組み合わせは、当然感染頻度も高く、また症状も強いことがうかがわれる。

この原因として、生体の防衛能に対する菌種差などが考えられ、今後複数菌感染における感染防御機能と菌種の特徴を解析することが必要であろう。

5. 複数菌種感染の化学療法

1) 化学療法による菌交代

(1) 耐性菌の菌交代：使用する薬剤に感受性のない菌が、投与後増殖する例は古くから臨床問題になってきた。たとえば *E. coli* と *P. aeruginosa* 感染にセファロスポリン剤を投与すると、耐性の *P. aeruginosa* が残ることは、*in vitro* でも *in vivo* でも確認される事実である。反対に抗緑膿菌作用のみ強力なセフprozin を投与すると、*E. coli* が残って増殖する。

(2) 感受性の異なる菌種間の菌交代：複数の菌種に抗菌作用があっても、抗菌力に差がある薬剤では、十分な投与を行わないときは、感受性の鈍い菌種による菌交代が起きる。不十分な投与では、MIC の大きい菌に対して有効な濃度と持続時間が、生体内で得られないためである。

2) 不活化酵素産生菌の感性菌への影響

B. fragilis はセファロスポリナーゼを産生する菌株が多い。この菌と *E. coli* の感染で、*E. coli* が感性のセファロスポリンを投与しても、*B. fragilis* の酵素によって不活化されてしまい、耐性の *B. fragilis* のみならず、*E. coli* にも無効となってしまうことは、*in vitro*, *in vivo* で証明されている。

この例のような現象が、他の薬剤についても起こり得るので、複数菌種感染の化学療法には多面的な考慮がはらわれなければならない。

6. 複数菌感染における薬剤の評価

単一菌感染における薬剤の *in vivo* 評価と、複数菌感染における評価とは必ずしも平行しない。

E. coli 感染では驚くほど効力の高い薬剤でも、*P. aeruginosa* や *B. fragilis* との混合感染では、たとえ抗菌スペクトルで有効菌種となっても、*E. coli* 感染とは全く異なった評価がなされるであろう。以上の成績から、複数菌感染の化学療法を細菌学的に考察すると、

1. 原因菌を知る。または主要感染菌となりやすい菌

種、およびその組み合わせを知ることが重要であり、2. そのうち、もっとも治療しにくい菌種を目標とした薬剤を選択し、十分な投与を行なうことが必要であろう。

3. そのためには、なるべく抗菌力の平均した薬剤を使うことが、菌交代を防止するに役立つと考えられる。

4. また経過中に菌検査を継続して行なうことは、単独菌種感染の場合と同様、欠かすことができないと考えられた。

特 別 発 言

小 酒 井 望

順天堂大学臨床病理

慢性呼吸器感染の場合、喀痰から、口腔・咽頭の常在菌として検出頻度の高い菌以外に、2種以上の菌が検出されることが珍しくない。原因菌はどれか、複数菌感染があるか、判断できないことが多い。例えば気管支拡張症の患者の痰を長時間定量培養をくり返した例で、インフルエンザ菌の消長は適合抗菌薬の投与、症状の改善と密接な関係が認められたが、同時に検出される緑膿菌は、時に 10^7 /ml 以上検出されても、必ずしも症状との関係は明瞭でなく、適合抗菌薬の投与がなくても、消長が認められた。かかる場合は、緑膿菌は何らかの役割を果たしているとしても、その役割はインフルエンザ菌と比べるとはるかに低く、いわゆる colonization とも考えられる。このような場合には、抗緑膿菌剤の使用は必ずしも必要はないであろう。しかし緑膿菌もインフルエンザ菌とともに複数菌感染を起こしている場合もあろう。いずれであるかの判断には、経過を追ってくり返し検査することが必要である。

化膿性腹膜炎のように、閉鎖された体腔内での複数菌感染の場合は、検出された菌種のすべてが、大なり小なり関与していると考えられるが、いずれが主役であるかの決定は困難である。経過に従って主役が変わる可能性もある。例えば大腸菌と *Bacteroides* の感染で、最初は大腸菌による変化が生じ、嫌気性菌の増殖に好適な環境が形成されれば、*Bacteroides* の増殖が起り、主役が交代することになる。

最近、弱毒菌ないし平素無害菌による複数菌感染が増加の傾向にある。実験モデルの選択、作製も含めて、複数菌感染のメカニズムの研究が急がれる。

特 別 発 言

清水 喜八郎

東京女子医大内科

複数菌感染について、このものが増加しているか、否か、いかなる組み合わせが多いのか調べる目的で2, 3の点を検討してみた。

第1は技術上の問題である。

Serratia を中心とした複雑性尿路感染について、尿より菌検出の成績であるが、11施設間でかなりの差があり、これは技術上の問題が含まれていると考えられる。

第2は抗生物質の影響である。

この関係をみるため、1970年と1979年の尿よりの複数菌の検出されたもののうち、グラム陰性桿菌同士の組み合わせについてみてみた。

第1の技術上の問題をとり除くため、同一技師により検査された各年の3カ月間の成績を比べてみた。

E. coli 10⁵>にみられ、それ以外のGNRが混在したもの、*P. aeruginosa* 10⁵>にみられ、それに、それ以外のGNRが混在したものの比率をみてみると、1970年には、*E. coli*, *P. aeruginosa* が主力のもの約70%、1979年には57%と減少、つまり他の菌の主力のものがふえてきている。

しかし、*E. coli* 主力は減少、*P. aeruginosa* 増加傾向がある。

かつて、*Serratia* の増加してきたときに、 β -lactam剤の使用と密接な関係がみられたごとく、この場合もその影響はかなり大きい。*E. coli* 主力のgroupの減少は、それらに有効な β -lactam剤の使用が多く、*P. aeruginosa* については、1974年頃より使われたSBPC, CBPCの影響は*P. aeruginosa* よりむしろ他のGNRへの影響がよかったと考えられ得る。

第3に考えなくてはならないのが、宿主への問題であり、これら3点についての検討が今後必要と考えられる。

シンポジウム(II)

司会者の言葉(基礎部門)

制癌剤の体内動態と臨床効果

馬場 恒男

九州大医学部癌研

癌化学療法剤を、感染性疾患の特効薬を求めるのと同じの考え方で求めるにはかなり無理がある。その最大の理由は、癌細胞と、正常体細胞の幼若細胞との間に、生化学的、生物物理的、免疫学的等の決定的差異が明らかでなく、あっても僅少な差異のみであるからである。しかし今日までに、癌の薬剤開発の研究はかなり多くの抗癌剤を世に出してきた。これらの薬剤にはそれぞれ一長一短があり、それらの生体内での作用、役割を明らかにしていくことは明日の制癌の指標となるであろう。今回のシンポジウムの各演者の方々は、それぞれ「如何にして抗癌剤の癌選択性を高めるか」という問題で御苦労されている専門家である。このシンポで話されない研究者の中にも、本課題に沿って熱心に研究され、しかも好成果を持っておられる方々も多い。したがって、本課題に対しては他にも多くのアプローチがある。新しい抗癌剤を開発することは元より必須であるが、それらの合理的組み合わせ方法、投与方法などの解明は、基礎、臨床医学者のみならず、癌患者に朗報をもたらさんと志す癌研究者のすべての人の協力を必要とする。

基礎-1：制癌剤の脂溶性と癌転移の抑制

塚 越 茂

癌研、癌化学療法センター

癌化学療法の目標は、原発巣および転移巣における腫瘍細胞の増殖を抑え、かつ再発を防ぐことに大きな意義があると考えられる。特にリンパ節に腫瘍細胞が転移した場合には、その阻止が患者の予後に大きく影響することが知られている。

腫瘍細胞のリンパ節転移を効果的に抑制する方法としては、抗癌剤の剤型を転換することによる方法や、抗癌剤そのものにリンパ節指向性をもたせる方法などが考えられている。ここではこのような試みの中から、脂質顆粒(liposome)に封入した抗癌剤の効果増強とリンパ節転移の抑制、抗癌剤の化学構造修飾によるリンパ節転移の治療についての知見を紹介したい。

1) Liposome 封入抗癌剤による腫瘍転移の抑制につ

いて

現在、臨床に用いられている抗癌剤の剤型を転換して腫瘍細胞により親和性をもたせるか、または腫瘍細胞の抗癌剤に対する感受性を何らかの方法によって高めてやるという考え方がある。抗癌剤を脂質-水層の懸濁液に溶かして投与する方法や、liposome に抗癌剤を封入して用いる方法などがこれである。このほか腫瘍細胞膜の賦活化物質ないし膜の修飾物質を用いて抗癌剤の腫瘍細胞への透過性を高めることも試みられてきた。

水溶液中に脂質が分散し、熱力学的に安定した形で凝集している微小小球が liposome である。その構築にはいろいろな成分の組み合わせが考えられるが、一例としてリン脂質としてレシチンまたはスフィンゴミエリン、安定化に役立つコレステロール、正または負の電荷をもつ脂質ステアリルアミンまたはジセチルホスフェイトなどの3成分から成るものがある。3種類の脂質は、疎水性の部分が内側に向きあって対をなして一層の膜を形成し、この膜間に抗癌剤の水溶液を含ませる種類のものである。超音波処理をすると、より安定したものとなる。抗白血病剤として知られる cytosine arabinoside (ara-C と略) を封入した場合の liposome の安定性は、膜を作る時の脂質の種類によって大きく異なる。スフィンゴミエリン、ステアリルアミンおよびコレステロールよりなる liposome に封入した ara-C は、マウス白血病 L 1210 に対して、もとの ara-C に比較して優れた抗腫瘍活性を示した。また腹腔内投与以外でも、ara-C に比較すると、経口投与以外で liposome に封入したものの方が、少量の ara-C ではるかに有効であることがわかった。

すでに著者は、マウス白血病 L 1210 細胞を、マウス大腿部内側皮下に移植すると、リンパ節転移が主体となって死亡することを見だしている。これまでに、一定数の L 1210 細胞をマウス腹腔内に移植すると、移植した細胞数とマウスの生存日数との相関を示す検量線が得られるため、これを用いて腫瘍移植後の各リンパ節内の腫瘍細胞数を計算することができる。マウスの右大腿部内側皮下に移植した場合には腰部およびそけい部リンパ節への腫瘍細胞の転移が顕著である。このような系を用いて、腫瘍細胞移植翌日に被験薬剤を1回腹腔内に投与して、CDF 1 マウスの生存日数をしらべた。マウス白血病 L 1210 細胞を 10^6 個移植し、移植2日目に薬剤を投与し、6日目にリンパ節をとり出して腫瘍細胞数を検定した。liposome に封入した ara-C 50 mg/kg の投与で、腰部リンパ節には腫瘍細胞がほとんどみられなくなるのに反し、ara-C そのものでは 50 mg/kg またはそれ以上の投与量によっても、かなりの腫瘍細胞数が残った。liposome に封入することにより、ara-C は投与計

画に依存せずにリンパ節転移をよく抑制する。これは cytidine deaminase による ara-C の速やかな失活から保護されること、全身的に播種された腫瘍細胞に対しより有利な分布をして殺細胞効果を発揮する可能性のあること、腫瘍細胞膜への透過性の増大またはリンパ節転移に対する特異的な到達性などが考えられているが、現在、liposome 封入による薬剤の緩徐な放出や特異的な生体内分布を示すことが、むしろ上述したような抗腫瘍性の増強に関連するところが大きいと考えている。

2) 抗癌剤の脂溶性と転移の抑制

ara-C はすでに述べたように、生体内では速やかに分解され、無効な arabinosyl uracil に転換することから、この欠点を補うための誘導体の開発が考えられてきた。

ara-C の N⁴ 位 (アミノ基) に種々の脂肪酸を結合させた N⁴-acyl-ara-C 誘導体は、そこに結合させた脂肪酸の種類によって脂溶性がかなり異なってくる。かつそのマウス白血病 L 1210 に対する抗腫瘍性にもかなりの差異がみられるが、アミノ基が保護されているため cytidine deaminase の作用を直接受けない。それ故、ara-C の示すような投与計画依存性が比較的少なく、単独、連続、間歇いずれの投与方法によっても優れた抗腫瘍性を示している。

このような N⁴-acyl 誘導体をいくつか取りあげて、マウス白血病 P 388 細胞のリンパ節転移系に対する抑制効果を比較してみると、最も脂溶性の大きい、N⁴-palmitoyl-ara-C の効果が大きく、おおそそれに比例してリンパ節転移抑制効果が発揮されることがわかった。

in vitro で培養した KB 細胞に対する各種の acyl 誘導体の殺細胞効果を比べてみると、脂肪酸の長さの短い (C4-C8) 誘導体では作用は弱いが、やや長い (C14-C16) 誘導体は殺細胞効果としても最も強いことがわかった。これより炭素数が多い誘導体では、かえってその効果が減弱した。

各種脂肪酸の長さの異なる ara-C 誘導体のうち ³H で標識した、N⁴-butyryl (側鎖の炭素数 4)-、N⁴-lauroyl (炭素数 12)-、N⁴-palmitoyl (炭素数 16)-、N⁴-stearoyl (炭素数 18)-、および N⁴-behenoyl (炭素数 22)-ara-C の KB 細胞へのとりこみを調べてみると、高い順に、palmitoyl-, stearoyl-, behenoyl-, lauroyl- および butyryl 体の順になり、放射活性の細胞へのとりこみは脂溶性の高い palmitoyl 体で最高となり、次いで stearoyl 体であった。この場合 butyryl 体はほとんどとりこめない。一方、細胞内 DNA の結合も、ほぼとりこみの高い化合物ほど高い結果が得られた。

青島ら (AOSHIMA, M., TSUKAGOSHI, S., SAKURAI, Y. et al.: Cancer Res., 37, 2481~2486, 1977) は、次のよう

な事実を見いだしている。すなわち上述した結果とやや異なるのは、1) *in vivo* の実験からは、マウス白血病 L 1210 に対し最も効果的なのは N^4 -stearoyl-ara-C であり、一方 *in vitro* 試験では N^4 -myristoyl (炭素数 14) および N^4 -palmitoyl-ara-C が最も殺細胞効果が強かったこと、2) C18-C22 のような炭素数の多い高級脂肪酸の N^4 -acyl 誘導体では、それらの抗腫瘍活性はやや高い程度であったが、KB 細胞に対して *in vitro* では殺細胞効果はやや弱かった、などである。

すでにのべたように、 N^4 -palmitoyl-ara-C は細胞内へのとりこみも高いが、これは動物細胞に多く存在する palmitic acid の誘導体ともいえる化合物であり、したがって細胞膜親和性も高いと考えられる。それはまた、細胞内とりこみも高くなり、殺細胞効果として現われるのであろう。

このような特徴を有する N^4 -acyl-ara-C 体は前にも述べたように脂溶性の高いものがリンパ節転移に対しても優れた効果を示した。しかし、延命効果の大きい化合物がリンパ節転移抑制の効果も大きく、今後は抗腫瘍効果がほぼ等しく脂溶性の異なる化合物があれば、それらについてリンパ節転移抑制の程度を比較する必要がある。

3) おわりに

N^4 位に脂肪酸を結合させた化合物のうち、脂溶性の高い N^4 -palmitoyl-ara-C や N^4 -stearoyl-ara-C の抗腫瘍性は他の誘導体に比較してリンパ節抑制効果も大きい。このような ara-C の誘導体は別の演者の藤田博士も述べているように、リンパ節内での ara-C の活性化が起こり、リンパ節転移の抑制が特にみられるように考えられる。

今後、このような事実を確認するために、さらに他の脂溶性の異なる抗癌性物質についても、上述と同様な考え方に立脚し、脂溶性とリンパ節転移の抑制との相関がみられるか否かを検討する必要がある。

liposome のような製剤により、リンパ節への親和性を増加させることも考えられるが、剤型転換によりリンパ節転移の抑制効果を向上させるには、その臨床応用への可能性を十分にあらかじめ検討する必要がある。

本題におけるこの報告においては、抗癌剤の脂溶性がリンパ節転移に影響を与える可能性を示唆したものと考えるが、今後も種々の化合物について、このような考え方の可否を検討していきたい。

基礎-2：各種制癌剤の体内動態とその薬理学的意義

藤 田 浩

鶴見大学歯学部細菌

制癌剤が制癌作用を発揮するためには、薬剤が腫瘍内の作用部位に一定濃度、一定時間分布することが必要である。作用部位の濃度と時間は、薬剤の吸収、組織細胞への取り込み、貯蔵、代謝、排泄との間のバランスに依存している。

静注、動注された薬剤は容易に、皮下注、筋注された薬剤は比較的容易に組織に到達する。しかし、脳や胎児へは強固な脂質膜からなる関門がある。経口、経直腸的に投与された薬剤は消化管の脂質膜を通らねばならない。

肝は薬剤の活性化、不活性化に特に重要な臓器である。排泄は主に尿と胆汁から行なわれるが、尿細管や小腸粘膜からの再吸収が重要な因子となる。

薬剤が中枢神経、消化管、尿管、胎盤を移動したり、組織液から組織細胞内へ移動するにはリポイド膜を通過しなければならない。

この通過方法は単純拡散、能動輸送、細孔よりの透過、細胞作用により行なわれる。

個々の薬剤は一定の生体内動態を示す。制癌剤の効果を上昇し、副作用を軽減するにはこの性質をよく認識し、それに適合した投与法を設定しなければならない。

A. 抗癌抗生物質

1) Mitomycin C (MMC) とその誘導体：MMC の静注後の血中濃度は投与量の大きいほどより長く、その半減期は 30 mg 投与では 17 分に対し、2 mg 投与の患者では 6 分である。本剤は濃度依存性であり、この血中動態からも大量間歇投与の有利性を示している。

MMC は肝、脾、腎などで不活性化解毒されるが、グルタチオンやビタミン B₆ はこの不活性化を促進し、白血球減少などの副作用防止効果を示す。

新 MMC 誘導体の M-83 は MMC の 7 N に、*p*-hydroxyphenyl の付着したもので、各種マウス腫瘍系に MMC より高い治療係数を示し、毒性、特に骨髓抑制が少ないといわれている。

M-83 マウスの血中濃度半減期は MMC より短く、AUC は MMC の 1/2.5 であり、急性毒性値とよく一致する。また、M-83 は皮膚、肺への高濃度分布、胆汁への排泄が目玉された。

2) Bleomycin (BLM) とその誘導体：BLM は陰茎、皮膚、口腔粘膜、肺などに高濃度分布し、これらの組織

から発生した癌に効果を示す。

BLM の主排泄系路は胆汁排泄であり、80% の回収率を示す。このため、腎機能、クレアチニン-クリアランスの悪い患者は血中濃度が高濃度、長時間持続し、副作用が強くなるので注意を要する。

BLM の癌細胞に対する殺細胞作用は、薬剤の濃度および時間の両方に依存性である。

本剤の体内濃度を長時間維持するため、油性 BLM が考案された。油性 BLM の筋注は通常の BLM 筋注に比べ、最高血中濃度は低い、血中濃度は長時間持続し、AUC は 1.5 倍高値を示した。

新誘導体 Peplcomycin の血中、組織内濃度は BLM より約 1.5 倍高く長時間持続し、本剤の強い抗癌剤を示唆する成績が得られた。

3) 高分子抗癌抗生物質：Neocarzinostatin (NCS) の体内動態は BLM と似ているが、本剤は特に胃、大腸、脾、皮膚などの上皮組織と腺組織に高濃度分布する。酵素抗体法での検索で、NCS は S. 180 の細胞膜に高濃度吸着している像がみられ、本剤が細胞膜から、microtubules 系に障害を与え、抗癌性を発揮するとする説と一致している。

Macromomycin (MCR) は NCS 類似の新しい高分子抗癌抗生物質である。本剤の抗菌性は NCS よりやや強く、抗腫瘍性も直接作用は強い。

しかし、MCR の生体内薬剤回転は極めて速やかであり、血中濃度は投与後 7 分で 1/10、15 分で 1/100 値となり、短時間で消失する。臓器内濃度の分布パターンは NCS と類似するが、持続時間は短い。

この性質は MCR が NCS より 20 倍低毒性であることをよく説明しているが、*in vivo* で制癌効果を挙げるためには投与法の工夫が必要である。

4) Anthracycline 系抗生物質：Adriamycin (ADM) は静注後、組織中に速やかに移行し、組織内に高濃度に長時間保持される。すなわち、ADM は体液コンパートメントが小さく、組織コンパートメントの大きい薬剤である。本剤の抗癌性は強いが、蓄積毒性に注意しなければならない。

最近、心毒性の弱い 4'-epiadriamycin、作用が強く、経口投与可能な 4'-demethoxy-daunomycin が合成され、臨床への発展が期待されている。

Aclacinomycin (ACM) も脾、肺、腎、骨髄、肝などの組織内濃度は高いのであるが、本剤は肝、心、睾丸、腎などで速やかに代謝され、各種のグリコシッド代謝物（活性あり）とアグリコン（不活性）を生じる。そのため、本剤の毒性は ADM より低い、効果を出すためには ADM より大量に、頻回に投与することが必要であ

る。

5) Neothramycin (NTM) : NTM は pyrrolo-1,4-benzodiazepine 系の新抗癌抗生物質で、Anthracycline, Sibiromycin より毒性はるかに低く、胃癌、腎癌、口腔癌などに効果が認められている。

NTM の血中濃度の半減期は 12~15 分であり、組織内濃度は腎、膀胱、肝、消化管、肺、舌、口唇、皮膚などに高く、尿と胆汁から高濃度排泄される。脳、睾丸、骨髄の薬剤濃度は低く、この骨髄の低濃度は本剤が骨髄抑制が少ないという特徴と関連している。

B. 代謝拮抗物質——masked compound を中心として

1) Futraful (FT-207) : FT-207 は 5-FU の潜在活性型薬剤で、N₁ のテトラヒドロフランが外れて、5-FU となり効果を発揮することを私どもが以前発表した。

FT-207 と 5-FU の最も大きな違いは生体内動態である。5-FU は静注後半減期は 21 分で、血中から速やかに減少するのに対し、FT-207 は血中に長時間留まり、徐々に 5-FU を放出する。本剤は one shot に静注しても薬剤回転がおそく、long time persistence を示す。

FT-207 は脂溶性であるため、消化管粘膜を単純拡散で通過し、経口投与、経直腸投与でよく吸収される。本剤は血液-脳関門を容易に移行（投与後 3 時間で血中濃度と髄液中濃度は等しくなる）するので、脳内の腫瘍にも有効である。

FT-207 の 5-FU への活性化は主として肝で行なわれる。肝ミクロソームの薬物代謝酵素 P-450 によりテトラヒドロフランの 5' の C が水酸化され、側鎖が外れる。肝以外の臓器でも自然分解や細胞質の遠沈上清中の酵素により、一部分は活性化される。

FT-207 の活性化は P-450 の誘導剤であるフェノバルビタールにより促進される。これにグルタチオンを添加すると、その作用はさらに著明となる。グルタチオンが lipid peroxidation の抑制（大平ら）、その他機構により P-450 の機能を促進したためと考えられる。

藤井らは FT-207 にウラシルを添加し、同時経口投与 (UFT) すると、5-FU 濃度が上昇し、制癌性が向上することを発表した。

私どもの実験でも、UFT は FT-207 単独に比較して、腫瘍内の 5-FU 濃度は数倍高く、数時間持続するのに対し、血中や他の多くの臓器での 5-FU 濃度は UFT の投与初期は高値を示すが、2 時間以降はさほど高くない。

UFT の作用点は、FT-207 から産生された 5-FU の異化、不活性化をウラシルが抑制し、5-FU が体内に残留、貯溜するためと考えられている。これに対し、私どもの発表したフェノバルビタール、グルタチオンの投与

は、FT-207 から 5-FU への生成を促進するものであって、UFT とは作用点が異なる。

Sarcoma 180 担癌マウスを用いて、肝に影響を及ぼす薬剤を前投与し、FT-207 と UFT の活性化に及ぼす影響を検討した結果、肝薬物代謝酵素刺激剤であるフェノバルビタールとグルタチオンの投与は両剤の代謝を促進し、5-FU 組織内濃度の著明な上昇を来した。これに対し、肝障害剤の四塩化炭素の前処置は両剤の活性化を抑制し、5-FU 組織内濃度の著明な低下を来した。この実験から、FT-207、UFT (FD₁ も含む) などはその活性化が肝機能に depend する薬剤と考えられる。

2) TAC-278: TAC-278 は中間産物 TAC-478 を経て 5-FU に変換される。

ヒトとウサギの血中濃度は TAC-478、5-FU、TAC-278 の順の高さで検出される。本剤は主として自然分解で速やかに 5-FU となるため、経口投与後、5-FU 血中濃度が極めて高い。これは FT-207、UFT、FD₁、HCFU 投与後の 5-FU 血中濃度よりも高い。

TAC-278 は血中 5-FU 濃度は高いが、本剤の尿中回収率が高く、組織内濃度の下降は比較的速やかである。

3) 5'-Deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR): 5'-DFUR は腫瘍組織や 2, 3 の正常組織中に存在する uridine-または thymidine-phosphorylase で活性化され、5-FU を産生するため、腫瘍内の 5-FU 濃度が高い。

Sarcoma 180, Lewis 肺癌, MC 誘発肉腫担癌マウスに本剤経口投与後の 5-FU 濃度は、それぞれの腫瘍組織中に圧倒的に高く、小腸、胃、腎、肺にも中等度の濃度がみられたが、その他は低値であった。

DMBA 誘発舌癌をもつハムスターの各組織の phosphorylase 活性を測定した結果、活性は大腸、舌癌、小腸、肝、脾、肺の順に高く、その他の組織は低値であった。

4) Hexylcarbamoil-5-fluorouracil (HCFU): HCFU 経口投与後の HCFU 血中濃度は投与初期は速やかに下降したが、その後低値ながら長時間持続した。

HCFU から産生された 5-FU は、最高血中濃度は FD₁ や TAC-278 より低い、FT-207 よりやや高く、長時間持続した。

組織内濃度は投与後 1 時間は中間産物の CPEFU、2 時間以降は CPRFU の形が最も多く検出された。これらの形で組織中に長時間留まり、長時間にわたり 5-FU を放出した。

HCFU は ω -酸化、 β -酸化で CPEFU、CPRFU となり、これらが体内成分に吸着して貯溜され、徐々に自然分解により 5-FU に転換されるので、本剤の活性化は肝に影響する薬剤の作用を受けない。フェノバルビタール

とグルタチオンで P-450 を誘導しても、HCFU 投与後の 5-FU 濃度は上昇しないし、四塩化炭素で肝障害を起こしても、5-FU 濃度は下降しないことが判明した。

このような実験から、5-FU 潜在性物質を、活性化が主に肝に依存する FT-207、UFT、FD₁ などの群と、肝に依存しない HCFU、5'-DFUR、TAC-278 などの群に 2 大別することができる。

5) Behenoyl-Ara-C (BH-AC): BH-AC は Ara-C の N⁶ 位に behenoyl 基の付いた誘導体で、deaminase に抵抗性を示し、生体内で酵素により Ara-C に転換され効果を発現する。

BH-AC 静注後の Ara-C の血中濃度は Ara-C 静注後の血中濃度に比べて、最高濃度は低いが長時間持続する。BH-AC の組織内濃度は肝、肺、脾、腎、心、腫瘍に高濃度に長時間認められた。

ヒトおよびマウスの各種組織乳剤を用いて、BH-AC から Ara-C への活性化を検討した結果、肝、脾、腎、腫瘍 (ヒト AML、大腸癌、マウス S.180、P-388、L-1210) の乳剤により活性化が認められたが、他の組織では活性化が認められなかった。

一方、Ara-C の Ara-U への deaminase による不活性化を検討した結果、ヒトでは肝を筆頭として各種組織で強く生じるのに対し、マウスでは腎、小腸、肝で弱く生じるのみであり、大きい種差を示すことが判明した。

BH-AC の生体内動態は BH-AC 自体の分布動態、BH-AC から Ara-C への活性化、Ara-C の Ara-CTP への同化、Ara-C の Ara-U への不活性化の 4 項目について検討されなければならない。これらが動物種や腫瘍の種類により、また個体間においても大きな差異を示すことに注意しなければならない。

基礎-3: 選択的癌化学療法之二、三の工夫

馬場 恒男

九州大学医学部癌研究施設

癌化学療法剤 (制癌剤) を、感染性疾患の特効薬を求めると同一の考え方で求めようとするのはかなり無理がある。その最大の理由は、他疾患の場合と異なり、癌では癌細胞と、正常体細胞の幼若細胞との間に、生化学的、生物学的、免疫学的などの決定的差異が明らかでなく、仮にあったとしても僅少な差異のみであるからである。しかし今日まで、先人の努力は、癌に対して制癌性のありそうな可能性のある薬剤を数多く世に出してきた。

しかしその多くは、制癌性に優るものは、同時に副作用

用の強い薬剤という通則に入ってしまった。そこで著者は、これらの薬剤の使い方、薬剤の修飾の工夫などによって、より癌選択性を高めることが必須であると考えてここ 10 年間にその研究に力点を置いてきた。その中の 2, 3 について紹介する。

A] 癌細胞の高解糖能と低 pH 性に共役させた Hyperthermic Chemotherapy

実験的に、癌細胞は *in vitro* で静置保温 (37°), 無緩衝液中という条件を与えると 5% グルコース中で 60 分間で死滅する (すなわち移植性を失う)。これは癌細胞の高解糖の結果、局所にたまった乳酸酸性のために癌細胞が自殺するためである。癌が高解糖能を持っていることは Warburg 以来知られている。

したがって、もしも制癌剤の中で、pH 酸性条件で薬効が著しく活性化され、pH 中性で無害というものがあれば、上述の現象と共役させることによって、かなり癌細胞選択性の高い制癌剤ということになり得る。われわれは、酸性条件で薬効の上昇する薬剤をスクリーニングしてみた。市販のものでは Carboquone がこの条件に一応はかなった。

この Carboquone を使って、上述の *in vitro* の実験原理を各種の *in vivo* の制癌実験に移行した。今までに得られた結論は、

- 1) 局所血行一時停止、保温化学療法
- 2) 全身低体温下、局所保温・温度差化学療法。
- 3) 上の 1), 2), にグルコース投与を併用する方法などは従来の癌化学療法の成績に比べて著しく抗癌効果が上昇した。
- 4) 実験的ラット肺転移癌は上の 2) を応用し、ラット開胸術と共役させることにより、治癒させるまでに成功した。

文献参照: Cancer Res., 36: 2146 (1976), GANN Monograph., 20: 227 (1977), Gann, 68: 165 (1977), Jap. J. Pharmacol., 31: 243 (1981)

B] 癌細胞の特定の高い酵素活性を利用しようと意図した薬物の化学的修飾

一般に癌細胞は lysosomal enzyme (例えば β -glucuronidase) 活性が高いことが知られている。この酵素活性の至適 pH は酸性側にある。また、生体の解毒機構の一つとしてグルクロン酸結合があることは周知の事実である。

この 3 つの点から次のような仮説が考えられた。すなわち「有効で毒性の強い制癌剤に対してあらかじめグルクロン酸を結合させる。グルコースなどを上手に使う癌細胞部分を選択的に酸性化させる (β -glucuronidase 酵素活性を高める)。もし癌の酵素がその結合を切って

くれば癌細胞に選択的に有毒となるが、一般的には無害な薬となる」

いくつかの制癌剤についてグルクロン酸結合物を合成して、上の仮説の真否を試験した。その中で 5-FU の 0-glucuronide (*N*-glucuronide は無効) は興味ある所見を示した。すなわち、1) 全身毒性は 5-FU の 1/10 以下になった。2) 抗癌性はグルコースの併用で著しく上昇した。3) 母薬剤の 5-FU、または FT-207 に比べて抗癌性は優れていた。特に長期運用時に良い成績を示した。このことは仮説が一応証明されたことを示し、将来の薬剤開発の方向に一つの示唆を与えたものと思う。

参考文献: Gann, 69: 283 (1978), Gann, 72: 220, (1981)

C] 抗癌剤——拮抗剤の特殊な組み合わせを利用した Double Channel Infusion Chemotherapy

[a] 肝癌(転移癌)治療実験

一般に肝癌(転移癌も含めて)の血管支配は、肝臓の血管支配とはかなり異なるといわれている。すなわち、肝癌ではその大部分の血液供給は肝動脈由来であり、門脈血依存は僅少である。これに反して、正常肝はその 4/5 は門脈血、残り 1/5 が肝動脈血によるといわれている。(われわれのラット肝——転移癌系でも同様な関係があった)。抗癌剤の中には優れた拮抗剤(中和剤)の明らかなものがある。

歴史的には Nitrogen Mustard に対する-SH 剤、比較的最近では MTX に対する citrovorum factor, 等々。今までは、しかし、これら中和剤の使い方がなかなかうまく行かなかった。副作用を消去するようにすると抗癌性も落ちてしまうからである。今回、われわれは、「Double Channel Infusion 法」という新しい工夫を考えた。すなわち、上述のような脈管支配関係を巧みに応用するとして、「肝動脈から抗癌剤を、全身に拮抗剤を」同時、または時間的ずれを組み合わせで注入する方法である。

まず、この研究のためには、純系動物であるラットを用いて、肝動脈カテーテル法という極めて微細な手術法を確立させねばならなかった。何故ならば、今日、syngeneic な系での癌の実験でなければ、治療実験としての価値が得られないからである。また、多種の癌細胞系を維持供給する立場からもラットという動物が適しているからである。この手術は当初極めて困難であったが、今では 1 匹当たり約 5~7 分で完全に終了させ、しかも 100% 成功可能である。

- 1) 制癌剤として Nitrogen Mustard-*N*-oxide, 中和剤として cysteine を用いた場合。

あらかじめ 1 週間前に腸間膜静脈より 2×10^6 個の

syngeneic な肝癌細胞 (NH-hepatoma No. 1) を移植して肝に微小転移巣を作らせた WKA rat に対して上記 Double Channel Infusion を行なうと、以下の如き成績であった。

a) 肝動脈内に $\text{HN}_2\text{-O}$ 20 mg/kg、全身に cysteine 500mg/kg を併用投与した群は、肝動脈内単独注入群の2倍量の $\text{HN}_2\text{-O}$ の投与が可能であり、Rat の肝転移は6/25 が治癒した。毒性死は0/25。

b) 一方、 $\text{HN}_2\text{-O}$ 20 mg/kg を門脈内に投与し、cysteine 50 mg/kg 全身投与したものは抗癌性はほとんど見られなかった (0/8 治癒)。

c) 全身的に $\text{HN}_2\text{-O}$ 20 mg/kg 単独投与群も抗癌性は弱かった。副作用のため死亡例が20% を占め、治癒は2/20 であった。

d) 肝動脈内、 $\text{HN}_2\text{-O}$ 単独注入は20mg/kg で全例毒性死、10mg/kg で10/26 毒性死、治癒例は0/16。

e) 未処置対象群はもちろん、100% 肝転移癌の末期で死亡した。

以上の成績は、中和剤と抗癌剤をわれわれの Double Channel Infusion 法によって投与することの優秀性を物語っている。

2) *cis*-Platinum(II) に対する Sod. thiosulfate の中和性を用いた場合。

最近われわれは *cis*-PDD に対する中和剤をスクリーニングしているうちに Sod. thiosulfate を探し当てた。Sod. thiosulfate (ハイポ) は古くから解毒剤として知られているが、このもの自体には全く毒性がなく使用できる利点がある (臨床検査で腎機能検査にも使用され、細胞内にはほとんど透過しない)。

この中和能はマウス i. p. 注射法で検査すると、*cis*-PDD 単独注射時の LD_{50} = 15 mg/kg に対して、Sod. thiosulfate 2,500 mg/kg の併用によって、マウスは200 mg/kg の *cis*-PDD に対しても100% 生存できた。すなわち、ほぼ15倍以上の制癌剤量を投与できる計算となった。従来の制癌剤で、このように優れた中和剤の存在の知られている薬物はない。

そこで、われわれは肝癌 (転移癌) の Rat を用いて Double Channel Infusion Chemotherapy を行なった。今回の実験は上記1) よりもさらにきびしい条件での治療を目標とした。すなわち肝癌細胞 2×10^6 腸間膜静脈内移植より13日間放置して、治療時に肉眼的可視の大きさの転移癌を肝に数10個作らせ、手術時にその所見を写真および模式記録して (ネズミのカルテを作成し) 治療実験した。結果は、まだ予備実験の段階であるが、きわめて希望である。治癒した Rat は、われわれの Double Channel Infusion 法施行群にのみみられたが、

肉眼的に数10個存在した転移巣のことごとくが消失し、かつて存在した腫瘍部に一致して肝表面より陥凹 (Delle) していた症例が複数例得られた。この部は組織学的に肉芽と線維症に置きかわっていた (治療後3週目に屠殺)。群は術後3週目までに100% 死亡、末期肝転移癌所見を呈した。

[b] Double Channel Infusion Chemotherapy の癌性腹膜炎治療への応用。

cis-PDD と Sod. thiosulfate の組み合わせの優秀さから、この組み合わせを癌性腹膜炎に応用してみた。腹膜炎モデルは前記 NH hepatoma No. 1 細胞 1×10^7 個、i. p. 移植6日間放置して作った。この時期には、組織学的に、腹膜表面および一部内部に約6~7層の癌細胞巣が無数に証明される。ハイポ併用群 (A) は *cis*-PDD 24 mg/kg i. p. Sod. thiosulfate 2,500 mg/kg s. c. とした。*cis*-PDD 単独群 (B) は、6 mg/kg. i. p. 単独、(C) は対象群とした。(C) は癌細胞移植後24日で全例死亡。(B) は (C) よりも平均3~4日延命したのみで全例癌性死したが、(A) の併用群では50% の Rat が60日まで生存、屠殺剖検しても癌巣は何処にも見当たらなかった。副作用の発現はA群、B群、ほとんど同程度であった。本実験もまた現在続行中であり、種々の条件についていずれ明らかになるであろう。

[まとめ] 以上の諸研究は、将来の癌化学療法のため求めべき方向の一つを示唆するものと考えらる。

参考文献: Gann, 71: 157 (1980), Fukuoka Acta Medica, 72: 290 (1981)

臨床-1: 制癌効果増強のための温熱化学療法 の基礎とその臨床応用

前田 迪郎・古賀 成昌

鳥取大学第1外科

癌に対する化学療法は新しい薬剤の開発や投与方法、投与経路の改善、さらには栄養管理の進歩による適応の拡大とあいまって、その治療成績は向上しつつあるとはいえ、再発癌や切除不能癌に対する成績は決して満足できるものではない。

われわれは、これら末期癌症例に対する治療として、癌細胞の温熱感受性を応用した hyperthermotherapy をとりあげ、これと制癌化学療法との併用による hyperthermochemotherapy について基礎的・臨床的検討を行ってきた。今回は本法の意義と併用制癌剤の体内分布に関する基礎的・臨床的検討結果を報告する。

I. 基礎的検討

1) 腫瘍細胞の温熱感受性

a) マウス Ehrlich 腹水癌細胞 (E 細胞) の viability に及ぼす温熱の影響: E 細胞を各種 Mitomycin-C (MMC) 濃度 (0~10.0 $\mu\text{g/ml}$) の培養液中 (RPMI-1640, pH7.2) で加温し, E 細胞の viability を経時的に trypan blue dye exclusion test にて検討した。その結果, 37°C, 39°C では培養時間, MMC 濃度に関係なく viability に対する影響はみられなかった。42°C では3時間以降に急激な viability の低下がみられ, MMC の添加によりそれらは増強された。44°C では, 培養時間, MMC 濃度のいかに問わず viability の急低下がみられた。

b) ラット AH 100 B 細胞に対する温熱の cytotoxicity: ^{51}Cr をラベルしたラット AH 100 B 細胞の温熱による細胞障害性を, 培養上清中の ^{51}Cr -release にて検討した。その結果は上記 E 細胞の結果とはほぼ同様であった。

2) 局所加温による抗腫瘍効果

a) E 細胞移植マウスへの効果: E 細胞を下肢皮下に移植したマウスに各種の温度で water bath による局所加温を行なった。その結果, 42°C, 60 分間の加温により, 腫瘍増殖抑制効果がみられ, この効果は MMC, FT-207 の併用により, さらに増強された。

b) VX₂ 移植家兎への効果: VX₂ 癌細胞を大腿筋内に移植した家兎に, 42°C, 60 分の局所加温を行なったところ, 腫瘍増殖抑制効果がみられ, 制癌剤との併用により, その効果は増強された。

c) AH 100 B 細胞腹腔内移植ラットに対する continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP): AH 100 B 細胞を腹腔内に移植したラットに対し, 各種温度の CHPP を 60 分施行してラットの生存期間を観察した。37°C 灌流では延命効果はみられず, 41.5°C, 42.5°C 灌流では軽度の延命ラットがみられた。この際, 42.5°C 灌流ラットでは半数以上のラットが死亡し, 高温灌流の生体への影響が大であることが示された。一方, 41.5°C 灌流後に MMC (1 mg/kg) 腹腔内投与ラットには著明な延命効果がみられ, 27 匹中 8 匹の 60 日生存ラットが得られた。

3) 局所加温における血行状態

VX₂ 癌細胞を両大腿筋内に移植した家兎に対し, 片側のみ 42°C, 60 分の局所加温を行ない, 加温直後に大動脈内に造影剤を注入して, 加温の有無による腫瘍部血行動態の差異を検討した。その結果, 加温側血管は反側に比べて拡張所見がみられた。

4) *in vitro* 加温制癌剤の抗癌活性の推移

各種の制癌剤を *in vitro* にて種々の温度に加温し, それぞれの抗癌活性の推移を検討した。MMC, ADR,

BLM, 5-FU については加温による抗癌活性の推移に変動はみられなかった。NCS, ACNU では加温 1 時間以降に急激な抗癌活性の低下がみられた。しかし, これらの低下において, 37°C と 42°C の間に低下率の大きな差はみられなかった。

5) 局所加温における制癌剤の体内分布

E 細胞を両側大腿筋内に移植したマウスの腹腔内に制癌剤を投与直後, 片側のみ腫瘍を 42°C に加温した。加温開始後 5, 15, 30, 60 分後に, 腫瘍中心部, 腫瘍辺縁部, 筋肉をそれぞれ加温側と非加温側に分けて採取した。それぞれの組織の制癌剤濃度を加温の有無で比較し, さらに血清濃度と対比した。その結果, ADR, 5-FU とともに血清レベルでの急上昇, 急低下に比べ, 各組織では長時間の制癌剤残留性が示されたが, 加温の有無あるいは腫瘍の部位による濃度差はみられず, 加温による制癌剤の腫瘍到達性向上はみられなかった。

6) CHPP における MMC の体内分布

腹腔内投与あるいは静脈内投与された MMC の腹腔内への停滞, 移行について, AH 100 B 細胞腹腔内移植ラットを用いて検討した。腹膜播種の程度による MMC の分布の差異をみるため, AH 100 B 細胞移植前, 移植 1 週後, 移植 2 週後のラットをそれぞれ用いた。その結果, 腹腔内に投与された MMC の腹腔内残留性は, 播種の進行とともに低値を示した。一方, 同量の MMC を静脈内に投与され MMC の腹腔内移行は移植前ラットで最も高値であった。しかし, 静脈内投与 MMC の腹腔内への移行そのものは, いずれのラットでも極めて低値であり, 腹膜播種に対する制癌剤投与経路としては, 腹腔内投与が妥当と考えられた。

II. 臨床症例の検討

1) 局所加温療法

a) 方法と対象: 切除不能の再発, 転移癌巣に対し, 赤色フィルター着装白熱灯 (100 V, 6 A, 600 W, ACOMA 社) による外部加温が, 癌巣の部位が体表面に近い症例になされた。表体面下 2.0 cm の腫瘍が 42.0°C となるように連日加温が行なわれ (60 分/1 回, 1~2 回/日), 温度上昇後に MMC の間歇 one shot 投与がなされた。

b) 臨床成績: 現在までの施行例 10 例中 4 例に1時的な腫瘍縮小効果がみられ, 1 年以上の長期生存例が 2 例みられた。腫瘍縮小後に切除術が可能と判断されて, 腫瘍が別出された 1 例の病理組織学的所見では, 体表面健康皮膚には変化はみられなかったのに対し, 癌巣では腺管構造の消失と癌細胞の一塊集合, 癌細胞胞体の境界不明瞭化, 胞体崩壊, 核濃縮などとともに癌巣周囲組織の線維化, 炎症細胞浸潤などが強くみられた。

2) 腹膜播種症例に対する CHPP

a) 対象と方法: 胃癌の腹膜播種 11 例 (P_2 が 3 例, P_3 が 8 例) に対して, MMC 添加 (4 mg/500 ml) 生食水の加温持続灌流がなされた。灌流条件は注入温 $44^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$, 時間 40~60 分, water bath 温 $48^{\circ}\text{C} \sim 56^{\circ}\text{C}$, 排水温 $39^{\circ}\text{C} \sim 41^{\circ}\text{C}$ であり灌流速度は 100 ml/分となるようポンプで調節された。注入はダグラス窩ドレーンから行ない, 2 本の両側横隔膜下ドレーンから排液された。手術室にて閉腹直後 1 回目がなされ, 術後は 2~3 日後から連日, あるいは 2~3 日ごとにくりかえして行なわれた。

b) 臨床成績: P_2 の 3 例中 1 例が 1 年 6 か月の現在, 生存中であり, P_3 の 8 例中 3 例が 8 か月の生存を示して, 本法の延命効果がうかがわれた。直接効果としては, 腫瘍縮小が 2 例, 腸管通過改善例 1 例のほか, 腹水の減少, 腹水中の癌細胞数の減少例や癌細胞の変性所見を呈する症例などがみられた。

c) CHPP における MMC の体内分布: CHPP において, 腹腔内に総量 32~48 mg の MMC が投与されるが, その血中移行を経時的にみると, $0.01 \sim 0.09 \mu\text{g/ml}$ と極めて低値であった。ちなみに, MMC 10 mg を静脈内に投与した場合の MMC の腹腔内への移行は $0.024 \sim 0.31 \mu\text{g/ml}$ であった。また, 腹腔内灌流液の MMC 濃度について検討すると, 灌流開始液は $8 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し, 回収灌流液のそれは $2.05 \sim 4.1 \mu\text{g/ml}$ であり, これは MMC 10 mg を静脈内投与された場合の腹腔内移行値 $0.01 \sim 0.10 \mu\text{g/ml}$ に比べ, はるかに高値であった。回収灌流液の MMC の回収率は平均 33.7% であった。なお腹膜播種の程度による MMC の血中への移行, あるいは腹腔内への残留値については差はみられなかった。

3) 体外循環を応用した血液加温による全身温熱療法

a) 対象と方法: 対象は上記の局所加温療法では対処しえない広範転移例や複数臓器転移例である。その方法は PARKS らの原法に準じたものである。すなわち, 大腿動脈間に 10~15cm の人工血管による shunt を形成し, この shunt を体外循環回路に接続した。動脈血を heat exchanger にて加温し, ポンプを用いて加温血液を静脈内へ還流させた。われわれはこのポンプとして, 従来の心臓外科用人工心肺装置を本法用に改良した体外循環装置を用いている²⁾。これらの操作により, 直腸温を $41.5 \sim 42.0^{\circ}\text{C}$ に 3~5 時間維持し, この間に MMC の one shot 投与と 5-FU あるいは EDX の持続投与を行なった。以上の加温療法を 7 日から 10 日ごとにくり返し, 計 4 回の施行を目標とした。

b) 臨床成績: 現在まで胃癌 5 例, 大腸癌 2 例, 骨肉腫 1 例の計 8 例に 20 回の本法を施行した。そのうち, 胃癌肝転移例の 2 例, 大腸癌肺転移例の 1 例の計 3 例に

腫瘍縮小効果が得られた。一方, 血小板減少, 両下肢筋力低下による失足などの副作用が高率にみられたほか, 循環器, 肺などの合併症もみられ, 本法の慎重な施行の必要性が痛感された。

III. まとめ

温熱療法を臨床症例に導入するにあたり, われわれは一貫して制癌化学療法との併用を行なってきた。両者の限界を超えた相乗, 相加作用を期待するとともに, 温熱が癌細胞の増殖や転移促進という可能性に対する危惧に対処する意味もあった。制癌効果増強に対しては, 加温方法の改善の必要性はいままでもないが, より有効な併用制癌剤の選択と投与方法の開発にも努力したい。

ここに報告した臨床成績の対象症例は, いずれも再発確認後にすでに種々の化学療法がなされ, それらが無効であった末期癌症例である。したがって, もっと早期に, さらに全身状態が良好の時に, 本法を施行しえるなら, さらに良好な結果を期待しようとする。

文 献

- 1) PARKS, L. C. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 78: 883~892, 1979
- 2) 前田通郎ほか: 外科治療, 44: 477, 1980

臨床-2: 制癌剤の剤形変更による薬剤の体内動態とその臨床効果

高橋俊雄・山口俊春・藤原 光

秋田大学第一外科

加 藤 哲 郎

秋田大学泌尿器科

薬剤の剤形を工夫することによって, 薬剤の生体内分布や滞留時間を変えることが可能である。癌化学療法における剤形変更の目的は, 癌病巣にできるだけ選択的に薬剤を分布させ, 全身的副作用を軽減して既存の制癌剤の効果を最大限に発揮させることにある。これは癌選択毒性のある制癌剤のない現在, 実地臨床上, より実現性の高い方法である。

制癌剤の剤形変更として, 現在行なわれている方法として, 徐放性固形制癌剤 (オイルブレオなど), 制癌剤リポゾーム, 制癌剤エマルジョン, 坐薬, マイクロカプセルなどがあるが, 今回はわれわれが従来から行なっている制癌剤エマルジョン, 直腸癌に対する 5-FU 坐薬, 制癌剤マイクロカプセルおよびマイトマイシン結合制癌剤について, その生体内動態と臨床効果の面から述べてみたい。

I. 制癌剤エマルジョン

油脂, リピッドの多くはリンパ系から吸収されることに着目し, 1972 年, われわれはリンパ節に高濃度を制癌剤を到達させるため, 制癌剤をエマルジョンとして投与する方法を開発した。制癌剤をエマルジョンとする方法としては, 油中水滴型 (w/o), 水中油滴型 (o/w), 水中油中水滴型 (w/o/w) の 3 型があり, これらを用いる制癌剤, 界面活性剤, 油脂の種類などによって安定性やリンパ移行性が異なり, また投与方法によっても体内動態が異なってくるので, それぞれ最も適した剤形の選択が必要となる。

マイトマイシン, プレオマイシンの場合にはゴマ油を界面活性剤 Tween 80, Span 80 を用いてエマルジョン化した w/o または w/o/w 型エマルジョンが最もリンパ移行性が高かった。すなわち, 家兎の胃漿膜下にこれら各型のエマルジョンを注入して, 胸管リンパ液中の薬剤濃度を測定したところ, 静注では極めて低濃度の薬剤が胸管内に検出されたにすぎないのに, w/o, w/o/w では 1 桁高いオーダーの薬剤が検出された。

このマイトマイシンまたはプレオマイシンエマルジョンを, 臨床的に胃癌, 皮膚癌, 乳癌, 陰茎癌など局所あるいはリンパ節内に, リンパ節転移の治療または予防のために投与した。その結果, 手術と併用して 5 年以上生存例もあり, ある程度の効果が得られている。この剤形では極めて高濃度の制癌剤を局所ならびに所属リンパ節に到達させ得るが, 最大の欠点は薬剤の安定性が得られないことである。

安定性のあるエマルジョンを得るため, われわれは最近脂溶性制癌剤 Methyl-CCNU を用いてエマルジョンを作製した。このエマルジョンは, まず脂溶性制癌剤である Methyl-CCNU を油に溶解し, これに Tween 80 を加えて超音波処理して水中油滴型 (o/w) エマルジョンとするものである。この剤形では従来の水溶性制癌剤が油に包まれた形で存在するのと異なり, 制癌剤は油に溶けた形で存在するので安定性は極めて高い。in vivo で 6 カ月放置しても安定性が得られている。

次に, この Methyl-CCNU の抗癌活性を L 1210 を BDF₁ マウス腹腔内移植した動物を用いて検討した。癌移植後, Day 1, Day 2, Day 3 のおのおの時点で, Methyl-CCNU 5 mg, 10 mg, 20 mg を含有する (A) o/w エマルジョン, (B) オイル, (C) Tween 80 サспенションの腹腔内投与を行ない, (D) 非投与群と比較した。実験は各群 10 匹, 計 280 匹のマウスを用いた。Day 1, Day 2, Day 3 を通じて Methyl-CCNU エマルジョンの成績がよく, ついでオイル群であった。これらの成績から Methyl-CCNU は, オイルに溶解, あるいはこれをエマルジョン化してもその生物活性は失われず,

むしろ増強されることが明らかとなった。

そこでこれを胃癌に応用するために胃癌モデルを用いてその効果を検討した。ヒト胃癌に類似した実験胃癌を短期間に得ることは, 現時点では困難である。われわれは本剤をリンパ節転移の治療に応用するという観点から, できるだけ転移, 増殖の様式がヒト胃癌に類似した家兎 Vx₂ 癌の内視鏡下胃壁内注入による胃腫瘍を実験モデルとした。Vx₂ 癌を細切し, Hanks 液で希釈し, 内視鏡的に胃粘膜下に細胞数約 10^5 個を注入すると, 注入後 10 日目で山田 I 型様, 20 日目で Borrmann II 型様, 30~40 日目でリンパ節転移, 肝転移, 腹膜播種性転移を形成し, あたかもヒト胃癌の stage IV と類似の所見を呈する。この胃腫瘍は胃原発腫瘍ではないが, 転移, 進展の状態でヒト胃癌と極めて類似し, 再現性も高く, 胃癌の化学療法モデルとしては適している。

胃壁内腫瘍注入 13 日目に, 内視鏡検査を行ない胃腫瘍を確認の後, (A) Methyl-CCNU エマルジョンを内視鏡下に腫瘍内に注入した群, (B) Methyl-CCNU を経口的に投与した群, および (C) 無処置対照群についてその効果を検討した。(B), (C) 群では治療例はなかったが, (A) 群では 10 匹中 2 匹は胃腫瘍, 転移ともなく治療の状態であった。胃腫瘍があった例で, 長径×短径 cm² を各群について比較してみると, (A) 群 5.7 ± 2.1 , (B) 群 9.1 ± 3.1 , (C) 群 8.5 ± 2.5 で, 胃腫瘍も (A) 群で小さい傾向があった。

次にこの Methyl-CCNU エマルジョンを臨床的に胃癌 13 例 (早期胃癌 6 例, 進行胃癌 7 例) に対し手術前 3~20 日前に注入し, 主腫瘍および転移に対する効果を検討した。エマルジョン注入は Olympus P₂, NM3K 針を用い, 1 回注入量は Methyl-CCNU 10 mg/ml を含有するエマルジョン 2~3 ml (Methyl-CCNU 20~30 mg) を主腫瘍内に注入した。最初は注入部と非注入部を比較するため腫瘍の一部にのみ注入したが, 最近は数箇所注入している。エマルジョン注入部の肉眼的変化を摘出標本でみると, 癌周堤の平低化, 隆起型腫瘍の平坦化など何らかの肉眼的変化を来したものは 13 例中 6 例にみられた。特に早期胃癌 IIa 型 1 例に対しては術前 2 回, 総量 Methyl-CCNU 40 mg の注入を行なったところ, 隆起型腫瘍は平坦化して潰瘍を形成し, 組織学的には潰瘍辺縁にわずかに癌細胞が残存しているのみであった。所属リンパ節には転移はなく, 多数のエマルジョン滴がみられた。しかし, 進行胃癌に注入した 7 例では注入部のみは組織学的に癌細胞の変性が著明にみられたが, 非注入部では癌細胞の変性は認められなかった。したがって主腫瘍に効果を期待する場合はさらに投与量や投与法の工夫が必要と考えられた。所属リンパ節

にはエマルジョンが多数みられ、正常リンパ節ではリンパ洞が開大して、細胞数は減少し Methyl-CCNU エマルジョンはリンパ節に対してかなりの障害作用のあることをうかがわせた。リンパ節転移は4例に認められたが、癌細胞の変性がみられた例が多く、特に1例では広範な癌細胞の壊死がリンパ節全域に及んでいた。しかし、リンパ組織が癌組織で置換された転移高度例ではエマルジョンが到達したあとも癌細胞の変性像もなく、この方法はリンパ流が途絶した転移高度例では効果がないものと考えられる。

われわれは胃癌に対しては 5-FU o/w エマルジョンの経口投与を以前より試みている。5-FU を o/w 型エマルジョンとして投与すると、胃内滞留性が高まり、胃癌組織の 5-FU 濃度が通常の 5-FU 経口投与より長時間高い値を示した。また、リンパ節にも組織内注入ほどではないが、通常の 5-FU 経口投与より高い値の 5-FU が検出され、経口投与でもある程度のエマルジョンとしての特性が発揮されることがわかった。そこでわれわれは進行胃癌を対象として、術前 5-FU エマルジョンの経口投与を1日 500 mg、10 日以上を目標に投与してきた。今回は秋田大学第一外科で進行胃癌 110 例に投与した成績について検討した。5-FU エマルジョンの経口投与によって、胃癌の肉眼的性状が変化するものがみられた。すなわち Borrmann I 型では腫瘍の縮小、Borrmann II, III 型では癌周堤の平低化や潰瘍底の清浄化などである。これらの変化はエマルジョン投与例の 47.2% に認められた。また、摘出標本の組織学的検索では、癌細胞の変性所見がみられ、その効果判定にあたっては大星、下里らの判定基準を簡素化したわれわれの判定基準、すなわち Grade 0 より Grade 3 までに分かち Grade 2, 3 を有効とした。この基準で判定すると投与症例 110 例中 23 例 (20.9%) が有効と判定された。次に3年までの遠隔成績を3年実測生存率でみると、Stage II で投与群1年生存率 100%、2年 87.5%、3年 75%、非投与群1年 97.1%、2年 92.6%、3年 82%、Stage III 投与群の1年生存率 97.8%、2年 61.4%、3年 50%、非投与群では1年 89.7%、2年 64.8%、3年 55.2%、Stage IV では投与群1年生存率 63%、2年 31.8%、3年 10%、非投与群1年 38.8%、2年 17%、3年 6.4% となり現在のところあまり差異はない。しかし、組織学的に有効例と無効例を比較すると、有効例では術後生存率が高く、特に、Stage III では有効例の3生率 75%、非投与群のそれは 36% と明らかな差がみられた。これは薬剤感受性の有無が化学療法の効果を大きく左右していることを示す成績と考えられる。

II. 坐薬

直腸粘膜は薬物に対する吸収能をもち、鎮痛剤、解熱剤はしばしば坐薬として投与されるが、制癌剤もまた坐薬として投与が可能である。われわれは 5-FU のもつ局所作用を直腸癌の治療に応用するため 5-FU 坐薬を作製した。坐薬の基剤として Witepsol E 15, Witepsol E 75 を用いた。

まず、実験的にラット直腸内に 5-FU 坐薬を 50 mg/kg を投与し、経時的に直腸壁、リンパ節内 5-FU 濃度を測定した。直腸壁には最高 400 $\mu\text{g/g}$ という高濃度の 5-FU が検出され、所属リンパ節にも低濃度ながら 5-FU が検出された。次に臨床的に術前に 5-FU 坐薬 500 mg を直腸内に投与し、5-FU 濃度を測定した。癌組織 18.2 $\pm$ 3.2 $\mu\text{g/g}$ 、直腸粘膜 13.8 $\pm$ 1.5 $\mu\text{g/g}$ 、直腸旁リンパ節 2.0 $\pm$ 0.3 $\mu\text{g/g}$ 、下腸間膜静脈 6.4 $\pm$ 1.9 $\mu\text{g/g}$ の 5-FU が検出され、5-FU は投与局所の直腸で最も高い濃度を示すが、リンパ節、門脈系からもある程度吸収されるものと考えられた。

直腸癌 49 例に対し、術前1日 400 mg の 5-FU 坐薬を朝夕2回に分けて少なくとも 10 日以上を目標に直腸内に投与した。切除不能で人工肛門に終る例に対しては副作用のない限り、できるだけ長期間投与した。摘出標本では癌周堤の平低化や、腫瘍の縮小効果がみられることがあったが、直腸癌では解剖学的関係上その効果判定は極めて困難であった。49 例中明らかに腫瘍径が 50% 以上縮小したものは3例にすぎず、30~50% 縮小が4例、他の 42 例は変化なしあるいは判定不能であった。しかし 5-FU 坐薬を長期に使用した1例では、腫瘍が肉眼的に殆んど確認できないほど縮小した著効例があった。

直腸癌の再発形式で最も多いのは局所再発であるので、局所効果の強い 5-FU 坐薬によって術後の局所再発を減少できないかと考えている。

III. マイクロカプセル

加藤ら (1978) は、制癌剤をミクロン単位の微小容器内に封入して、これを癌病巣内あるいはその近傍にまで到達させ、そこで制癌剤を徐々に放出させることを目的としてマイクロカプセル化制癌剤の開発を行なった。種々の制癌剤のマイクロカプセル化が可能であるが、加藤らはマイトマイシンを芯物質とするエチルセルローズ被膜の直径約 200 μm のマイクロカプセル制癌剤を用い、主として泌尿器科領域の悪性腫瘍にこれを選択的に腫瘍動脈内に注入し良好な成績をあげている。このマイクロカプセル制癌剤を腫瘍血管内に注入すると、微小動脈の塞栓による癌組織の梗塞と、それにつづく抗癌剤の持続的放出が起り、腫瘍動脈塞栓効果と局所化学療法効果が同時に発揮されることになる。

われわれもこの MMC マイクロカプセルを肝転移例に

対し、肝動脈内に注入しその効果を検討した。現在まで胃癌肝転移はじめ 10 例の肝転移例に対し選択的に肝動脈内に MMC-マイクロカプセル 20 mg を注入し、小山、斎藤効果判定基準で PR 1 例、NC 4 例、PD 5 例の成績で、今後症例を重ねて検討したい。

IV. 制癌剤結合フィブリノーゲン

癌巣および転移巣では凝固活性が高く、フィブリンが沈着しやすいことが知られている。われわれはこの点に着目し、フィブリノーゲンを carrier として制癌剤を癌病巣に到達させるためフィブリノーゲン結合制癌剤を用いた化学療法の基礎的研究を行なっている。

フィブリノーゲンと MMC との結合は、グルタールアルデヒド法により、フィブリノーゲン 1 分子に 3~5 分子の MMC を結合させることができた。このフィブリノーゲンとしての活性、抗癌活性を *in vitro* で検討したが、両者とも保持されていることが確認された。この結合物の腫瘍および転移巣に対する *in vivo* での効果をさらに検討中である。

以上、われわれの行なっている制癌剤の剤形変更による生体内動態とその効果について述べたが、臨床応用にあたってはなお検討すべき問題も多く、さらに研究を進めていきたいと考えている。

臨床-3: 進行消化器癌に対する抗癌剤の動脈内投与の意義

中野陽典・田口鉄男・藤田昌英
薄金真雄・大嶋一徳・太田 潤
早田 敏・上田進久

大阪大学微研外科

抗癌剤が効果を発揮するためには、腫瘍内の作用部位に一定濃度、一定時間分布することが必要である。この目的を果たすためには組織吸着性が強く、標的腫瘍に感受性を有する薬剤を腫瘍支配動脈に有効濃度注入する法も一つの有力な手段であると考えられる。この際、全身への薬剤の分布を減少せしめることができれば、副作用の軽減につながり一層理想的であると考えられる。

このような考えのもとに進行消化器癌の動注療法を試みてきた。すでに進行消化器癌のうちでも原発性、転移性を問わず肝癌の治療に動注療法の有効なことが多くの臨床医により報告されている。しかしながら多くの進行消化器癌は病巣が 1 箇所に限局することなく広く腹腔内に存在し、選択的動注の対象にもなり難く、他の種々の治療にも抵抗してきた。教室では、これらに対する姑息療法の一つとして、大動脈内にカテーテルを挿入して、抗癌剤の亜選択的動注を試み、抗腫瘍効果と延命への寄

与をねらってきた。これらの選択的、亜選択的動注症例を、主としてその薬剤との関係において分析し、進行消化器癌の治療における動注療法の意義を探ってみた。

1. 材料と方法

対象となった進行消化器癌症例は、胃癌 113 症例、大腸癌 37 症例、肝胆道癌 7 症例、肺癌 5 症例の計 162 例で、そのおのおのの疾患に対して、134, 46, 7, 5 コース計 192 コースの動注療法が行なわれた。選択的動注 16 コース、亜選択的動注 176 コースであった。

動注の方法は、各種の抗癌剤を単回、もしくは、連日、数回動脈あるいは腹腔動脈に注入する方法（選択的）、大動脈内に注入する方法（亜選択的）のいずれかである。注入薬剤と注入時間に関しては成績の項で述べる。

2. 成績

動注化学療法の効果: 192 の動注治療コースのうち、固形がん化学療法直接効果判定基準（小山、斎藤）に従って効果の評価できた治療コースは、147 で Partial Response (PR) の症例は 27 症例 (18.4%) であった。疾患別にみると、胃癌切除不能例 18%, 再発例 21.3%, 大腸癌切除不能例 6.3%, 再発例 23.0%, 肝胆道癌 20.0% であった。

これらの効果を、標的病巣別にみると、PR 症例の評価可能症例に対する奏効率は、原発病巣（切除不能、胃、大腸癌）19 例中の 7 例 36.8%, 肝腫瘍 54 例中 12 例 22.2%, 腹部腫瘍 43 例中 5 例 11.6%, ダグラス窩腫瘍 15 例中 2 例 13.3%, その他、16 例中 1 例 6.3% となっている。このうち、肝腫瘍の有効例 12 例中 5 例が選択的動注による効果で、他の有効例はすべて大動脈内亜選択的投与の症例であった。

単回動注: 開腹術のとき、あるいは血管造影時、または単独で抗癌剤を動脈内に単回注入した症例は、35 例（胃癌 28 例、大腸癌 6 例、肺癌 1 例）で 37 コースの注入が行なわれた。選択的に 6 コース、亜選択的に 31 コースの治療が行なわれた。PR の得られた症例は、標的病巣が肝の胃癌再発例 1 例のみで、奏効率は 3.2% にすぎなかった。副作用としては、消化器障害、白血球減少がみられたが軽微で、比較的重篤なものは、無尿をきたした 1 例のみであった。なお、PR は MitomycinC (MMC) 20 mg, 5-Fluorouracil (5-FU)-500 mg の単回動注を行なった 1 症例に得られた。

5-FU の連日動注: 5-FU 250 mg, Urokinase (U.K.) 6,000 単位/人の連日動注（1 日 1~2 時間で注入する方法）例は、13 症例で、平均総投与量は 5-FU 7.56 g で、10 例が評価可能、2 例が PR で奏効率は 20% であった。副作用は白血球減少 1 例、血小板減少 2 例、消化

器症状2例であった。この投与方法は以下に投与計画の基本となっている。

5-FU 連日+ADR, CQ 間欠動注: 5-FU+UK の基本スケジュールに ADR (Adriamycin), CQ (Carbaziquinone) を間欠投与する方法で、10症例に行なわれた。本法における 5-FU の総投与量は、平均 5g で、ADR が 105 mg, CQ が 13 mg 投与された。ADR は 20~40 mg/回, CQ は 3~5 mg/回で 1~3 W に 1 回の割合で投与された。効果評価可能例は 8 例で、PR は 3 例、奏効率 37.5% であった。副作用としては白血球減少が 8 例 (80%), 脱毛が 7 例 (70%) の高率にみられた。

5-FU 連日+MMC 間欠動注: 5-FU+UK の基本スケジュールに、MMC 4~20 mg を間欠的に投与した。5-FU の平均総投与量は 7.79 g, MMC のそれは 26.98 mg であった。対象症例は 42 例のうち評価可能例は、27 例で、7 例の PR が得られた。奏効率は 25.9% であった。副作用の主なもの、白血球減少で 15 例 (35.7%), 血小板減少は 5 例 (11.9%), 消化器障害が 7 例 (16.7%) にみられた。

5-FU 連日+ACNU 間欠動注: 5-FU+UK の基本スケジュールに、ACNU の間欠動注を併用する方法で、ACNU は 30~100 mg/人・回で 1~4 週の間隔で投与された。平均総投与量は、5-FU が 11.44 g, ACNU は 144.5 mg 投与された。対象症例は 40 症例で、効果評価可能症例は 34 例、PR 症例は 8 例、奏効率は 23.5% であった。副作用としては白血球減少と血小板減少が各 25% にみられ、消化器障害も同じく 25% にみられた。動注支配領域下の皮膚炎が 9 例 (22.5%) にみられた。

5-FU 連日+ACNU 間欠+MMC 間欠動注: 5-FU+UK の基本スケジュールに、ACNU (40~100 mg)/人・回, MMC (10~20 mg)/人・回の間欠投与を組み合わせたものである。ACNU と MMC の順序は、主として、ACNU 先、MMC 後となっているが、中には逆の例もあった。

5-FU の総投与量は平均 19.88 g で、ACNU は 203.85 mg, MMC は 28.46 mg であった。対象症例は 13 例で、評価可能症例は 11 例、PR は 3 例、評価可能症例に対する奏効率は 27.3% であった。副作用は白血球減少 46.2%, 血小板減少 38.5% が著明であった。

以上の投与スケジュールの効果と副作用の特徴を、切除不能進行癌では切除不能の日から、再発例では再発確認の日からの平均生存日数を計算して得られた 1 年以上生存率も加えて比較してみた。

5-FU 単独では 1 年以上生存例が 23.1% であった。副作用は軽微であった。ADR, CQ の併用を間欠に投与

した場合、PR 率は、他のスケジュールより良好であったが、1 年以上生存例は 0 であるという結果が得られた。副作用は白血球減少、脱毛が他のスケジュールより際立って多かった。MMC を間欠的に投与したものは、5-FU 単独より効果 (25.9%), 1 年以上生存率 (26.2%) とともに、若干良好で、白血球の減少が目立った。ACNU を間欠的に投与すると、1 年以上生存率が 37.5% と高率で、副作用では血小板減少が、他剤よりも特徴的である。ACNU と MMC を、間欠的に投与する方法では、PR 症例は両者単独より増さないが、1 年以上生存率が、46.2% と良好になっている。副作用は白血球の減少、血小板の減少が、5-FU 連日+MMC 間欠、5-FU 連日+ACNU 間欠のスケジュールよりも高率であった。

その他の動注療法: その他のスケジュールでの動注療法は 34 例に行なわれ、評価可能例 23 例、PR 3 例であった。PR 例の得られたスケジュールの中で、Aclacinomycin (ACM) を含むものが、評価可能 3 例のうち 2 例に PR が得られ注目される。いずれも、先に述べた 5-FU+UK の基本動注に、ACM を隔日に 20 mg, 10 回投与した症例であり、投与間隔が他の薬剤と若干ことなる点が注目された。このほか、5-FU 連日+MMC 間欠+ADR 間欠のスケジュールで PR 例が得られた。

3. 考 按

今回の薬剤を中心とした動注症例の検討で、まず、動注の指標としては、血流の豊富な原発巣や肝病巣に有効例が多く、癌性腹膜炎の一症状としての腹部腫瘍と、ダグラス窩腫瘍は、血流の悪さが想像され、有効率が低かった。

単回動注は、進行癌の治療が腫瘍効果と延命を狙うものであるとすれば、この目的にはそぐわず、他の方法の補助的な手段以外の大きな意味はもたないと考えられる。

従来から、肝転移巣に対する 5-FU の効果は数多く報告されている。教室では、5-FU+UK の連日動注を少数例に行なったが、指標が肝病巣の場合に PR 例が得られており、副作用も軽微であり有用な方法であると考えられた。したがって本法を基本にして、間欠的に他剤を併用していく方法は、効果をさらに上昇せしめるものと考えられる。

5-FU+UK に ADR と CQ を間欠的に動注していく方法は、速効性があり、奏効率が高かったにもかかわらず、延命への寄与がなく、本法の効果を維持する方策と、継続治療を困難ならしめている高度の白血球減少の対策が必要である。

5-FU+UK に MMC 間欠動注を加える方法は、すで

に静注での MF 療法等で、消化器癌に対する評価は高いが、動注でも有効で施行しやすい方法である。

Nitrosourea と 5-FU の併用も、すでに有用性が報告されているが、5-FU+UK 連日に、ACNU を間欠動注する方法も、延命への寄与もあり有用であった。ACNU は白血球の減少の他にも、血小板の減少が高度で注意を必要とした。

MMC と ACNU を間欠投与薬剤として併用していく方法は、有効率、延命率ともに高く、有用であるが副作用も強くなっている。今回のこのスケジュール施行症例では、5-FU の総投与量が相当多量となっており、副作用はこの影響下にあることも考慮しなければならない。

以上、進行消化器癌の治療には、5-FU を基盤にする方法が有効で、それに間欠的に他剤を動注する方法が、一層効果を高めると思われた。その効果は、間欠的に投与される薬剤にある程度依存しており、副作用は全く間欠的に投与された薬剤に依存しているように思われた。

動注された薬剤が、全身に分布することは避けられず、今回の検討からも、副作用を減ずるという点では目的を果たし得なかった。したがって動注の特色を明確にすることも困難であった。臨床的にさらに多くの症例をつみ重ねるとともに、実験的に各薬剤の動注時の生体内動態を明確にすることがさらに重要である。

シンポジウム (III)

司会の言葉

化学療法における Barrier の意義

松本 慶蔵

長崎大熱研内科

小林 裕

神戸中央市民小児科

Barrier なる語は物質の移行を制限する機構の表現として用いられているが、その実態は必ずしも明確ではない。ここでは単に生体膜通過性の制限という観念的な意味で用いたことを初めにお断りしておきたい。

OVERTON が細胞膜はリポイドの性格を持つと考えて以来すでに 80 年になろうとしている。この間、物質の生体膜通過性に関しては著しい研究成績が発表され、物質の関連する性格として、脂溶性、イオン化率、蛋白結合率、分子量、分子構造、また通過の過程として、拡散、濾過以外に、Carrier 輸送、Carrier と関係のない拡散促進、細胞の飲作用などの特殊な輸送系も推定されるに

いたり、概念的にはかなり体系的に整理されてきた。しかし、現実の場においてこれらの諸因子の演ずる役割の比重は、物質ごとに、また生体膜ごとに異なり、さらに抗生物質の場合は炎症によるその修飾も重要であると考えられ、以上の基盤から直接臨床に応用できる部分はまだ乏しく、なお多くの研究の集積が必要である。

一般に抗生物質の投与量は血中濃度を目安として設定されることが多いが、化学療法が効果を発揮するためには、投与した抗生物質が炎症の場において有効濃度に達することが必須条件であり、臓器移行性は上述の諸因子によって左右される筈であるから、ある臓器の炎症に適切な投与量が、他の場合には過少であったり、過剰であったりする可能性がある。今まで特殊な感染症において Barrier による移行制限の認識が不十分であったために治療に失敗したことがある反面、抗生物質は毒性が低いためにふつうは安全率を充分かけた量が投与され、結果として過量投与に陥る傾向があったことも否定できない。しかしきわめて強力な広域抗生物質が登場し、その副現象も無視できないことから、化学療法をより一層効率化することが必要であり、そのためには Barrier の問題は避けて通ることができない。

Barrier を主題としてシンポジウムが行なわれるのは、本学会では恐らく初めてと思われるが、以上が会長がこの斬新なテーマを敢えて取り上げられた所以であろうと考えられる。

今回はプログラムの 6 項目を選んだが、その包含する範囲は広く、しかも問題は難解である。基礎的な面に迫るというよりは、まず移行の実態を明らかにすること、そのための実験手技や評価方法の検討などが必要であり、1 回のシンポジウムで委曲をつくすことは到底不可能であろう。むしろ今回は序曲にすぎず、これを契機として基礎的、臨床的研究が盛んとなり、化養療法における体内動態の意義について一般の関心を喚起できれば、曲がりなりにも会長の御意図にそえるのではないかと考えている。

シンポジストおよび追加発言の各演者の成績をもとにして、他の臓器の成績の追加も頂き、演者間およびフロアからの基礎、臨床両面にわたる活発な御討議を期待している。

1. 中枢神経

春田 恒和

神戸市立中央市民病院小児科

化膿性髄膜炎の治療における有効髄液中濃度の必要性は諸家の認めるところであるが、症例 1 はその例証であ

と思われる。

〔症例 1〕 B 群溶連菌性髄膜炎。CTZ で治療開始し、翌日には菌消失、8 日目には解熱、髄液所見も正常化した。CRP が正常化せず、やや不機嫌であった。起炎菌の MIC 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に対し、CTZ の髄液中濃度は 3 日目約 30 倍、4、5 日目約 20 倍であったが、8、10 日目には測定下限以下となったので、本剤を中止したところ、再発した。

抗菌剤の髄液中移行に関する主な関門は血液髄液関門で、髄膜炎が起これば関門が破綻し、移行しやすくなるが、その他炎症の種類や強さ、血中濃度、投与経路、pH 勾配など種々の因子が関与するといわれている。したがって抗菌剤間の移行の良否を比較するためには、これらの条件を一定にする必要があり、人体での検討は倫理的に極めて困難であるので動物実験を行なった。実験方法としては、白色健常家兎大槽内に *S. aureus* 209 P 株菌液 (10^8 CFU/ml) を 0.5 ml 注入し、24 時間後各種抗生剤を静注、血中、髄液中濃度を測定した。24 時間後には髄液の細胞、蛋白量は増加し、脳病理組織標本でも髄膜炎を確認できたが、この髄膜炎は mild で自然治癒し、菌も回収できない。

PCG, ABPC, CBPC, SBPC, DMPPC, MCIPC 各 100 mg/kg one shot 静注後、30 分、1、2 時間の髄液血清比百分率を比較すると、MCIPC と PCG が他剤より明らかに低かったが、他の 4 剤の優劣は採取時間により順位が変動するため決定困難であった。MCIPC の移行不良は蛋白結合率が 90% 以上と高いためと考えられ、RUEDY の見解と一致した。

同様の方法で、CET, CER, CEZ, CEC を比較すると、CET が極端に低い値を示したほかは明瞭な差が認められなかった。CET が臨床的にも劣っていることは、以下の症例からもうかがわれた。

〔症例 2〕インフルエンザ菌性髄膜炎。他院にて CET, TOB の投与を 2 日間受けても好転せず、菌も塗抹陽性で、本院にて ABPC、続いて CTX を使用し救命できた。

〔症例 3〕大腸菌性髄膜炎。他院で CET, TOB を 10 日間使用にもかかわらず菌消失せず、状態悪化し、6059 S に変更して改善した。

以上のように MCIPC や CET など極端に移行の悪いものを除くと、その他の抗生剤の優劣比較は困難であった。その理由は薬剤ごとに血中、髄液中濃度の推移が異なるので、同時髄液血清比百分率が採取時間によって大きく変動するためと考えられた。そこで抗生剤投与後 2 時間まで 15 分ごと、ついで 2 回 30 分ごとに、連続して 10 回血中、髄液中濃度を測定し、それぞれの曲線下

面積 (AUC) を算出し、その髄液血清比百分率 (AUC 比) による比較を試みた。この方法では 1 回の髄液採取量を 0.1 ml 以下とする必要があり、disc を小さく、より薄層にするなど、測定法に工夫を加えた。

ABPC, PCG, 6059 S, CTX の 4 剤についてこの方法を用いて比較した。なお血中濃度の 15 分値と最高髄液中濃度はいずれも近似ピーク値であるが、両者から髄液血清比百分率を算出し、一応最高濃度比とした。ABPC は最高濃度比 7.2%, AUC 比 16.8% とともに高く、臨床的有用性が確立されていることと一致した。一方 PCG の最高濃度比は 1.4%, AUC 比も 3.7% と最も低く、髄液中移行が悪かったが、本剤は対象菌の MIC が極端に小さく、大量頻回投与が行なわれたため、臨床的有用性が認められてきたと考えられる。6059 S は最高濃度比が 22.1%, AUC 比が 18.7% と ABPC より優れた結果が得られ、抗菌力からみてグラム陰性桿菌性髄膜炎では充分試用に耐えうと考えられた。CTX は最高濃度比 4.4%, AUC 比 11.7% と ABPC より劣るが、PCG よりはるかに優れており、本剤の MIC は PCG なみに低いのでやはり有用と予想された。先に示した症例 2, 3 の CET, TOB での失敗例はいずれも CTX, 6059 S 両剤にて救命し得た。また現在までの諸家の CTX の臨床使用成績をまとめると、単独使用 38 例中有効 31 例、有効率 81.6% で、起炎菌種の中にはリステリアなど適応外の菌種も含まれているので、CTX の有用性はほぼ確実と考えられる。6059 S 小児科領域研究会 (藤井良知会長) での化膿性髄膜炎に対する成績は、12 例中、適応外の B 群溶連菌の 1 例以外の 11 例にすべて有効で、6059 S についても期待通りの結果であった。

ところで髄液中移行に薬剤差を生じる理由として、文献的には、脂溶性、イオン化率、蛋白結合率、分子量、分子構造などの抗菌剤の性格が挙げられている。CP は脂溶性が高く、イオン化率が低く、移行は確かに極めて良好である。 β -lactam 剤は逆に脂溶性が低く、イオン化率が高く、一般には移行不良であるが、 β -lactam 剤の中でも以上に示したように移行に優劣がある。Penicillin 剤の場合、蛋白結合率が一因となることは先程 HCIPC の例で示したが、蛋白結合率と AUC 比の相関をみると、結合率約 90% の CPZ と CEZ の間でも AUC 比は、各々 17.4%, 7.3% と大きく異なり、同様に結合率 40~50% の CEC, CMD, CTX の間でも AUC 比は 19.8%, 13.8%, 9.4% とかなりの差があり、一定の傾向は得られなかった。したがって β -lactam 剤というわく内では、どれか一つが決定因子となることは少なく、種々の因子が重なりあってその総合効果として髄液中移行に差を生じるものと思われた。

以上、髄液中への移行に関して述べたが、連続採取実験の成績から半減期の髄液血清比にも、DMPPC, CMZ, CMD は1前後、CTM, CZXなどは3を超えており、大きな差があった。半減期の比が大きいうことは髄液からの排除が遅いことを示している。そこで、髄液に移行しやすいことを表わす指標と考えられる AUC 比、最高髄液中濃度、それに到達する時間、最高濃度比と半減期髄液血清比との相関をみたが、相関は認められなかった。したがって髄液中への移行と髄液からの排除の機構は異なるものと推察された。髄液からの排除機構については知見が乏しいが、SPECTOR & LORENZO は choroid plexus に pumping out 作用があり、髄膜炎時にはその障害によって排除が遅延することを示唆している。そこで、髄膜炎家兎と正常家兎の大槽内に ABPC 0.5 mg を注入した時の髄液中濃度の推移を検討した。投与5分後では、髄膜炎家兎群 $284 \pm 63.6 \mu\text{g/ml}$ 、正常家兎群 $274 \pm 36.3 \mu\text{g/ml}$ と差がなかったが、2時間後ではそれぞれ $10.3 \pm 1.40 \mu\text{g/ml}$ 、 $4.6 \pm 0.54 \mu\text{g/ml}$ と有意に正常家兎群の方が低く、類似の成績が得られた。しかし実験条件の設定などに種々の問題があり、今後さらに検討する必要がある。

抗生剤の投与経路として、静注時の髄液中移行が、筋注、経口投与より勝ることは認められているが、静注の場合の one shot と点滴の優劣については明瞭な文献がない。そこで one shot と1時間点滴時の髄液中移行を、いずれも 100 mg/kg の投与量で比較した。ABPC の one shot 時は、最高髄液中濃度 $19.3 \mu\text{g/ml}$ 、最高濃度比 7.04%、髄液 AUC $851 \text{ min} \cdot \mu\text{g/ml}$ 、AUC 比 11.1% で、1時間点滴時のそれぞれ 7.24、4.83、5.56、5.5 より優れていた。CTX でも one shot 時の最高髄液中濃度 $9.35 \mu\text{g/ml}$ 、最高濃度比 9.17%、髄液 AUC $744 \text{ min} \cdot \mu\text{g/ml}$ 、AUC 比 15.4% に対して、1時間点滴ではそれぞれ 3.84、5.33、4.16、7.8 と ABPC と同様な結果が得られた。ところが 6059 S では、one shot 時最高髄液中濃度 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、最高濃度比 4.94%、髄液 AUC $1,520 \text{ min} \cdot \mu\text{g/ml}$ 、AUC 比 11.8% に対し、1時間点滴時各々 13.4、5.80、15.73、9.5 で、最高髄液中濃度、最高濃度比は点滴の方がやや高く、髄液 AUC はほぼ同等、AUC 比は少し低い値であったが、有意差はなく、ABPC, CTX と異なっていた。この理由は明らかではないが、薬剤の性格に関連するものと思われる、今後この面からもつめてみたい。

以上の成績は黄色ブドウ球菌性髄膜炎を用いた成績であるが、患者由来の大腸菌による髄膜炎と移行を比較すると、CTX 100 mg/kg 静注時ブドウ球菌性髄膜炎では最高髄液中濃度 $6.09 \mu\text{g/ml}$ 、AUC 比 12.9% に対し、

大腸菌性髄膜炎では各々 8.78、15.2 と有意差はないものの大きい値が得られた。しかし大腸菌を用いると、 10^7 CFU/ml 接種では死亡し、 10^8 CFU/ml 接種でも家兎の衰弱が激しく、髄液採取が困難となる傾向があるので、治療実験は別として、移行をみるためには黄色ブドウ球菌による方がモデルとして適当であると考えている。

2. 気 道

中 富 昌 夫

長崎大学第二内科

感染症の化学療法において、その治療効果をあげるためには、使用された抗生物質が、起炎菌に対して殺菌的または静菌的に作用する適切な濃度で病変部に移行することが望ましい。

気道感染症の場合にも同様で、投与された抗生物質が喀痰内にかかる濃度で移行するかが、重要なポイントとなる。従来、喀痰内へ移行する抗生物質の濃度は、必ずしもその投与量に比例しないところから、英国の MAR によって、血液と気管支との間には Blood-Bronchus Barrier として、一つの関門が存在するものと考えられた。

今回、慢性気道感染症患者 21 例（慢性気管支炎 18 例、気管支拡張症 2 例および慢性汎細気管支炎 1 例）に Amoxycillin Na (AMPC Na) を 40 mg/kg 点滴静注した場合の、血中および喀痰内濃度を *M. luteus* ATCC 9341 を指示菌とする薄層カップ法で測定し、いわゆる Barrier の存在の意義について検討した。なお 6 例については、Lincomycin (LCM) を Crossover で点滴投与した。

1. 実験方法

選択的肺動脈造影 (SAB) でみられた、フリッジ、壁不整、粘液貯留、鋸歯状変化、蛇腹状変化、円筒状拡張、横しまおよびのう状拡張の 8 項目の慢性気道感染を表わす所見に、その障害の程度によって 0~3 のスコアを与え、その合計点で重症度を定めた。

AMPC Na を生食水 250 ml で1時間点滴静注し、点滴開始から各1時間ごとの全喀出痰を滅菌シャーレで採取した。採血は、点滴終了時、同終了後 1, 2, 4 および 6 時間目に実施した。喀痰および血清は直ちに -80°C に保存し、薬剤濃度測定に供した。LCM の場合も同様に実施した。

12 症例については、肺動脈末梢造影 (Peripheral pulmonary wedge angiography) を施行し、肺動脈末梢の状況を Capillary back ground (C.B.G.) の減少を

目安として判定し、薬剤の移行との関連を検討した。

また、AMPC Na 投与前の喀痰内の β -lactamase の活性を 17 症例について測定した。

2. 実験成績

① 喀痰からの主な分離菌は、インフルエンザ桿菌 13 例、緑膿菌 2 例、黄色ブドウ菌 1 例、*Bacteroides* 1 例、大腸菌と黄色ブドウ菌の併存例 1 例および Normal flora 3 例) であった。

② 喀痰の膿性度 (purulence) と AMPC Na の最高喀痰内移行濃度は関連を認めなかった。

③ SAB によって得られた気管支障害のスコアを、スコアが 5 までを軽症群、6~10 を中等症群、および 11~15 を重症群として、AMPC Na の移行との関連を検討したが、明瞭な関連は認められなかった。

④ SAB 所見のうち、特に気管支の壁不整の程度と AMPC Na 移行濃度を比較したが、関連は認められなかった。

⑤ Wedge angio の所見のうち C.B.G. の減少の程度は、慢性気道炎の重症度と関連し、また肺動脈平均圧および PO_2 とも相関すると報告されている。C.B.G. の減少を 3 段階に分け、これと AMPC Na の移行濃度を検討した。C.B.G. の減少度が高度なほど AMPC Na の移行濃度が良いように思われた。

⑥ 喀痰内の β -lactamase 活性と AMPC Na 濃度は、同酵素の活性が認められなかった 8 例で、AMPC Na 移行濃度が高く、次いで中等度活性群、高度活性群と、その活性度によって明らかな差が認められた。特に 2 例の高度活性群では喀痰内は AMPC Na 測定限界以下であった。

⑦ crossover で測定した LCM 喀痰内移行濃度は、SAB の気管支壁不整の程度と関連し、LCM は壁不整が強いほど喀痰内への移行が良いように思われた。

⑧ AMPC Na と LCM の喀痰内移行を 6 例に crossover で測定したが、両薬剤の同一症例の喀痰内への移行には一定の傾向は認められなかった。 β -lactamase 活性が高く、喀痰内の AMPC Na は測定限界以下であった症例でも、LCM の喀痰内移行は良好であった。

3. 考 按

Blood-Bronchus Barrier の意味を解明するため、気管支内に移行する抗生物質の濃度は、おそらく血流量や気管支の壁の状態に関連するものであろうとの想定のもとに、気管支形態像を最もよく表わす SAB と、末梢肺動脈血流量と関連ある C.B.G. と AMPC Na および LCM 濃度との関連を検討した。

従来より報告されているように、喀痰の膿性度と AMPC Na 移行濃度とは関連が認められず、また気管

支壁の障害度と喀痰内 AMPC Na の濃度との間にも明瞭な関連は認められなかった。ところが LCM では、この気管支障害度と喀痰内濃度との間には幾分の関連がみられた。

Wedge angio における C.B.G. と喀痰内濃度との関連では、AMPC Na では C.B.G. の減少が高度な際には、その移行がよい傾向がうかがわれたが、LCM では症例が少いためこの検討を行うことができなかった。

AMPC Na における喀痰内濃度は β -lactamase の活性と関連がみられるようで、この点については、今後十分に検討を加えるべきと考えられた。

以上、慢性炎症が気道に存在して既存構築を破壊すれば、物質 (抗生物質) の移行がよくなるであろうとの想定は必ずしも満足されず、その他に多くの因子を含んでいることが考えられた。

3. 胸 膜

清水 辰 典

札幌医科大学第 3 内科

化学療法剤の胸腔内投与は、開胸時、自然気胸、膿胸および胸膜炎などに際し、感染の予防または治療の目的で従来慣習的に行なわれている。この投与方法としては、粉末または結晶のままの撒布、溶液としての注入、洗浄など種々の方法があげられる。しかしながら、この方法による投与は局所投与という概念のもとに行なわれ、投与された化学療法剤の吸収および排泄についての報告は非常に乏しい。一般に化学療法剤の吸収排泄は、化学療法剤の種類および投与ルートによって異なることは知られている。胸腔内に投与された化学療法剤が体内に吸収されるか、胸腔内にそのまま滞留するか、または分解されてしまうか、その運命を知ることは化学療法実施上明確にされるべき問題であると考えられる。もし仮に吸収されるとするならば、他のルートによる同一化学療法剤の投与、または他剤併用に際しては十分な配慮が必要となる。すなわち、ある化学療法剤が胸腔内に投与された後の薬動力学が問題となる。

一方、炎症性および非炎症性を問わず、胸水の貯留を伴う疾患に遭遇する機会は珍らしくない。これらの疾患の多くは化学療法剤投与の適応であるが、化学療法剤を全身投与した際の胸水中移行を報告した報告も少なく、不明の点が多い。以上の問題を解明すべく若干の検討を行なったので報告する。

A. 化学療法剤の胸腔内投与実験

1. Cephalosporin 類および Penicillin 類について
使用薬剤：5 種の Cephalosporin 類 (CEZ, CER,

CET, CEP および CTZ) および 2 種の Penicillin 類 (ABPC および CBPC)

実験動物: ウサギ

実験方法: 1 群 3 羽のウサギに 20 mg/kg を筋注し、一定間隔で血液および尿を採取し濃度の測定を行なった。実験終了 1 週間後、同一の薬剤を同量 cross over にて右胸腔内に投与し同様の測定を行なった。

実験結果:

a. ウサギに筋肉内および胸腔内投与時における血清中濃度

Cephalosporin 類の筋注時の平均血清中濃度のピーク値はいずれも投与後 30 分に得られ、CEZ 72.3 $\mu\text{g/ml}$ と最も高く、ついで CTZ 44.3 $\mu\text{g/ml}$, CER 30.0 $\mu\text{g/ml}$, CEP 8.4 $\mu\text{g/ml}$ および CET 8.1 $\mu\text{g/ml}$ となった。また CBPC は 20.2 $\mu\text{g/ml}$, ABPC は 17.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。これに対し胸腔内投与時の平均血清中濃度は、ピーク値は CEZ 19.4 $\mu\text{g/ml}$ と最も高く、ついで CER 9.3 $\mu\text{g/ml}$, CTZ 7.5 $\mu\text{g/ml}$, CET 6.5 $\mu\text{g/ml}$, CEP 4.2 $\mu\text{g/ml}$ の順となった。胸腔内投与後に血清中濃度がピークに達するに要する時間は一定ではなく、CET および CTZ は 30 分、他では 1 時間またはそれ以上の時間を要した。ABPC および CBPC の胸腔からの吸収は低く、ピーク値は前者で 1.9 $\mu\text{g/ml}$, 後者では 1.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。Cephalosporin 類および Penicillin 類の筋肉内投与時と胸腔内投与時の血清中濃度の推移を比較するため、各時間の両測定値の比 (IT/IM) をとると、Cephalosporin 類では一般に初期投与では小さい値となるが時間の経過とともにその値は大きくなる傾向が認められた。この結果から Cephalosporin 類は IT 投与によってゆるやかに胸腔内から吸収され、血中濃度は持続性であることが判明した。Penicillin 類では胸腔内からの吸収性が低く IT/IM は小さかった。

b. ウサギに筋肉内および胸腔内投与時における尿中排泄

筋注時に比べ胸腔内投与時の排泄は CER で 78%, 他の Cephalosporin 類では 50~60% が回収されたが、Penicillin 類では 30% 代の低い回収率であった。

c. 患者胸腔内への Cephalosporin 類の投与

自然気胸の患者胸腔内に CEZ, CET および CTZ をそれぞれ 500 mg 投与した際の血清中濃度および尿中排泄を検討したが、ウサギの実験成績とやや類似の傾向を認めた。

2. Aminoglycoside 類について

Aminoglycoside 系の SM, DKB および GM を用いて検討した。SM, DKB は 20 mg/kg, GM は 10 mg/kg を使用した。

a. SM

筋注時の血清中濃度のピーク値は投与後 30 分に 30.7 $\mu\text{g/ml}$, その後投与 6 時間で 5.7 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。胸腔内投与ではピーク値は 1 時間で 23.8 $\mu\text{g/ml}$, 投与後 6 時間では 11.9 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持した。尿中排泄は 24 時間で筋注時 62.9% であるのに対し、胸腔内投与では 55.4% で両排泄率間に大差は認められなかった。

b. DKB

筋注時の平均血清中濃度のピーク値は投与後 30 分で 27.0 $\mu\text{g/ml}$, その後 6 時間で 4.1 $\mu\text{g/ml}$ に漸減する。胸腔内投与では投与 1 時間で 18.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、6 時間値は 6.4 $\mu\text{g/ml}$ と筋注時より高い値が得られた。24 時間尿中回収率は筋注で 91.0%, 胸腔内投与では 92.3% とほとんど相違がなかった。

c. GM

筋注では投与後 30 分で 22.2 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値に達し、6 時間で 1.0 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られた。胸腔内投与では投与後 1 時間に 14.2 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られ、6 時間で 1.3 $\mu\text{g/ml}$ と低下した。24 時間尿中回収率は筋注時 92.9%, 胸腔内投与では 84.6% と胸腔内投与の回収率は約 8% 低かった。

一般に Aminoglycoside 系の場合も胸腔内から急速に吸収され、比較的高い血清中濃度が得られた。

B. 胸水作製実験

ウサギの右胸腔内に 0.5 ml/kg のテレン油を投与し、24 時、48 時間および 72 時間後に胸水および胸腔を観察した。

1. 24 時間後

血清胸水約 20 ml が得られた。胸腔はいくぶん茶褐色を帯びた灰白色を呈し、フィブリンの析出がみられ、肺は軽度萎縮し若干の胸膜肥厚がみられた。組織学的には肺胸膜、壁側胸膜とも病変度は +, 滲出細胞, Fibroblast を伴う肉芽組織が軽度に見られた。

2. 48 時間後

胸水は赤味がうすれ、胸膜は灰白色に肥厚し、フィブリンの析出、肺の萎縮も強くみられた。組織学的には両胸膜とも病変度は ++, 滲出細胞の壊死, Fibroblast の増加などがみられた。

3. 72 時間後

肥厚はますます強く、肺の萎縮も高度である。組織学的に両胸膜は病変度は ++, 壊死細胞が多く、Fibroblast の増生、肉芽組織が著明である。

C. 化学療法剤の胸水中移行実験

1. 各種抗生物質の実験的胸膜炎ウサギにおける血清中濃度および胸水中濃度

CEZ, CET, ABPC および CBPC をそれぞれ 1 群 3 羽

の48時間後胸膜炎ウサギに40 mg/kgを筋注して血清中濃度および胸水中濃度を求めた。血清中濃度は投与後30分でCEZが一番高く91.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以下CBPC, ABPCおよびCETの順でCEZと他の3剤とのピーク値の間に大差が認められた。胸水中濃度は、投与後2時間位でピーク値を示し、CEZ 4.0 $\mu\text{g/ml}$, ABPCは4.2 $\mu\text{g/ml}$ でCEZの血清中濃度のピーク値はABPCの約3倍であるにもかかわらず、胸水中のピーク濃度にはほとんど差はみられなかった。しかし、その後の時間における両薬剤の濃度には相当な差がみられた。いずれの場合でも胸水中濃度の低下はゆるやかに8時間後でもなお持続していた。

2. 起炎後の日時と胸水中濃度

テレビン油投与後24, 48および72時間後のウサギにCEZ 20 mg/kgを筋注し、血清中濃度および胸水中濃度を測定した。血清中濃度は起炎後の時間による著明な差は認められなかった。胸水中濃度は胸膜炎を惹起してから時間の差違によって相当な差が認められた。24時間では、48および72時間に比べて全般に胸水中濃度は高く、新鮮な炎症時ほどCEZの胸水中移行が強まる傾向がみられた。以上の結果は同一の薬剤を同一条件で投与しても、胸腔の炎症の程度または炎症の新旧によって、胸水中への薬剤移行が変化することを示している。

3. 胸水中濃度の Dose-response

起炎後48時間目のウサギにCEZ 20, 40および80 mg/kgをそれぞれ筋注した際の血清中濃度および胸水中濃度を測定した。各投与量における濃度の差はすべての測定時点でみられ、いずれの場合でも明らかにDose-responseが認められた。

4. 臨床例について

2例の癌性胸膜炎患者にCEZ 500 mg 1回筋注し血清中および胸水中濃度を測定した。血清中濃度は両者に大差がみられたが、胸水中濃度は両者間に大差はなく、6時間でもなお濃度は6~4 $\mu\text{g/ml}$ と持続していた。

以上胸腔内投与時の血清中への移行ならびに筋注時の胸水中への移行について述べたが、移行の良否は薬剤によっても、また炎症の状態、新旧によっても異なるので、今後更に検討を要するものと考ええる。

4. 肝・胆道

国 井 乙 彦

東京大学医科学研究所内科

抗生物質の胆汁内移行は良好なものと、不良なものがあり、明らかに選択的な透過性の調節機構があると考えられる。抗生物質に関しては胆汁内移行が制限されるも

のもあるが、むしろ高濃度に排泄されるものが多いので、Barrierの意義を抗生物質の胆汁内移行という観点から述べてみる。I) 抗生物質の性質と胆汁内移行性、II) 投与量・投与経路と胆汁内移行、III) 生体側の因子、例えば血清アルブミンや肝蛋自リガネンとの結合性と胆汁内移行、IV) 生体の病態による移行性の変化の4点について述べる。

なお抗生物質の胆汁内移行を評価する場合、従来、1) 胆汁内濃度、2) 胆汁内排泄量、3) 投与量に対する胆汁内回収率、4) 胆汁内濃度/血中濃度の比、5) 胆汁内排泄量/血中濃度曲線のAUCなど種々の表現法が用いられている。胆汁内濃度だけだと胆嚢における濃縮の程度によって異なってくる。排泄量や回収率は投与量によって異なるし、血中から胆汁への移行という観点からすると胆汁内濃度/血中濃度の比は理解しやすいが、投与後の時間によって相当の差がでてくる。時間的な経過を含め、また他剤との比較という点でも、5)のように一定時間内の胆汁内排泄量と血中濃度のAUCの比をみるのがよいと思われる。しかし今回は胆汁内最高濃度($C_{b\max}$)と血清中最高濃度($C_{s\max}$)およびそれらの比と一定時間内の回収率(%)をもって表わした。

さらに抗生物質の胆汁内移行を考える場合、もう一つの重要な点は動物の種によってかなり大きな差があるということである。したがってその臨床的意義を考えるにはヒトでの測定成績が必要であるが、今回は主として動物(ラット)での成績を使用した。

健常対照ラットにおける各種抗生物質の胆汁内移行をみると、PC系薬剤はいずれも良好であるが、中でもPI PCは40 mg/kg筋注時 $C_{b\max}$ が3,711.8 $\mu\text{g/ml}$, $C_{s\max}$ 10.2 $\mu\text{g/ml}$ $C_{b\max}/C_{s\max}$ が363.9、4時間の胆汁内回収率は65.2%と最も高い値を示した。CEPs系ではCP2、YMO 9330が高く、次いでCTM、SCE-1365などとなっており、さらにCEZ、6059-S、CZXなどがこれに続いている。GMはやはり極めて低い値を示している。

I) 抗生物質の性質と胆汁内移行性

このような胆汁内移行の良否には抗生物質自体の種々な性質が関係しているが、その一つとして分子量についてみると、最近セファロsporin系抗生物質の各種誘導体では分子量450~600前後の範囲では比例的な関係がみられるというWRIGHT, W. E.らの報告がある。PCs系、CEPs系その他の抗生物質の分子量と胆汁内移行を比較してみるとCEPs系では大体平行関係がみられるが、その他の系統の抗生物質では平行関係は認められない。これは胆汁内移行には分子量のほか分子構造、脂溶性、イオン化率、荷電状態などその他種々の性質も関係

しているためと考えられ、現に、CEPs 系誘導体で一つの基がHとOHとの違いのみで胆汁内移行が著しく異なる例もWRIGHTらによって示されている。これは抗生物質の胆汁内移行の調節機構がいかに複雑なものかの一端を示しているものと考えられる。

II) 投与量、投与経路と胆汁内移行

ABPC を 40 mg/kg と 10 mg/kg ラットに静注 (bolus injection) と筋注時の血中濃度および胆汁内排泄を検討した。静注、筋注ともに dose response が認められた。筋注の方が血中濃度は初期にはやや低いのが以後の持続が長く、胆汁内濃度もこれを反映して、筋注の方初被期濃度が低い、以後の濃度は静注よりも高かつ持続が長かった。4時間までの累積排泄量は両群間に大差はみられなかった。

なお 40 mg/kg 静注時の血中濃度曲線を数式化してみると $Y = 56 e^{-0.0117t} + 22 e^{-0.0144t}$ となり、2つの指数減衰曲線を合成したものになる。第1項は主として胆汁内排泄、第2項は尿中排泄によるものと考えられる。それぞれを積分して得た胆汁内排泄量、尿中排泄量の理論値と実測値をグラフ上にプロットしてみると比較的よく近似した値を示した。他の組織への移行や代謝などの問題があり今後さらに検討を要するが、少なくとも一部の抗生物質では、このように血中濃度曲線から、数学的解析方法によって、胆汁および尿中への移行のある程度の子測が可能になるものと考えられる。

CEZ を 40 mg/kg、10 mg/kg 静注時にも血中濃度、胆汁内排泄に dose response がみられた。

ABPC、CEZ の両薬剤とも血中濃度の10数倍、数10倍という高濃度で胆汁中に排泄され、しかも dose response がみられたことから、少なくともこの範囲内の投与量では胆汁内移行を制限するという意味での Barrier というものの存在は考えにくい。

III) 血清蛋白および肝リガンディンとの結合性と胆汁内移行

従来、ビリルビンが肝細胞内にとりこまれる場合、血清アルブミンとの結合が重要であること、さらに肝細胞内蛋白リガンディンは BSP、ICG、ビリルビン、azo dye carcinogen をはじめ種々の物質の transport に密接な関係のあることが知られている。そこで抗生物質についてこれら蛋白との結合と胆汁内移行について検討した。抗生物質とヒト血清、ラット血清の蛋白結合率を文献的に集めてみた。血清蛋白結合率は測定方法 (透析法、限外濾過法、遠心法など)、濃度等の条件により異なるので解釈が困難であるが、胆汁内移行とは直接的な平行関係は認められなかった。さらにヒト肝リガンディンを awasthi の方法によって精製し、抗生物質との bin-

ding を Penefsky のカラム遠心法の変法で検討した。 ^{14}C ラベルの PCG、CEZ、YMO 9330、CP、 ^3H ラベルの GM を使用しヒトアルブミンとの結合についても同様に検討した。胆汁への移行の極めて良好な YMO 9330 は高い結合を示し、移行の悪い GM はほとんど結合を示さず、PCG は中間的な値を示し、CEZ、CP はそれよりも低い値を示し相関関係が示唆された。またリガンディンと抗生物質の K_D (dissociation constant) および binding capacity と胆汁内移行性との間にも相関関係が示唆された。アルブミンの binding capacity が大きいので結合の総量はリガンディンより多いが、結合力の強さはリガンディンの方がやや強い成績が得られた。以上の成績から、胆汁内移行とリガンディンとの結合が何らかの関連があるものと考えられる。

N) 病態による移行性の変化

CCl_4 による肝障害モデルラットにおける胆汁内移行を検討した。PCs 系、CEPs 系いずれも高濃度に移行するが、肝障害 (急性障害群、慢性障害肝硬変群) によって低下するもの (PIPC、CP 2、CEZ、CTM) とそれほど低下しないもの (TIPC、6059 S、ABPC) があるが、低下を示したものでもおかなりの高濃度を示しているものがあることは注意しておく必要がある。

胆尿管結紮による閉塞性障害時には ABPC の血中濃度は著明に増加し、胆汁内排泄は著しく低下する。閉塞解除により胆汁内排泄は回復し、血中濃度も低下しもとに戻ってくる。

α -naphthyl isothiocyanate 投与による胆管閉塞性障害時にも血中濃度の増加、胆汁内移行の著明な低下がみられ、閉塞性障害の回復に伴いこのような変化も回復してくる。

抗生物質の胆汁内移行は極めて複雑な機構によって調節されており、以上、そのごく一部についての検討成績を報告した。胆汁内移行は動物の種差も非常に大きいので、胆汁内移行の良否、病態による変動が治療効果や副作用の点で臨床的にどのような意義を有するかについては今後さらに慎重に、色々な背景を揃えた、ある数以上の症例について検討することが必要である。

追加 (司会松本慶蔵先生の質問に対する答) 抗生物質は薬物によって胆汁内移行が異なるので、肝・胆道感染症の治療には移行性のよいものを選択すべきである。実験胆嚢炎で、起炎菌に対する MIC が同程度であれば、胆汁内移行のよいものの方が除菌効果が優れていることは、北大第二内科真下教授御一門のクリアーカットなお仕事で証明されている。

ただし胆汁内移行の不良なアミノグリコシッド系抗生物質を使用し有効であったとの報告もみられる。これは

動脈系を介して胆管壁、胆嚢壁に移行し治療効果を発揮したものと考えられる。症例によってはこのようなアミノグリコシッドの使用も考慮してもよいと考えられる。

閉塞性障害があると胆汁内移行が著しく悪くなるので、PTCDあるいは外科的処置によりできるだけ閉塞性障害を解除する工夫も必要である。

近年は広範囲の菌に強力な抗菌力を有する抗生物質が開発されており、しかもこれらの胆汁内移行の極めて良好なものが少なくない。このような抗生物質の使用に際しては、腸内細菌叢に対する作用を介しての二次的な副現象による副作用（例えばビタミンK欠乏症、偽膜性腸炎など）の発現に充分注意する必要がある。

5. 胎 盤

高 瀬 善 次 郎

川崎医大産婦人科

胎盤は臍帯を通じて胎児と結合しているのであるが、妊娠4か月の終わりに胎盤が完成すると、栄養物は絨毛間腔にたまった母体血液から、絨毛上皮を透過して、絨毛内にある胎児血行中に摂取され、これが集まって臍静脈を経由して胎児に運ばれるのである。

胎盤血行は、このように母体から栄養を摂取する媒介になるのみならず、母体血液から酸素を吸収し、胎児血液中の炭酸ガスを放って、呼吸作用を代行し、また、胎児血液内の老廃物を母体血液に排出して、腎機能をも兼ねるほか、ホルモンを産生するなど、種々の機能を有しているのである。

ところで、胎盤の構造は動物の種類によって異なり、GROSSERによると、Placenta epitheriochorialis, Placenta syndesmochorialis, Placenta endotheliochorialis, および、Placenta haemochorialis の4種に分類される。

Placenta epitheriochorialis は、母体血液と胎児血液との間の隔壁に、胎児の上皮、結合組織および内皮のほかに、母体の上皮、結合組織および内皮をも完全に備えているものであって、これに属するものは、ブタ、ウマなどの胎盤である。

Placenta syndesmochorialis は、胎児の上皮、結合組織および内皮のほかに、母体の結合組織と内皮を有するもので、これに属するものは、ほとんどの反芻獣の胎盤である。

Placenta endotheliochorialis は、胎児の3組織のほかに、母体の内皮のみを備えるもので、食肉獣の胎盤はこれに属するのであり、Placenta haemochorialis は、胎児の3組織のみを有し、母体の組織を完全に欠くもの

であって齧歯類およびヒトの胎盤がこれに属するのであるが、ヒトの胎盤に比較すると、他の動物のそれは未熟性が強いのである。

したがって、ヒトの胎盤の機能、特に、これの透過性に関して論ずるためには、必ずヒトまたは、この4番目の胎盤をもつ動物において実験しなければならないのであるが、動物における実験成績は必ずしもヒトにおける成績とは一致せず、直ちにヒトにあてはめることは危険である。

そこで、薬物の胎盤透過性に関する研究はヒトにおける研究にならざるを得ないわけであり、ヒトの場合には胎盤通過後の臍帯血の採取は、同一人から持続して採血することは不可能になり、時間経過の中の「点」をみるにすぎない。

ところで、胎盤の物質通過に関する考えは現在、次の3種類に分けられるのである。

これらのうち、物理的拡散による物質移動であるが、この型式は古くから考えられたものであって、一時は、ほとんどの物質が拡散によって母児間を移動すると考えられたこともあるが、現在では、この型式による移動は比較的少なく、ガス体、例えば呼吸ガス麻酔ガス、または低分子の無機化合物、例えば尿素、尿酸など、あるいは自然には生体に存在しない物質、すなわち、薬剤などがこれに属すると考えられる。したがって、抗生物質もこの型式に属するものであり、単に濃度勾配による物理的拡散によって胎盤を通過するものと考えられるのである。

ところで、Ca、アミノ酸、果糖その他、多くの物質が、母体血より胎児血に高濃度に存在する事実、物質が、ただ濃度勾配によって母児間を移動するという拡散の原則だけでは説明ができない。そこで考えられるのが、胎盤は分子量のみでなく、分子構造をも選別する能力をもち、母体血から胎盤に送られた物質を必要に応じて分解、合成して胎児血液に送る能力があり、このような現象がcarrier transport 説であり、この機能は、絨毛上皮の中のジンチチウム細胞が主であると考えられる。また、アルブミンよりも遙かに分子量の大きいグロブリンも高比率に胎盤を通過するのであり、選択的通過には、胎盤内の酵素の作用が大きな役割をなしている。

また、胎盤には拡散や能動輸送のほかに、全く生物学的な物質摂取機能があり、これはジンチチウム細胞による一種のphagocytosis と考えられ、巨大分子の物質の通過はこの方法で行なわれる。

ところで、2~3の抗生物質の胎盤通性の実測値を示すと次のようである。

経口剤であるが、BAPCは母体血清と臍帯血清の比は

約 1/2 であり, CFT は約 1/3 である。

また, ABPC の筋注では約 1/2 の移行であり, CER の場合には約 1/3 の移行がみられる。

ところで, CET 4g 1時間点滴の場合は 1/3 の移行がみられるが, 2g 静注の場合には 1/10 の移行であり, この場合は α -phase で, 母体血清の peak をみているが, これは β -phase でみるべきであろう。

CTM 1g 1 日では約 1/4 の移行がみられ, CMZ では 1/10 の移行である。

α -ミノ配糖体抗生物質の KM では 1/5, GM では 1/4, DKB では 1/3 の移行がみられている。

また, FOM の静注では 1/2 の移行であるが, 他の抗生物質が時間遅れて peak に達しているのに, 本剤では母体血と臍帯血の peak が同じであり, 本剤の分子量が特に小さいためと考えられる。しかし, 濃度比は特に他の物質と異なっていない。

PC 系抗生剤の分子量と溶解性, 蛋白結合率を文献からひろい並べてみると, 分子量は 370~580 であり, ほとんどが水溶性である。蛋白結合率は文献によって差があり, 同一物質でも一定ではない。しかし, 胎盤通過性は 1/4~1/2 であり, 特に分子量, 溶解性蛋白結合率などにわけて考えてみても, 一定の法則は見だし得ず, 大きな差はみられないのである。

また, Cefem 系は, 分子量では 347~668 の間にあり, 蛋白結合率も 15~90 と種々であるが, 特に, 胎盤通過性に大きな差異はなく 1/4~1/2 の比率である。

その他の抗生物質であるが, FOM は分子量が 182 と特に小さく, また蛋白結合率も, 2.16 と少ないのであるが, 胎盤通過性は 1/2 であり, Chloramphenicol は分子量は 323 と比較的小さな抗生剤であり, しかも, 脂溶性であり, 蛋白結合率も 57 であるが, 胎盤通過性は 1/8~1/5 であり, 文献によっては 1/2 のものもあるが, 特に, 移行性がよくなく, むしろ, 劣る傾向さえある。また, EM は, 分子量 732 で比較的大きく脂溶性であり, 蛋白結合率は 11 であるが, 胎盤通過性は 1/50 と低かった。

このように分子量, 脂溶性, 蛋白結合率など様々であるが, EM を除き, 抗生物質の胎盤通過性は, 母体血清中の peak と, 臍帯血清中の peak を比較した場合, 1/8~1/2 の通過性がみられるのである。

ところで, 抗生物質の胎盤通過性を論ずる場合, ヒトにおける個体差も大きく作用するのであり, 一つの物質については, できるだけ多くの症例について検討し, 平均化することによって個体差の影響を出来る限り少なくするようにしなければならないと考えるのであり, これによって, 母体血清, 臍帯血清の各 peak 値を求め, 比

率として表わすべきであると考えるのである。また, 静注の症例においては, 母体血清濃度の peak 値は β -phase をもって peak 値を求めることが妥当と考える。ところで 4~5 例の実測値で, 例えば 4 時間値においては, 臍帯血中濃度は母体血中濃度よりも高く逆転しているなどという報告をみるが, これは母体血, 臍帯血における薬動力学的な流れの中で 4 時間値という 1 点のみを 1 つの現象としてみたものであって, 間違いではないが, 必ずしも「妥当」ではないと考えられるのである。

現在のところ, 産生物質は, 母体血清中濃度の約 1/2 前後以下しか通過しないのであって, 量的な意味においては胎盤は Placental Barrier としての役割をもっているものとも考えることもできると思われる。

6. 性器・副性器

大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

DE BRUYN (1950)¹⁾は各種蛍光色素を各種動物に投与し, 蛍光顕微鏡的に観察した結果, 睪丸(精巣)が他臓器と著しく異なる, 不定の染色性を示すことを見いだした。GOLDACRE & SYLVEN (1962)²⁾も色素剤の睪丸への移行が不良で, その動態が脳と同様であるとして Barrier の存在を示唆した。その後動物³⁾・ヒト⁴⁾について血流・睪丸閥門が精細管壁, セルトリー細胞接合部にあることが電顕的に証明されてきた。一方抗菌性薬剤により正常精細胞の分化が障害されることも報告され, 正常睪丸組織中への抗生剤移行も示唆される。今回は正常性器・副性器への抗生剤の移行を感染動物と比較検討した成績を報告する。

I. 実験材料ならびに方法

ウイスター系雄ラット, 体重 300g 前後を用い, DO XY 10 mg/kg, CBPC 100 mg/kg, CEZ 100 mg/kg を尾静脈から, GM 8 mg/kg を大腿筋に投与し, 睪丸・副睪丸・精囊腺・前立腺(腹葉)組織内濃度を経時的に測定した。検定菌は *S. aureus* 209 P 株を用い, agar well 法で施行した。

ラットにおける完成された性器・副性器感染モデルはないので, 今回は精管から睪丸側, 精囊腺側へ *E. coli* NIHJ-JC 2 株 10^8 個を接種し, 精管を二重に結紮した動物を感染群として正常群と対比した。

II. 実験成績

1. 予備実験成績

a. 墨汁の性器・副性器移行: 市販の墨汁を 2 倍希釈し滅菌後, その 1 ml をラット尾静脈から投与した。5 分後肺にはかなりの墨汁沈着をみ, 腎・肝臓にも少量な

がら墨汁粒子を認めた。3, 4 時間後腎では糸球体のみみるが、睪丸では4時間まで間質の小血管内に認めたのみで精細管内移行はみとめなかった。精囊腺・前立腺への移行も不良であった。

b. 感染成立について: 12 匹のラットに菌接種後1週間で屠殺した。組織の縦断面をスタンプ法で培養した結果、睪丸・副睪丸・精囊腺では 83.3% が培養陽性であり、前立腺の陽性率は 81.8% であった。腎・膀胱にも 25% に培養陽性所見を得た。

組織学的には、かなり限局性の白血球浸潤まで陽性とする睪丸 50%, 副睪丸 58.3%, 精囊腺 33.3%, 前立腺 11.1% の感染成立を得た。精管から副睪丸尾部の感染は肉眼的にも明白であり、かなり強い急性睪丸・副睪丸炎の所見も認められた。以後の実験では処置中は尿道を一時的にクランプし、感染の増強をはかった。

2. 正常群における性器・副性器への抗生剤の移行

a. DOXY 10 mg/kg 静注群: 睪丸の4時間値をのぞき、性器・副性器間抗生剤濃度は2時間以後は trace となり、臓器内移行が遅延する傾向は認められなかった。睪丸組織内濃度は最も短く実測値で1時間まで $0.22 \mu\text{g/g}$ 以下であり、対血清比は 4% 以下であった。1時間までの実測値で最も高値を示したのは前立腺 ($5.7 \mu\text{g/g}$) であり、ついで精囊腺 ($1.8 \mu\text{g/ml}$)、副睪丸 ($1.2 \mu\text{g/g}$)、睪丸の順となった。血清中濃度が $9.2 \mu\text{g/ml}$ と最も高い 15 分での対血清比は副睪丸 13%, 精囊腺 12%, 前立腺 23% であり、1時間ではそれぞれ 20%, 34%, 109% となり、精囊腺、前立腺では1時間まで経時的に対血清比が増大した。

b. CBPC 100 mg/kg 静注群: 実測値で最も高い組織内濃度を示したものは精囊腺であり、15 分で組織内濃度がピークに達した前立腺をのぞき他臓器では 30 分でピークに達する。睪丸内 CBPC 濃度はピーク値で $11.1 \mu\text{g/g}$ とかなり高く、2時間まで対血清比は 7~9% に達した。副睪丸では 30 分値は $14.6 \mu\text{g/g}$ 、対血清比は 12%, 精囊腺ではそれぞれ $68.4 \mu\text{g/g}$ 、56% となり、前立腺内濃度は 15 分値で $39 \mu\text{g/g}$ 、対血清比で 76% となった。したがって、特に副性器への移行は比較的良好といえる。

c. CEZ 100 mg/kg 静注群: 睪丸では2時間後に実測値で $7.0 \mu\text{g/g}$ となり対血清比は 56% と大となるが、1時間までの対血清比は 4~6% であった。副睪丸への移行も同程度であった。しかし精囊腺前立腺では静注後 30 分から2時間の間では血清中濃度の数倍に達した。

d. GM 8 mg/kg 筋注群: 睪丸は実測値、対血清比ともに小さく、2時間までの対血清比は 0.05% から 0.4% に過ぎなかった。副睪丸の実測値も2時間まで 0.1~

$0.6 \mu\text{g/g}$ と低く、対血清比も 0.7% から 2% に過ぎなかった。睪丸・副睪丸組織内濃度は3時間以後は測定不能となった。精囊腺・前立腺組織内実測値も前立腺の1時間値をのぞいては $1.5 \mu\text{g/g}$ と低く、精囊腺では1時間までの対血清比は 3% 以下、前立腺は 30 分まで 8% 以下であった。しかし以後は対血清比は 10% から 23% となった。

3. 感染群における性器・副性器への抗生剤移行と正常群との比較

a. DOXY 10 mg/kg 静注群: 感染群の睪丸内濃度は実測値で1時間後に $20.6 \mu\text{g/g}$ とかなり高値となり、15 分、30 分、1時間値の対血清比は正常群の対血清比の 32~51 倍となり、炎症睪丸への移行が良好なことが示された。副睪丸、精囊腺、前立腺では組織内濃度のピークはいずれも1時間後にみられ、66, 86, $89 \mu\text{g/g}$ となり、対血清比は 1~8.5 となり、正常群の対血清比を数倍以上上回った。

b. CBPC 100 mg/kg 静注群: 感染群では前立腺をのぞき 30 分で組織内濃度のピークが得られ、血中濃度推移と類似した。30 分値の対血清比は睪丸 13%, 副睪丸 35%, 精囊腺 60%, 前立腺 56% となった。精囊腺、前立腺では2時間まで血中濃度より大となった。正常群の対血清比との比較では睪丸・副睪丸で2時間まで 1.4~2.9 倍となり、とくに前立腺では 5~26 倍に達した。

c. CEZ 100 mg/kg 静注群: 細菌接種 48 時間後の動物では睪丸・副睪丸・精囊腺では2時間、前立腺では3時間後に組織内濃度のピークが得られCBPCに比べ組織移行が遅延した。組織内濃度のピーク時には対血清比は睪丸で 71% となり、他器では血清中濃度より大となった。しかし最高血清中濃度に対する対血清比では睪丸 14%, 副睪丸 35.5%, 精囊腺 46.8%, 前立腺 77.1% となった。正常群の対血清比と比較して、睪丸、副睪丸、精囊腺では2時間まで大となる傾向がみられ、前立腺では3時間以降大となった。細菌接種1週間後の動物の性器・副性器移行は48時間後のものより早い傾向にあり、実測値も大となった。各組織内濃度がピークに達した時点での正常群の対血清比との比較では睪丸・副睪丸は約 17 倍、精囊腺 45 倍、前立腺 2, 3 倍であった。とくに睪丸では感染1週間後の方が組織内移行は良好となった。

d. GM 8 mg/kg 筋注群: 正常群での組織内移行が最も不良であった睪丸も、感染群では1, 2 時間後に 17, $17.1 \mu\text{g/g}$ の実測値を示し、対血清比も 15 分 2%, 30 分 34%, 1時間 65% となり、2時間では血清中濃度より大となった。その結果、正常群の対血清比と比較して、40~870 倍となった。副睪丸、精囊腺、前立腺の

実測値も大となり、4時間後も測定可能となった。対血清比も大となり、正常群の対血清比の数倍から数10倍に達した。

不完全な感染モデルを用いた実験成績ではあるが、正常群に比べ感染群での抗生剤の性器・副性器移行は極めて良好となる。特に睪丸において良好となる理由は、感染1週間後の急性睪丸炎にもとづく間質の浮腫、精細管の炎症性破壊に由来するものと推定された。感染により抗生剤が性器・副性器へ大量に移行する事実は造精機能保持の立場からは合目的と考えられた。

文 献

- 1) DE BRUYN, P. P. H.; R. C. ROBERTSON & R. S. FARR: *In vivo* affinity of diaminoacridines for nuclei. *Anat. Rec.* 108: 279~307, 1950
- 2) GOLDAKRE, R. J. & B. SYLVÉN: On the access of blood-borne dyes to various tumor regions. *Brit. J. Cancer.* 16: 306~322,
- 3) DYM, M. & D. W. FAWCETT: The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium. *Biol. Reprod.* 3: 308~326, 1970
- 4) 古屋聖児・睪丸機能の研究第6報、ヒト血液・睪丸(精巣)関門の電顕的研究。日泌尿会誌 66: 829~855, 1975
- 5) TIMMERMANS, L.: Influence of antibiotics on spermatogenesis. *J. Urol.* 112: 348~349, 1974

追加発言:(氣道)

宇 塚 良 夫

長崎大学熱帯医学研究所内科

Blood Bronchus Barrier という用語は、私共の教室では、昭和45年に慢性細気管支炎患者におけるABPCの喀痰中移行の測定に際し、臨床症状・炎症の改善に伴って喀痰中への移行率が低下する現象を見出し、これがBlood Brain Barrierによる現象に似ているところから名付けたものである。その後、J. R. MAYも同様の報告を行なっていることを知った。以来、慢性呼吸器感染症の化学療法を研究する過程において、このBarrierの現象が化学療法の成否を決定する上で非常に重要であることを明らかにしてきた。今回は、化学療法における気道のBarrierの特性と意義を明らかにすることを目的に検討を行なった。

方法: 慢性気管支炎 32, 慢性細気管支炎 20, 気管支拡張症 11, その他 12, 計 75名の呼吸器感染症患者を対象に、PC剤9種、CEP剤13種、CP, TP, DOXY, MINO, AG剤3種、MLX, FOMの計31薬剤による、延べ162回の治療における気道分泌物中移行を解析

した。薬剤投与法は点滴静注 131, 静注(5分間)11, 筋注 10, 内服 10 で、静注血、喀痰を経時的に採取して検体とした。18症例においては、薬剤投与の1~3時間後に、気管支局所採痰法によってX線TV透視下にKIFA green catheter (外径 2.4 mm) にて目的の気道内から分泌物を採取し同時に測定した。測定はすべてBioassayで行ない、薄層カップ法またはAgar well法を用いた。なお、炎症の病期によって移行率が変化することから、すべて治療開始時から測定を始めることとし、また、喀痰中の細菌による薬剤不活化を避けるべく、症例の選択、測定の迅速化等の配慮を行なった。

成績: ①喀痰中濃度ピーク値と血中濃度ピーク値をそれぞれY軸、X軸として両対数グラフ上に各症例の成績をプロットすると、抗生剤の種類ごとに明確に分布域が分かれる。 β -lactam 剤 (87例) は投与可能量が大きいことから、血中濃度ピーク値で $4.2 \mu\text{g/ml}$ から $2,500 \mu\text{g/ml}$ までの広範囲に分布するが、喀痰中濃度ピーク値と血中濃度ピーク値は、回帰直線 $\log Y = 0.71 \log X - 1.34$ の有意の相関を示した。②喀痰中濃度ピーク値と血中濃度ピーク値の比を移行率とすると、PC剤 0.014~5.5% (幾何平均 0.77%), CEP 剤 0.18~10.5% (平均 1.54%), TP 12.5~42.7% (平均 27.3%), DOXY・MINO 24~91% (平均 42.4%), AG 剤 6.6~32% (平均 17.3%) で薬剤の種類ごとに明確な相異が認められた。③血中濃度及び喀痰中濃度の経時変化のパターンにも薬剤の種類ごとに差が認められた。 β -lactam 剤の喀痰中濃度の増減は、血中濃度の高低に追随して変化し、また、起炎菌が消失して炎症が改善するのに伴って喀痰中への移行率が低下する。TPは、血中濃度パターンは β -lactam 剤に近似するが、喀痰中濃度は、24時間以上わたって同一濃度を持続し、また炎症の改善に伴う移行率低下も認めなかった。④起炎菌に対するMIC、喀痰中濃度ピーク値と細菌学的効果を調べると、 β -lactam 剤、TP、MINOでは、喀痰中濃度がMICを超したものはすべて有効であった。喀痰中濃度がMICに達しない症例は、CPおよびDOXYは無効であったが、 β -lactam 剤では13例の有効例が存在した。一方、AG剤は、喀痰中濃度がMICを超した2症例も含め、すべて無効だった。⑤喀痰中濃度がMICに達しなかった β -lactam 剤投与の7症例において、局所痰中濃度を同時に検討したところ、局所痰中濃度がMICを超した4症例は有効、局所痰中濃度がMICに達しなかった3症例は無効だった。⑥ β -lactam 剤は、炎症の改善に伴って喀痰中への移行率が低下するため、治療後期における効果の低下や、最初の起炎菌よりもMICの低い、より感受性が高い細菌による菌交代も起

こる場合がある。⑦今回 Barrier と意義が異なるが、気管支拡張症の肺動脈シンチグラムで血流の欠損している病巣気管支内分泌物への β -lactam 剤の移行が極めて低率であり、これが抗生剤の全身投与による治療における難治性の原因の一つであることを示した。

考按: Blood Bronchus Barrier は、Blood Brain Barrier と異なり、組織学的ならびに生理学的裏付けはまだ知られておらず、化学療法剤の移行パターンの類似性から考えられたものである。そこで、今回の成績から、気道と脳における Barrier の相似点と違いをまとめると、炎症の急性期と回復期における β -lactam 剤の移行パターン、および TP の移行が良好である点は両者が一致するが、AG 剤は脳では移行が低率であるのに対して、気道では高い移行率を示す。さらに、AG 剤は、慢性気道感染症においては、喀痰中濃度が起炎菌の MIC を凌駕するにもかかわらず菌が消失せず、また菌の耐性化が起らないから、薬剤が真の病巣を通過していない可能性も考えている。今後、Blood Bronchus Barrier の特性をさらに明確にすることが必要であるが、今回の成績において、慢性気道感染症における起炎菌決定と薬剤感受性測定ばかりでなく、Blood Bronchus Barrier の特性を充分考慮した上で薬剤の選択、投与量・投与方法の決定を行なうことが重要であることが示された。さらに、 β -lactam 剤の移行率漸減の特性から、投与量を漸減していた従来の化学療法法の再考や、全身投与で極めて移行率の低い病巣に対する局所療法法の併用をも含め、さらに検討を続けたい。

おわりに: 以上、極めて困難なテーマに対し、各演者からの優れた報告があり、次の 3 点をめぐって討論が行なわれた。①細菌性髄膜炎において起炎菌が異なった場合、バリアー通過性に差があるか。②臍丸は薬物移行に対しバリアーをもって保護されているのに対し、卵巣へ容易に薬剤が移行する事実は、いかに考えたらよいのか。③すべての臓器感染症におけるバリアーの存在の意義を知ることによっていかにこれを臨床上化学療法に役立たしめるか。

①に対し司会の小林は、LITHANDER らの家兎髄膜炎における penicillin G の髄液中移行の実験では、連鎖球菌>髄膜炎菌、肺炎球菌>ブドウ球菌と移行に若干の菌種差があり、臨床例でも髄膜炎菌<肺炎球菌、インフルエンザ菌とする報告があると答え、起炎菌による差異の存在することを示唆した。②に対し、高瀬は今日の見解として、胎盤は従来からの考えと異なり、薬物はすべてこれを通すという考え方が一般的であるとの見解を示したが、抗生剤に限っていえば母体血清中濃度の 2 分の 1

以上は通らないことから、やはり Placental Barrier は存在すると述べた。卵巣へ抗生剤移行は極めて容易であることを再確認し、たとえば Cefotaxim 1 g i.v. の時、卵巣への移行は 10.5 μ g/g であるが、卵胞への薬剤移行は未検討であると答えた。第 3 の点に関しては、このシンポジウムを契機に、より深いバリアーへの理解が深まることによって、将来活用されるであろうとの各演者と司会者の考えが述べられた。

原会長が最後に指摘したように、バリアーの存在を単純に各感染臓器にあてはめることは、現段階においても注意すべき観点であるというべきであろう。司会者として今後さらに、この面の深い研究を心から期待するものである。

新薬シンポジウム: BRL 25,000

1. 抗 菌 力

三 橋 進

群馬大学微生物学教室

BRL 25,000 は Amoxicillin (AMPC) と β -lactamase の阻害剤である Clavulanic acid (CVA) の合剤で、*in vitro*, *in vivo* における抗菌作用を検討した各施設の成績を収載した。

1) 抗菌スペクトル: BRL 25,000 は AMPC 耐性菌、特にペニシリナーゼを産生するグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して強い抗菌力を示した。また AMPC 感受性菌に対しても AMPC と同程度の抗菌力を有していた。しかし *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* に対する抗菌力は弱い。CVA は単独ではグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して弱い抗菌力しか示さない。

2) 臨床分離株の感受性分布: 臨床分離された *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *H. influenzae*, *B. fragilis* の AMPC 耐性菌に対して、BRL 25,000 は強い抗菌力を示し、その MIC は AMPC 感受性菌と同程度まで低下した。これらの耐性菌は大部分が PCase 産生菌である。

3) β -Lactamase 産生量と MIC: *E. coli* と *K. pneumoniae* の MIC と PCase の生産量の相関を示すと、PCase の生産量の多い株ほど MIC が高いことが認められる。

4) β -Lactamase 産生臨床分離株の感受性分布: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* の β -lactamase 産生株に対する AMPC と BRL 25,000 の抗菌力を比較すると、CVA 添加による β -lactamase 阻