第 29 回日本化学療法学会西日本支部総会

期日　昭和56年12月3～4日
会場　広島市青少年センター，広島商工会議所
会長　仁平　寛巳（広島大学教授）

特別講演

1. がんの免疫化学療法

服部孝雄
広島大学原医研外科

近年がんの免疫療法に対して大きな期待がもたれている。しかしながら，特異的ながんの免疫療法が現実のものになるには，まだかなりの年月が必要であろうと思われる。したがって現状は非特異的に患者の免疫能を高めて，これが結果として腫瘍効果なり，延命効果につながることを期待するものであるから，劇的な効果をねらうよりも，副作用を最小限におさえて，やんわりと患者に働きかけるような，そういうような形の治療法が望まれよう。免疫療法は手術，放射線あるいは制がん化学療法の補助的治療として考えられるべきであろう。

免疫療法の普及につれて，がん患者の免疫能をなるべく正確に追究する努力が続けられてきた。その結果がん患者の体の中では，がんの進行に従って多くの免疫抑制因子が，血清中に現われて，これがいろいろな形でがん患者のがんに対する応答をさまたげていることも，明らかにされてきた。われわれは早くからリンパ球幼若化反応を検討する中で，このような血清中の免疫抑制因子の存在を主張し，その解析を続けてきたが，その概要をかなり明確にすることができるようになった。さらに血清のみならず，細胞の方にも免疫抑制の役をになうものがあることも明らかにされており，この面もあわせて検討することが必要となってきている。これからの非特異的な免疫賦活療法は，ゆきあたりばったりに投与してきた時期から，一歩進んで免疫抑制因子の検討をしたうえで，これらの因子の活性を助長しないようなものを，選んで使用するような時期に入ってきたといえよう。

また血清中の免疫抑制因子の存在が明らかになれば，その対策としてこれを積極的に稀釈乃至は除去することも，有力な治療の手段となり得る。その具体的な手段としては，血漿交換療法が考えられる。最近われわれは本法をがんの免疫化学療法の中にとり入れており，その概要についても簡単に述べた。

2. 腎疾患と抗菌剤の分腎的排泄
——感染結石を中心として——

桐山雷夫
京都大学泌尿器科

内科的腎疾患と泌尿器科腎疾患の相違を左右の分腎機能に差があるという立場に立って，泌尿器科腎疾患から腎感染結石を選び，その成因を述べ，この際の化学療法の意義および抗菌剤の分腎的排泄の研究の必要性について述べた。

現在，UTI は単純性と複雑性に大別されるが他に UTI に続発する泌尿器疾患があり，この一つが感染結石である。したがって感染結石は UTI を伴う尿石の意味ではなく，UTI で発生した尿石の意味である。

尿路の感染防禦機構のなかで主要なものは voiding defense mechanism と粘膜の細菌粘着阻止作用と考えられる。演者の研究と文献的考察から感染に対して尿路では尿が充分にかつ停滞なく流れ，しかも細菌がこの尿流によって完全に除外されることが必要である。SEM で観察すると非細菌性化学的（*Proteus vulgaris* 培養沪液）および機械的膀胱炎では，粘膜上皮細胞は著しく損傷される。これらのことから感染結石が完全に除去されても粘膜に粘着した無数の細胞が存続するだろう。また臨床例から細菌粘着阻止作用が再生されるには数か月を要することを知った。

感染結石の大部分は magnesium ammonium phosphate (MAP) からなり，*Proteus mirabilis* (*P. m.*) 感染を伴い樹枝状結石を形成しやすいことを臨床例から指摘した。ついで研究成績から MAP 結石は *P. m.* の urease によって尿中の尿素が分解されアンモニアを生じ，尿がアルカリ化すると MAP の溶解度が急落して結石を発生することを述べた。さらに urease 阻害作用のある 16 種の hydroxamic acid の阻害作用を比較し，これらは *in vitro* および *in vivo* で *P. m.* 感染に伴う尿 pH の上昇，アンモニア濃度の増加，結石重量の増加などを抑制することを述べた。また hydroxamic acid に抗菌作用のないことを確めた。

CMZ 療法によって尿培養が無菌になったとしても結

石培養では陽性のものが大部分で，CMZ 療法前後の尿培養，結石の wash, crush の培養で細菌菌種の異なるものが多かった。crush 培養では大半が *P. m.* であった。これらの *P. m.* のディスク感受性をみると cephalosporins や aminoglycosides に広く感受性があり，特に後者では pH 7.5 になると MIC が約 100 倍増強することを述べた。ただ CMZ の結石内移行は結石の硬度によりさまざまであった。したがって結石を完全に除去しても病因を除去したことにならず高率に，結石片を残存させれば全例に結石が再発する。現在，上述のような事実から術後長期間（数か月以上）にわたって抗生剤を投与し，現在は結石の再発をみていない。

感染結石の多くは一側性であり，このため抗生剤の分腎的排泄の研究が必要となった。尿管切石術に際して調べた Cefsulodin, Cefmenoxime, AMK, PIPC の分腎的尿中濃度をみるとこれらの抗生剤の排泄動態には大きな差があった。Cefmenoxime の分腎的排泄を経時的にみると分腎機能に差があるものとないものの間にも大きな差があった。

教育講演

1. 好中球を中心とした食細胞機能異常症

臼井朋包
広島大学小児科

細菌による反復重症感染を主徴とする疾患の一部に，その病因が先天性，遺伝性の食細胞機能異常によると考えられるものが近年相次いで発見されている。同時に，易感染性を随伴する既知の疾患においても食細胞機能異常が見出され，広く生体の感染防御機構における食細胞の役割が臨床および基礎分野から関心が高まっている。現在知られている食細胞機能異常症は，ほとんど末梢血中の好中球と単球に限られているが，組織マクロファージの機能障害併存の推測されるものもある。しかし，技術的な問題やマクロファージの多様性も相まって，食細胞に共通した機能異常とするには未解決のものが多い。

貪食・殺菌反応から見た食細胞機能は，細胞と多種の液性因子の共同作業による数段階の連続反応から成る。走化，オプソニン作用，付着，貪食，ファゴリソゾーム形成（脱顆粒），細胞内殺菌・消化などに分解できるが，一連の反応であるため初期段階障害が最終段階にまで影響する場合もある。また，各段階の反応には多くの因子が絡み合い明快な解析の困難なものも多い。さらに，走化性をはじめ食細胞機能に及ぼすリンパ球の影響，逆にリンパ球機能への食細胞作用など，生体感染防御反応の仕組はその複雑な様相を増しつつある。

易感染性の主因が食細胞機能異常に帰せられている先天性，遺伝性疾患の代表として，慢性肉芽腫症，Chediak-Higashi 症候群の自験例を提示し，人体を舞台とした典型的な experiment of nature としての食細胞機能異常症の臨床および病因論についてまとめてみたい。

2. 細菌検査の自動化，特に薬剤感受性検査について

古田格
近畿大学臨床病理

近年，細菌検査室では，各種検査材料から分離されるグラム陰性桿菌の分離頻度には年次的な増加がみられる。そして，これらのグラム陰性桿菌は多剤耐性を示すものが多い。それゆえ，分離菌に対する薬剤感受性パターンを知り，適切な治療がなされなければならない。

薬剤感受性検査にはディスク法と MIC 法があるが，日常検査では簡便さと，経済性から，ディスク法が採用されている。しかし，本法はいろいろな因子によって成績が影響され，正確性や再現性に問題がのこる。そのため，薬剤感受性検査の精度管理の必要性が指摘されている。なかでも，最も致命的な欠点としては，成績が得られるまでに時間がかかりすぎることであり，細菌感染症の治療や診断に大きなマイナスとなる。そのため，このような問題点を解消することを目的として，迅速に成績が得られる細菌検査自動機器の開発が急がれている。

自動機器による感受性検査には，方法的にプロス希釈法とディスク溶出法が用いられる。現在までに，AMS (Vitek), Autobac (Pfizer), MIC 2000 (Dynatech) などの機器が開発されている。これらの自動機器による細菌の検出には比濁法（光散乱，透過光），電気的インピーダンス，Optical particle counter などの方法が採用されている。それぞれの機器には長所と短所があるが，これらのうち，検体の処理能力が高く細菌検査室での使用が期待できるものとして，AMS と MIC 2000 が挙げられる。AMS では用手操作が他の機器に比較して軽減され，最も自動化が進んでおり，尿検査，細菌，そして真菌の同定も可能で多目的に利用できる。MIC 2000 は液体希釈法による微量法で，最大の特徴としては MIC 値で感受性成績が得られることにあり，測定には MIC プレートが用いられる。自動化の利点としては技術的エラーの減少，成績の客観性，検査所要時間の短縮，コンピューターに直結，検体処理能力の向上などが挙げられる。

薬剤感受性検査は方法，接種菌量，培地，および測定条件に影響される。それゆえ，自動機器による薬剤感受性検査においても，標準法が採用され，用手法による標

準法との比較や評価が，多くの標準株や臨床分離株でなされ，多くの有益なデータを蓄積するまでは厳重になされなければならない。

細菌の増殖を連続的にモニターしたり，コンピューターによる解析は，迅速な判定を可能にする。自動機器による迅速な薬剤感受性成績は，その臨床的な有用性において大きく評価されなければならない。将来，自動化法による薬剤感受性検査は着実に進歩するだろうし，採用する施設も増加するだろう。

シンポジウム

膀胱炎の治癒と再発

大越正秋
東海大学泌尿器科

西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

はじめに

複雑性膀胱炎は治癒し難く，感染菌が一旦消失しても間もなく再発がみられる。一方，急性単純性膀胱炎は抗菌剤の投与によって非常に速やかに治癒するが，やはり再発がみられる場合が少なくない。

最近の本邦における尿路感染症に対する抗菌剤の薬効の検討に関しては，ほとんどが UTI 薬効評価基準に従って施行されるようになってきているが，この場合にはあくまでも薬効の評価という立場に立って，単純性では3日間，複雑性では5日間の投薬に対する反応で評価している。これに対して外国では，感受性細菌の感染症例のみについて治癒するまで投薬して治療し，ある期間後の再発を検討している場合が多い。

ある短期間の投薬に対する反応が同様であっても，薬剤の抗菌機序によってはその後の再発が起りやすいという薬剤も考えられ，この意味で薬効の評価の再発率の判定法を検討することも重要であるので，UTI 研究会では現在この作業に入りつつある。

再発の検討に際しては，まずその疾患が一旦治癒した時点を決めなければならない。完全に治癒しない状態で抗菌剤を中止して再発を検討することは，治療の不充分さのチェックであって，これは再発とはいい難い。したがって再発の検討には，まず治癒とは何かという問題が起る。

複雑性膀胱炎は尿路の基礎疾患を除去しない限り再発の宿命を持っている。したがって本シンポジウムでは主として単純性膀胱炎について，各演者の臨床検討成績をもとに，治癒とは何か，どんな治療方法が適当か，再発の実態，再発の原因，再発の予防効果，薬効評価としての再発の意義，などについて討議する。

1. 女子急性単純性膀胱炎繰返しの実状とその原因と考えられるものの検討

熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

本疾患が uncomplicated という条件にもかかわらず，繰返し発症しやすいことは，臨床上極めて興味深いものである。我々もかねてよりその原因に関し諸々検討しているが，今回は次の問題について成績を報告したい。

（1） 症例の既往歴検討により繰返し発症の実状を調査すると共に，病型（diffuse type と trigonourethritis type）と発症頻度との関係を分析してみた。mild inflamation type の群に繰返しが多いという所見となっている。

（2） 起炎菌が肛門→腟前庭→尿道→膀胱の道程を経て侵入すると考えられているが，もしその途中にある腟や尿道に菌が症状消失後も残存するようなことがあれば膀胱内侵入の機会がより多くなることが予想される。

現在発症していない婦人の調査で，最近膀胱炎を履患しているものは，未経験例より腟よりの菌分離率が高くなっていた。また膀胱刺戟症状のある症例では腟内グラム陰性桿菌（殆どは *E. coli*）の分離がさらに高頻度にみられることも認められている。さらに治療後，尿所見正常化後も尿道 smear から細菌や白血球が検出されるものが少なくない。

これらのことから繰返し発症の一部の原因には尿道・腟などに菌残存があるのではないかと考えている。

（3） そこで実際に抗菌剤で治療し，尿所見が正常化した場合に投薬中止後どの程度繰返し発症があるかを検討してみた。

PPA および Cinoxacin を3日間，AM-715 を7日間，投与 dose に差をつけ，投与中止後1～2週間目のぶり返しを調査した。ぶり返し例では治療前分離菌と比較し，再燃か再感染かも検討してみたところ，投与薬剤の種類，投与量，投与期間で差はあるにせよ，再燃が決して稀でないことが認められ，上記の所見と一致するものと解釈している。今後はどのようにこの再燃を予防するかを臨床的に検討してゆきたいと考えている。

2. UTI 薬効評価基準による急性単純性膀胱炎の治療と再発の問題点

河村信夫
東海大学医学部泌尿器科

急性単純性膀胱炎に対して抗菌剤を3日間投与し，UTI 薬効評価基準に従って効果の判定を行ない，その後7日目，つまり投薬開始から 10 日目に再発を検討した。

3日目投与で UTI 基準でいうところの著効の状態になった症例と有効になった症例をえらび，7日後に，白血球数一視野 10 コ以上，細菌数 10^4/ml 以上，排尿痛ありの3条件をともにみたす状態になったものを再発した症例と判定した。

60 例に投与し，投与終了時 46 例が著効，14 例が有効と判定された。さらに7日後，著効から2例，有効から5例の再発がみられた。

膀胱炎を頻発する女性に，毎朝第一尿をウリカルトを用いて培養すると，同じ菌が常に出現し，尿道，尿道口周辺に膀胱炎を起すような菌が常在し，時々進入して炎症を起すことが疑われた。対照の膀胱炎を起さない女性では 10^3 以下の菌数しか発見されなかった。

UTI 研究会関連諸施設からのケースカードを集計すると，3日間投与より7日間投与の方が，投与終了時の治癒効果がよいが，再発については両群に差がないという結果が得られた。

また再発例について検討すると，3日間投与では同じ菌で再発するものが多いが，7日間投与後の再発の菌は，約半数が投薬開始前の菌と異なった菌種であり，これまで仮に再発という語で扱ってきた状態の中に，再燃と再感染の2つの状態のあることが確認された。

3. 再燃と初期治療

河田幸道
岐阜大学泌尿器科

急性単純性膀胱炎の治療終了後，早い時期に認められる再発の多くは再燃と考えられるが，この再燃は初期治療の方法に問題があると考えられるため，まず初期治療と再燃の関係について検討した。

対象は UTI 基準に合致する女性の急性単純性膀胱炎で，薬剤は Cephalexin 1日1g（分4）とした。治療期間は3日，5日，7日または 10 日とし，治療終了後1週間投薬を行なわずに経過を観察し，再発の有無を検討したが，再発判定は統一基準に従い，再発あり，再発疑，再発なしの3段階に判定した。

初期治療期間と再発との関係は，再発疑を含めた再発率が，3日間，5日間治療群で若干高く，しかもこの中に占める明らかな再発例の頻度が高かった。初期治療効果との関係では，著効例におけるより有効例における再発率が高く，また初期治療効果は治療期間が長くなるほど著効率が高くなる傾向を示した。これらのことから，再燃を最少に抑えるに必要な初期治療期間は，7日以上が適当と考えられた。なお治療前に分離された感染菌の，Cephalexin に対する感受性と再発との間には，一定の関係は認められなかった。

次に Ampicillin または Nalidixic acid を1週間投与して尿培養が陰性化した後，さらに1週間 sulfa 剤を投与した症例について，長期間経過を観察した際の再発を検討した。観察期間は膀胱炎の初発例 69 例では平均 295 日，過去に膀胱炎の既往のある再発例 98 例では 430 日間であるが，前者では再発は8か月以内に起こり，累計再発率は 42%，後者では 16 か月まで再発が認められ，累計再発率は 50% であった。この場合の再発は大部分が再感染と考えられ，治療終了後の早い時期にみられる再燃に比べ，その頻度はきわめて高率であると考えられた。

4. 急性単純性膀胱炎の治癒と再発

守殿貞夫
神戸大学医学部泌尿器科学教室

急性単純性膀胱炎（以下 AUC とする）の治癒と再発について検討した。

対象は AUC 患者（UTI 薬効評価基準の AUC 患者条件に合致するもの）356 例である。その内訳はA群：投薬期間3日，257 例，B群：7日，99 例で，使用抗生剤はA群では Cefaclor（750 mg/日，以下 CCL）が 125 例に，Cephalexin 複粒カプセル（1 g/日，以下 CEX）が 132 例，B群は CEX の同量である。効果判定は UTI 基準により，A群は3日目，B群のそれは 3，7日目の両日に判定した。再発判定は休薬7日後に行ない，B群の 10 例では 14 日後にも行なった。再発防止についてはB群の半数例にリゾチームを併用しその効果を検討した。

成績：各群の総合臨床効果には差は認められなかった。再発判定基準は患者条件を満たすものとし，再発疑は再発と無所見との中間症例とした。各群の再発および疑の頻度はA群-CCL の著効群で 20%，有効群で 38.9%，A群-CEX の著効群で 27.1%，有効群で 45.5%，B群では3日目著効-7日目著効群で 18.9%，有効・著

効群で 23.5%，著効・有効群で 40.0%，有効・有効群で 84.6% であった。以上の成績は最終効果判定時に有効のものは著効に比べ再発および疑例の頻度が高いことを示しており，B群の著効・著効群と有効・有効群との間には有意差が認められている。再発疑例における検討項目別陽性頻度は細菌尿が約 80% の症例で陽性であったのに比べ，膿尿は約 50% で，排尿病は約 10%と少なかった。B群の再発疑のうち休薬 14 日後の成績では症状を認めないが，細菌尿のみを認める症例が多く，また再発判定時（休薬7日後）に細菌尿のみ認めた症例で休薬 14 日後に症状を認めたものは6例中1例のみであった。なおリゾチーム投薬群では休薬 14 日後の細菌尿出現率は低かった。

まとめ：以上より AUC の標準的な治療期間は7日以上で，治癒とは症状消失し，膿尿5コ/hpf 以下，原因菌0が妥当と考える。再発については疑の範囲が広いので細分化して評価すべきと考えている。

5. 急性単純性膀胱炎の治癒と再発

大井好忠
鹿児島大学泌尿器科

急性単純性膀胱炎は極めて治癒しやすい疾患であるとされているが，抗菌剤を3～5日間投与しただけでは必ずしも 100% 治癒するものではない。各種抗菌剤を3日間投与した 483 例のうち総合有効率は 90.9% であるが，著効率は 65.4% に過ぎない。本症では CRP, ESR は異常値とならず，免疫グロブリンも平行した変動を示さない。C_3，血清鉄は有意の変動をみせる。しかし ABPC 1日 1g 分4投与で追求すると血清鉄の正常値域への変動は早く，C_3 値も4～6日で正常化するため示標たりえない。171 例の本症に ABPC 1日 1g 分4投与を継続して検索した結果，平均で自覚症状2日，血清鉄3日，細菌尿 3.5 日，膿尿 3.8 日，C_3 4～6日，膀胱粘膜正常化 6.5 日の順に正常化した。内視鏡的に膀胱粘膜が正常化した時点は一応組織学的治癒と理解できるので，この時点を臨床的治癒と考えたい。

本年度鹿児島大学ならびに関連病院を受診した本症患者 267 例について調査した結果，104 例（39.0%）が全く再診していないことが判明し，本症の特徴の一面と考えられた。3日間投薬群 30 例中著効例は 23 例（76.7%）であり，うち 13 例はその後再診していない。2週以内，以上再来例における再発に差はみられなかった。5日投薬群 62 例の著効率は 79.0% で3日投薬群と有意差はない。著効群の方が再診しない率が高く，2週間以内に再発する例が多い傾向にあり，不完全治癒の状態で無投薬にすることの危険性を示唆した。7日投薬群の著効率は 92.7% と有意に高く，非再診率が 47.4% と増加したが，これは非再燃と解釈された。しかし2週間以降に再発する例が多くみられた。再発例 19 例中 11 例（57.9%）は異種菌感染または異種菌の混合感染例，または再発までの期間が有意に長い症例であり，再感染と考えられた。

特別発言 1：膀胱炎の治癒と再発

藤村宣夫
徳島大学泌尿器科

昭和 51 年から 56 年 10 月までに徳島大学泌尿器科を受診した女子急性単純性膀胱炎患者のうち，治療終了後，7日間以上の follow up がなされていた 121 例を対象に再発に関する検討を行なった。

診断基準は UTI 薬効評価基準の患者条件と同一にし，治癒判定基準は排尿痛・排尿時不快感・残尿感などの症状がすべて消失し，白血球数は1視野1個以下，生菌数は0とした。

再発判定基準は排尿痛・排尿時不快感・残尿感のうちいずれか一つでも出現し，白血球数は1視野1個以上，生菌数は菌量にかかわらず positive の3条件を満たすものとした。

まず，治療期間と再発率についてみると，3日間治療は 23.1%，7日間は 16.7%，14 日間は 9.3%，21 日間は 9.1% で，全体では 121 例中 17 例，14.1% で各群間に有意差はみられなかった。

次に，“再発なし” 104 例と “再発あり” 17 例について患者背景を比較すると，年齢，および受診前1年間の膀胱炎既往には差はみられなかったが，使用化学療法剤に対する起炎菌の感受性では “再発あり” 群では感受性㊀薬剤が有意に多く投与されていた（$P<0.05$）。

また，治癒と判定され，治療を終了した時の尿中上皮細胞について，出現率と再発の有無を比較検討したところ，7日間治療群では “再発なし” は 24%，“再発あり” は 67% と両群に 5% の危険率で推計学的有意差がみられ，急性単純性膀胱炎における粘膜上皮細胞の脱落と修復は7日から 14 日までに大半が完了するものと推測され，上皮細胞の消長が治癒判定の一指標となりうると考えられた。

特別発言 2：急性単純性膀胱炎の再発に関する検討

近藤捷嘉
高知医科大学泌尿器科

急性単純性膀胱炎の再発について検討した。再発の判定は大越らの基準（第 28 回化療総会）に従った。

1. 3日間化学療法（ABPC あるいは MLX）を行ない，UTI 基準で著効もしくは有効と判定された 66 例を対象とし，化療終了後1週間目の再発について検討した。著効 42 例では再発（あり＋疑い）は 13 例（31.0%），有効 24 例では 13 例（54.2%）に認めた。膀胱炎既往との関係をみると，既往を有する 30 例中 16 例（53.3%）に，既往のない 36 例中 10 例（27.8%）に再発を認めた。

再発した 26 例の再発判定時における尿中細菌は全例陽性であった。また，薬効判定時に排尿痛（－），尿中白血球（－）で尿中細菌のみ陽性であった 20 例についてみると，10 例が再発を来し，残りの 10 例が再発なし（菌陰性）となっている。これらのことからも，状症の再発を検討するうえで，尿中細菌の推移が特に重要と考えられる。

2. 岡山赤十字病院泌尿器科（近藤 淳部長）において急性単純性膀胱炎のため種々の化学療法を受け，UTI 基準より著効もしくは有効と判定された症例の再発について検討した。再発のため再び同科を受診し再発あり（3条件全てを満たすもの）と判定されたのは 33 例である。再発までの期間をみると全体で平均 13.6 週であり，化療期間，年齢との関係について検討したが特に差を認めなかった。

3. それぞれの群での治療前と再発時の菌種について検討した。同一菌種による再発は 70～80% に認めた。再発までの期間が長い症例では再感染によるものと考えている。

特別発言 3：女子の再発性尿路感染症の再発予防法—抗菌剤の少量，就寝前1回内服法

中野 博
広島大学泌尿器科

年2回以上の再発を繰り返す女子の非複雑性尿路感染症を対象とし，1日1回，就寝前に排尿してから抗菌剤 Nalidixic acid (NA), Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), あるいは Pipemidic acid (PPA) の少量内服を6か月間継続し，尿路感染症の再発予防効果とその影響を検討した。その結果，再発回数は NA は 1/8, ST は 1/10, PPA は 1/20 に減少した。ST の予防投与により6か月の再発防止効果を得た症例を2分して，さらに本治療法を6か月間継続した例と中止して追跡した例における再発回数は差を認めなかった。

副作用の発現頻度およびその内容は通常の短期治療時の場合と同様であった。投与前および投与中における外尿道口周囲細菌叢中の細菌に関して ST と PPA について検討した。いずれの場合も投与前に比較して *E. coli* が減少し，*S. faccalis* や *S. epidermidis* の増加傾向を認めた。MIC は ST で軽度の上昇傾向を認めたが PPA ではほとんど変動は認めなかった。

司会者のまとめ

大越正秋，西浦常雄

討論の対象として，検討方法を統一した症例 423 例を各演者から集積し解析した。これらは急性単純性膀胱炎（以下 AUC）において一定の治療期間終了後7日目の観察を行なったもので，再発の判定は UTI 薬効評価基準で「著効」の状態を保ったものを「再発なし」，AUC の条件がそろったものを「再発」，その他を「再発疑」とした。これらの成績をもとにして討議し，以下の結果を得た。

1. 3日間の治療では，「疑」を含めた再発率は 20% を超えるのに対し，5日間，7日間，あるいは 10 日以上治療を行なった群では再発率はいずれも 10% 以内で，しかもほとんどが「再発疑」症例であった。

2. 治療終了時に「有効」の状態の症例は再発率が大である。

3. AUC の標準的治療方法としては，感染菌に感受性のある抗菌剤の7日間以上の投与が必要である。なお投与量は初めは常用量が必要であるが3日目に「著効」の薬効が得られた場合には減量しても差支えないものと思われた。

4. AUC の臨床的な「治癒」の指標は7日間以上の治療によって症状，膿尿，細菌尿のいずれもの消失した場合（すなわち「著効」の状態）とすることができる。

5. 「再発」と「疑」の症例は3日目の薬効判定で細菌尿が残存する場合が多く，「再発なし」の症例では細菌尿が膿尿より早期に消失するのと対照的であった。

6. 「再発」あるいは「疑」時の所見では，症状の再現は少なく細菌尿のみ「再発」が多い。「再発疑」症例の中で真の「再発」症例の選別は現段階では不可能である。

7. 再発抑制療法（少量長期間投与）は「再発」（再感染）の予防に極めて効果的であった。

8. 「治癒」と判定されたあと7日目の観察で10%程度の「再発疑」が認められたことは，AUC の基盤に尿道炎，尿道狭窄，先天奇形，神経因性膀胱，膀胱尿管逆流など潜在性の器質的機能的宿主因子の存在が強く考えられた。

新薬シンポジウムI

T-1982

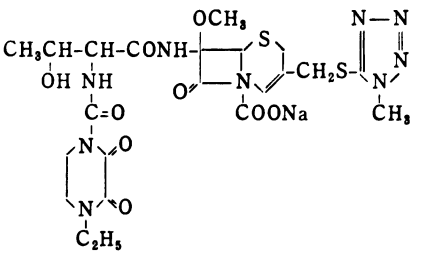
上田 泰
東京慈恵会医科大学

勝 正孝
国立霞ケ浦病院

はじめに

T-1932 は富山化学工業(株)と科研化学(株)とで共同開発した cephamycin 系の新抗生剤で構造式，化学名は次のようである。

構造式



化学名

Sodium 7β-[(R)-2-(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-(S)-3-hydroxybutanamido]-7α-methoxy-3-[(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl) thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate

本剤は各種細菌産生の β-lactamase に対し強い抵抗性を示し，グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する。特に *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* などのグラム陰性菌に優れた抗菌力を示し，しかも *in vitro* 効果に比べて，実験的感染症での効果が優れているという特徴がある。また，本剤は血清補体による殺菌効果を受けやすいように菌の表層構造を変化させる力が強いという結果も得られている。

本剤は経口ではほとんど吸収されず，筋注または静注により投与量に比例した体液内濃度が得られ，各種組織への移行性も良好である。ヒト血中での半減期は約100分で，ほとんど代謝を受けず大部分が未変化体のまま尿中および胆汁中に高濃度で排泄され，尿中排泄率は8時間で約80%である。

一方，各種動物における一般薬理，急・慢性毒性，腎毒性，生殖試験，抗原性試験などには特に問題になる所見はなく，また，第一相試験でヒトでの安全性の高いことが認められている。

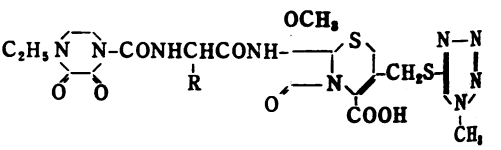
以上の諸成績から，本剤の抗生剤としての有用性が示唆されたので，研究会が組織され，基礎的ならびに臨床的研究が全国94の研究機関によって続けられてきた。現在までに約1,200例の症例成績が集まり，本剤の有用性を評価する時期に至ったので，ここに今日までの本剤の研究成果の概要を報告する。

基礎1：開発経緯

才川 勇
富山化学工業(株)綜合研究所

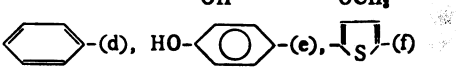
Cephamycin C の発見以来，7α-methoxy cephem 系抗生剤として Cefoxitin (CFX), Gefmetazole (CMZ), Cefotetan (YM-09330) および Latamoxef (LMOX) が相次いで開発され，本学会シンポジウムにおいて報告されている。1-ethyl-2, 3-dioxopiperazine は Piperacillin および Cefoperazone (CPZ) の moiety として優れており，7α-methoxy cephem 系抗生剤への応用を企画した。

その結果，一次スクリーニングにおいていずれも D-アミノ酸よりなる化合物（I）が選定された。Id-f は *Ps. aeruginosa* に対し MIC 6.25～12.5 μg/ml を示したが Ia-c は無効であった。また *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *S. marcescens* の標準菌に対して，対照の CMZ より良好な MIC を示したが *S. aureus* に対しては CMZ より劣っていた。



(I)

R=CH_3-(a), CH_3CH(OH)-(b), CH_3CH(OCH_3)-(c),



Ia-f のマウス感染防禦試験では Id-f の ED_{50} 値が対照の CMZ, CPZ より劣り，MIC と相関しなかった。一方，Ib はこの系統化合物のうち極めて優れた感染防禦効果を示した。マウスおよびウサギに Ia-f を i.m. 投与した時の血中濃度推移はラットで CMZ と類似したパターンを示したが，ウサギでは Ia-b が対照の CMZ より