

第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：昭和 58 年 12 月 1～2 日

会場：佐賀市民会館，佐嘉神社記念館

会長：熊澤 浄一（佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門）

レクチャー (1)

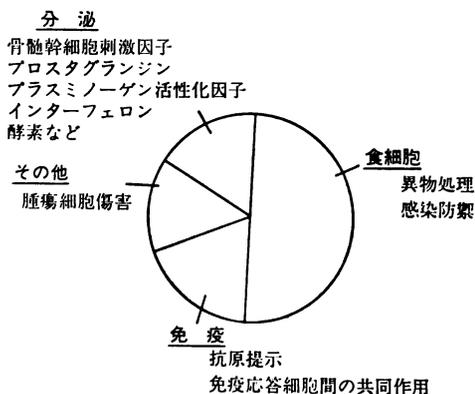
マクロファージの機能と生体防禦

永山 在明

佐賀医科大学微生物学教室

われわれは多くの微生物に囲まれた環境で生活している。そのため絶えず病原微生物による感染にさらされているが、生体側のいくつかの防禦機構によって病原体の侵入を排除している。まず皮膚や粘膜は外部からの攻撃に対して機械的な障壁 (barrier) となっているが、さらに分泌液に含まれる酵素や IgA 抗体は化学的障壁となり、正常細菌叢は生物学的障壁を形成し、病原体の生体内への侵入を防いでいる。このような非特異的な障壁を突破して病原体や異物が侵入してくると、遊走してきた食細胞に取り込まれ殺菌・処理されていく。食細胞には、多核白血球に代表される顆粒球 (granulocytes) と単球やマクロファージと呼ばれる単核食細胞 (mononuclear phagocytes) がある。白血球は、ミエロペルオキシダーゼ系による殺菌能の他に、活性化酸素や陽イオン蛋白などを有し、殺菌能が強く感染防禦の第一線を担っている。マクロファージは白血球に比べて殺菌能は弱い、一方ではリソソームの酵素活性が高く、図 1 のようにいくつかの機能を持っている。

図 1 マクロファージの役割



したがって、単に食細胞として病原体や異物を排除す

るのみならず、その後の免疫系の誘導にも関与して生体防禦に大きく貢献している。そこでマクロファージの機能から、その食作用と免疫の誘導作用の二つをとりあげ、われわれの実験結果もふまえて述べる。

細胞外の粒子や可溶性分子を細胞内に取り込む現象は、食細胞にかぎらずすべての細胞に普遍的な現象でエンドサイトーシス (endocytosis) と呼ばれ、小さな粒子や分子の場合飲作用 (pinocytosis)、大きな粒子の取り込みを食作用 (phagocytosis) と呼んでいる。マクロファージにとってこの食作用は最も基本的な機能である。

食作用は、マクロファージの細胞膜表面が異物と接触しその異物を認識して始まる。

1) 細胞膜表面と異物との結合 (attachment) は

- 抗体の Fc 部分と結合するレセプター
- 補体 C3 に対するレセプター
- 非特異的なレセプター

を介して行なわれる。

2) 次に細胞膜が異物をとりかこむようにして細胞内に取り込み (ingestion)

3) 食空胞 (phagosome) となり、

4) リソソームと融合してファゴリソソーム (phagolysosome) を形成し、

5) 殺菌 (killing), 消化 (digestion) と進行し

6) 外部へ放出されて終る。

特に膜レセプターの移動や取り込みの過程では細胞膜の運動が必要である。細胞の運動には非筋肉系の細胞においても、アクチン-ミオシン系の線維 (マイクロフィラメント, microfilament) やコルヒチン感受性構造体 (微小管, microtubule), すなわち細胞骨格を形成する細胞内小器官が重要な役割を果していることが明らかとなってきている。

食作用と細胞骨格との関連を研究するためには、微小管に対するコルヒチン、ビンブラスチン、マイクロフィラメントに対するサイトカラシン B などの阻害剤が用いられる。異物との結合の過程は、サイトカラシン B の高濃度 (10 $\mu\text{g/ml}$) の場合、わずかに阻害がみられたが、コルヒチンやビンブラスチンは全く阻害作用がない。したがって、微小管とマイクロフィラメントの両者とも異

物と膜の結合に対して、直接には影響を及ぼさない。しかし取り込み過程の解析によって、径 5 μm 程度の赤血球やゼイモザン顆粒のような大きな異物は、微小管、マイクロフィラメントの両者が必要であり、ブドウ球菌や径 1 μm 前後の小きな粒子になると、マイクロフィラメントのみが必須であるような取り込み形式をとることが判明した。さらに Fc レセプターを介する取り込みでは、粒子の大小は無関係で微小管を必要とする取り込み形式であること、また抗生物質によって伸長した細菌も大きな粒子と同じ形式で取り込まれることが明らかとなった。このように食作用の過程では、微小管の機能が不可欠である。食細胞機能異常の一つ、Chédiak-Higashi 症候群は、微小管機能不全に由来すると考えられている。

ヒトをはじめ高等動物では、食作用によって単純に排除できない異物やその分解物質が非自己として認識されると、免疫系という次の生体防衛機構を発現させて処理しようとする。マクロファージは食作用機能の上に、抗原を処理し (antigen processing) さらに T リンパ球へ抗原を提示して (antigen presentation) 免疫の誘導にあずかる。この抗原提示機能は主要組織適合性複合系 (major histocompatibility complex, MHC) の I 領域にコードされている Ia 抗原 (I region associated antigen) を介するネットワークによって統御されていることが明らかとなってきた。通常マウスやヒトから採取するマクロファージとよばれる細胞は、採取方法によっても異なり機能的に均一な細胞集団ではない。また局在部位や成熟度によっても変化し、Ia 抗原の出現頻度についても一定せず、Ia⁺ マクロファージの均一な実験系を得ることは困難であり、抗原提示のメカニズムを解析する上で一つの障害となっている。したがって Ia 細胞としての機能をはじめマクロファージの機能を解明していくために、均一な株化細胞を樹立することが望ましい。われわれは、生後 6 週齢のマウス C3H/HeN の腹腔や骨髄からマクロファージを採取し、腫瘍ウイルスである SV 40 ウイルスを感染させて多くの株化マクロファージを樹立した。それらのなかからクローニングを行なって、均一な Ia 抗原陽性株を得た。この株は Fc レセプターを有し、酵素活性も高く、食作用活性も強い典型的なマクロファージである。しかも Ia 抗原が膜表面に表現されているので、H-2 の遺伝的な制限下、すなわち同じ C3H/HeN マウスの T リンパ球にのみ抗原を提示し、T リンパ球の抗原特異的増殖反応を誘導することができる。このような Ia⁺ 細胞は、T リンパ球とマクロファージ間のコミュニケーションのメカニズムの解明や、T 細胞のレセプターの解析などにも利用することが

できる。

以上述べたように、マクロファージは、食細胞として単純に異物や病原体を処理し排除する機能の他に、処理した抗原を特異的に T リンパ球に情報として提供し、免疫系を展開させて行くという二つの面で、生体防衛の鍵を担っている。

優れた抗生物質や化学療法剤の開発により最近の感染症の様相にも変化が生じてきた。医学の進歩に伴い昔の典型的な伝染病は減少してきたが、一方では人口の高年齢層の増加等もあって生体防衛機能が低下している人々も増加し、難治性のいわゆる日和見感染症が目立つようになってきた。日和見感染症は宿主の防衛機構のすきをついて発症してくるので、これからの抗生物質・化学療法剤の開発や、感染症の治療を進めて行く上で、病原微生物それ自身に対する直接的効果を期待することは当然であるが、さらに宿主の食細胞系や免疫系などの生体防衛機構を配慮し、より上手に活用していく必要があると考えられる。

レクチャー (2)

癌免疫療法の臨床

鳥 巢 要 道

九州大学医学部第一外科

免疫とは“はやりやまい”を免れるとかき、本来極めて特異性の高いものである。一度ある病気にかかると、その人は重い症状に悩まされるが、幸にも一命をとりとめた場合、その病に對し抵抗力をもち、二度とその病にかからなくなるとき、その人はその病気に対して免疫ができたというものである。医学が進歩し、病気の原因やいろいろなものが明らかになってきた今日でも、この免疫とは特異性の高いものであるという真理は全くかわっていない。では癌にも免疫が存在するか、すなわち癌にかかった人の体には癌に対する抵抗力が存在するかという問に対する答は、Yes である。有史以来数多くの臨床的事項がこれを証明し、また、無数の動物実験によりこのことは立証されてきた。しかしながら不幸なことに、我々臨床家が外来で癌患者を診るときその人の血液をとっても手軽に癌抗原を測定できるわけではない。その理由としては次のことが挙げられる。すなわち人間の癌は自分の組織より発生してくるものであり、臨床的に発見されるまでに長い期間存在するために生体がこの癌細胞を非自己と認識しにくい状態にある。加えて人間は遺伝子系が極めて複雑なため、遺伝学的にも非自己と認めにくい。それ故に癌組織のなかに癌特異抗原があるであろうことを信じて行なう方法が癌の特異的免疫療法である

が、日本でも世界でもこの方法で行なわれる癌の免疫療法は数少なく、理論と実際の解離に苦慮しているのが現状である。一方、人間は生まれ落ちてから外界の異物に対する抵抗力を増し、天寿を全うするまでその抵抗力は維持されている。しかしながら不幸なことに、その人の体に癌が発生し、次第に大きくなってくと病気の進行にともなって生体の抵抗力が落ち、そのことが癌の発育を促すという悪循環を繰り返しながら死に至る。現代医学の進歩にささえられて癌患者の落ちた抵抗力を増幅し、癌の浸潤、転移を抑制しようとする試みが始まり、癌免疫療法の主流を占めるようになったのが癌の非特異的免疫療法である。今回は癌患者の免疫療法を手掛けて10年に及ぶ今までの成績を紹介するとともに、今後の方向性を示してみたい。

癌の自然退縮とは何か

試験開腹に終わった癌患者が病院を去って、数年後の或る日、元気に外来を訪れることのあることは臨床経験の豊かな医師の経験するところである。昔から癌の自然退縮という言葉があり、Everson と Cole は 10 万人の癌患者に一人の割合でこれが起ることを報告している。癌特異抗原がまだ我々の手中にない今日、免疫療法を推進するにあたり忘れてはいけないことである。

免疫学的パラメーターとは何か

免疫学的パラメーターとは生体の外界からの刺激に対する抵抗力の多寡を推し量ることのできる各種マーカーを総称したものであり、免疫学の進歩にささえられて無数のパラメーターが知られている。免疫学的パラメーターを測定し、臨床に役立てるにあたり大切なことは、パラメーターの意義を、また特異的か非特異的かを正しく理解することであり、非特異的であれば患者の栄養状態にも大きく左右されることを覚えておかなければならない。パラメーターを上手に利用すれば癌の発見、再発の発見、治療方針の決定および予後判定に極めて有用であるが、反面、使用する医師の理解度と並行し、何の役にもたたないことも多い。最もよく利用されているツベルクリン反応一つをとってみても、これはツベルクリンという異物に対し生体がどの程度反応する力を持っているかを判定し、同じ異物である癌に対しての反応度合を推し量るものであることを忘れてはならない。癌の進行とともにツ反応は低下してくるが、癌そのものの進行とは何の関係もない。

消化器癌の免疫療法の現状（免疫賦活剤投与方法別の実際と効果）

1) BCG 生菌の皮内接種を主体とする全身免疫療法
我々は日本で最初に BCG 生菌による免疫療法を行ない、進行消化器癌、黒色腫、乳癌、肺癌、白血病などの

あらゆる種類の進行癌 2,000 余例に BCG 生菌の接種による非特異的免疫療法を行なってきたが、他に有効な治療法が見当らず我々のところでお引き受けする関係もあり、進行しすぎている症例が多いためその成績は極めて悪く、1年生存率は56%、3年生存率が9.8%と悪い。しかしながら担癌のまま5年生存した患者が5%あり、この5%の患者は免疫機構の賦活が成功し、遠発腫瘍の発育を抑え、5年経過した人々である。これら5%の（例えば大腸癌の肝転移など）人々の遠発腫瘍の発育度合を、シンチグラム、エコーなどで観察すると、腫瘍は緩徐ではあるが段々と大きくなってゆく傾向にあるものが多く、5年生存を果した担癌患者の長期予後が大変厳しいことも進行担癌患者の免疫療法の現状の一つである。これら担癌患者は癌に対する抵抗力が癌と関係のない感染などで速やかに低下することがあり、癌患者の延命には個々の症例にきめ細かな集学的対応の必要性を痛感するものである。BCG 生菌の接種による低下した免疫応答能の賦活が可能な症例にのみ長期の生存が可能であることより、免疫賦活剤の全身投与にもおのずと限界があり、癌の進行度合に応じた免疫賦活剤の適応、症例の選択も今後の課題であろう。

2) 癌性胸、腹膜炎に対する局所免疫療法

癌患者の末期に出現する胸水、腹水の貯留はその中に無数の癌細胞が浮遊していることも多く、極めて予後不良な疾患であり平均余命2~3か月といわれてきた。我々はこれら末期癌患者の免疫応答能を測定したところ、各種パラメーターの値に示されるように免疫応答機構の崩壊があり、もはや強力な免疫賦活剤の全身投与でも効果のないことを経験的に知った。これら胸腹水癌患者に溶連菌製剤の局所投与を試みたところ、胸腹水の消失、延命効果のあることに気づき、また胸腹水消失機構には生体の炎症細胞が関与しており、溶連菌製剤により活性化された好中球、マクロファージ、リンパ球、さらには好酸球が腫瘍細胞を攻撃、破壊せしめる像を得ることができ、人癌と生体の炎症細胞群との攻防をスライドグラス上で明確に捕えることができた。胸腹水の消失にともなう全身の免疫応答能の改善が延命効果に結びつくことより、胸腹水の消失機構解明は生体の炎症細胞とこれら炎症細胞が認識するであろう癌細胞との Interaction を解明することとなり、人癌の免疫を明らかにする格好のモデルと考えられる。これを解明することは、幸薄この世を去った人々への我々の責務であろう。

3) 転移腫瘍結節に対する局所免疫療法

黒色腫、乳癌の皮膚結節に代表される転移性腫瘍に直接、BCG 生菌、溶連菌製剤を投与することにより腫瘍の縮小をみ、中には完全に消失することもあるが、これ

らの症例に特徴的なことは、他に肺、肝転移や骨転移が存在し根治的な療法が全く不可能なときに行なわれるものであり、対象例はごく限られてくる。また開腹後の肝転移結節、直腸癌の手術創にみられる遺残腫瘍、Virchow 転移結節などにも応用し、そのあるものは著しい効果をおさめているが、この方法の場合全身の免疫化学療法による全身状態、免疫応答能の改善、維持は不可欠である。

4) 経口内服剤による免疫療法

術後患者の長期免疫療法に不可欠なものに経口内服による免疫賦活剤の投与がある。この場合、基本的には生体免疫応答能力の維持を主たる目的とすることが多く、患者も経口摂取が可能なことよりあまり進行した癌には適当な方法でない。我々はⅢ期胃癌患者の術後にカワラタケの主成分である PSK を長期投与する二重盲検法を行ない、再発の徴候を認めたら、速やかに強力な免疫化学療法に切り換える方法により、有意の病期寛解期間延長をみているが、今後は経口内服免疫賦活剤の癌の stage に合わせた適応が厳しく問われることとなろう。

その他、BCG 生菌、溶連菌製剤の内服も行なわれているが、適応を選べば有意の効果が期待できる。

終りに、癌の免疫療法を手がけて考えることは、他に有効な治療法のない進行末期癌患者でも、個々の症例を一人一人丁寧に把握し、きめ細かな集学的制癌療法を展開することにより、遠い遠い制癌への道が少しずつ開けてくるように思われる。

今回、臨床家のやれる癌の免疫療法の実際と失敗談をお話してまいりましたが、この機会をお与え下さいました会長熊澤教授、ならびに司会の労をおとり下さった酒井教授、御拝聴いただいた西日本化療の会員の方々からお礼申し上げ、この講演を終わります。

シンポジウム (1)

抗生物質と生体防御能

司会にあたって

原 耕 平
長崎大学第二内科

西 村 忠 史
大阪医科大学小児科

種々の医療の向上に伴い感染症にも多くの変遷がみられ、疾患によっては、臨床治療上新たな問題が生じている。

とりわけ化学療法の進歩、特に最近のセフェム系抗生

物質の開発は、抗菌域を拡大し抗菌力を強化して、その治療域を拡充している。しかし一方では、宿主における生理的、病理学的、医療的諸因子の存在により招来された感染防御機構の未完成や低下、さらには欠損が、感染症の重症化ならびに難治性の原因となり、その実態は増加の傾向にある。

このような現況下では、compromised host にみられる難治性感染症の治療効果をより高めるために、化学療法に加えて生体防御能の強化が必要となってくる。血清・免疫学の進歩によって近年生体防御機構の実態は明らかにされつつあるが、この機構は種々の因子が緊密に重なり合って発揮されるもので、画一的に論ずることはできない。本シンポジウムにおいて、すべてにわたり生体の感染防御機構と抗生物質の関連に関して述べることは、時間的にも内容的にも不可能に近いと考えられた。そこでまず非特異的感染防御機構をとり上げ、食細胞機能を中心に抗生物質の直接的な影響、さらには効果を述べ、その実態を把握するとともに、この面よりの実際の難治性感染症に対する治療の工夫や応用の可能性を論ずるよう企画した。

各演者からは、株化 macrophage の抗生物質存在下での食菌作用、人白血球の貪食・殺菌作用への抗生物質の影響やその効果、さらに好中球 polarization, superoxide 産生能, chemotaxis に対する抗生物質の影響について述べられた。

食菌作用と同時に主として細胞性免疫の反応に関与するマクロファージが、種々の因子により活性化された場合の殺菌作用に対する抗生物質の影響が、緑膿菌を指標に論ぜられた。

抗生物質の人白血球の貪食および殺菌作用に及ぼす影響には、抗生物質が直接菌に作用してそのため白血球による貪食や殺菌を容易にしている場合と、抗生物質が白血球内に移行して殺菌作用がより強化されることが考えられる。抗生物質が白血球の殺菌能を亢進ないし賦活化する点について、ペニシリン系およびセフェム系抗生物質をはじめ各種の抗生物質に用いて、白血球の貪食および殺菌能に対する影響が調べられ、Rifampicin, Trimethoprin, Fosfomycin らの白血球内移行で、殺菌能が強化され、細胞依存性感染症治療への有用性の基礎的成績が示された。

さらに、NBT 還元能, superoxide 産生能による検討では、薬剤によっては抑制傾向のあることや、また AC-1370 では殺菌能を強化せしめている成績も示された。また遊走能に関しては、好中球の polarization, spontaneous migration, chemotactic migration と抗生物質との関連が述べられた。

いずれにしても、抗生物質と食細胞機能に対する抗生物質の影響については基礎的検討が始まったばかりで、本シンポジウムを通じて化学療法と生体防御能の関連を論ずる第一歩となり、さらにその臨床的意義が明らかにされて、重症難治性感染症の治療に何らかの寄与があれば幸いと考えられた。

最後に、徳島大学第三内科堀良英郎教授より、この研究の遂行にあたり実験系確立の困難性が説かれ、またそれらの成績を慎重に判断すべきことがコメントされた。

緑膿菌に対する株化マクロファージの食菌作用

中 牟 田 誠 一

佐賀医科大学泌尿器科

生体内においては、感染症の治療は、宿主-寄生体-薬剤の関係により成り立っている。すなわち、抗菌剤の細菌に対する作用に加え、補体や多核白血球およびマクロファージなどの生体防御機構が大きく関与している。ここでは、分離率は減少してきたとはいえ、難治性感染症の原因菌の一つである緑膿菌に対するマクロファージの食菌作用について検討を加えた。特に抗緑膿菌 β -ラクタム系抗生物質およびマクロファージの活性化物質の影響について実験を行なった。

実験に用いた緑膿菌は、*P. aeruginosa* PAO-1 株で、抗生物質は Carbenicillin (CBPC), Cefoperazone (CPZ) と開発中の AC-1370 (AC) であり、本菌に対する MIC は、CBPC 100 $\mu\text{g/ml}$, CPZ 6.25 $\mu\text{g/ml}$, AC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。マクロファージは、SV 40 ウイルスでトランスフォームしたマウス株化マクロファージを使用した。マクロファージの活性化物質として、リポ多糖体 (LPS), リンフォカイン (LK) と OK-432 (OK) を用いた。

マクロファージの緑膿菌に対する殺菌作用に及ぼす影響をみる実験方法は、1/4 または 1/8 MIC 濃度の抗生物質で 30 分間処理した菌を、ポリスチレン試験管に浮遊させたほぼ同数のマクロファージと一緒に培養し、1 時間ごとに、蒸留水でマクロファージを破壊し、培養液中の総生菌数を測定した。

コントロールでは、 $2.5 \times 10^6/\text{ml}$ が 3 時間後には 1.2×10^7 へ増加していた。これにマクロファージを添加すると、 6.0×10^6 へとコントロールに比べ増加の程度は低いものの増殖しており、マクロファージだけでは、殺菌されなかった。1/8 MIC CBPC 前処理菌をマクロファージに食菌させると 2.0×10^6 より 3 時間後には 3.4×10^6 へ増加し、一方 1/4 MIC CBPC では 1.5×10^6 へと減少し

ており、マクロファージ内で殺菌されていた。1/8 MIC CPZ では 2.5×10^6 より 4.4×10^6 へ、1/4 MIC CPZ でも、 1.8×10^6 より 3.6×10^6 へ増加していた。1/8 AC では 2.7×10^6 より 3.4×10^6 へ増加したが、1/4 MIC AC では、 1.5×10^6 より 6.0×10^6 へ著明に減少しており、抗生物質の影響が強く現われた。

この結果を比較するために、0 時間の生菌数と 3 時間の生菌数の比を Killing Index (K.I.) とした。抗生物質で前処理していないコントロール菌では、K.I. は 0.42 であったが、1/4 MIC CBPC 前処理菌では 1.3 であり、1/4 MIC AC では 2.5 であり 1/4 MIC CPZ の 0.58 よりマクロファージが殺菌しており、CBPC, AC は、その影響が強く現われた。

次に、マクロファージの活性化物質の影響について検討した。 ^{14}C -ロイシンでラベルした緑膿菌をマクロファージに食菌させ 30 分後の総カウント数と、遠沈洗淨後マクロファージ内のカウント数を測定し、その比を % up take とした。マクロファージは、正常の非活性化マクロファージと、5 $\mu\text{g/ml}$ リポ多糖体に加え 24 時間培養した LPS 活性化マクロファージ、および Con A にて刺激した脾細胞上清より得たリンフォカインを 10% 加え同様に培養した。LK 活性化マクロファージを使用した。

食菌作用の結果は、非活性化マクロファージ、LPS 活性化マクロファージ、LK 活性化マクロファージの % up take はいずれも約 13% であった。すなわち、LPS, LK はマクロファージの食菌作用に及ぼす影響はみられなかった。

活性化物質の殺菌作用に及ぼす影響を検討した。非活性化マクロファージ、LPS 活性化マクロファージ、LK 活性化マクロファージ、OK-432 0.2 KE/ml を加え 24 時間培養後の OK 活性化マクロファージに、正常緑膿菌および 1/4 MIC AC 前処理菌を加え培養し、各時間ごとにマクロファージを破壊し、総生菌数を測定した。

正常菌では、活性化物質のマクロファージに対する影響はみられなかったが、1/4 MIC AC 前処理菌では、OK, LK 活性化されるとより殺菌的に働いており、K.I. では、非活性化マクロファージは 2.0 であったが、LK 活性化では 3.3, OK 活性化では 5.2 とその影響が強く現われた。LPS 活性化は 1.1 と非活性化より悪かった。

マクロファージの殺菌作用に関与した酵素の一つである acid phosphatase 活性を、非活性化、LPS 活性化 LK 活性化マクロファージで測定した。測定方法は、7-ジ色素法で Naphthol AS-BI phosphate 基質にして染色した。結果は、非活性化は 44.4%, LPS 活性化では 76.6%, LK 活性化では 92.1% であり、LK 活性化マクロファージの殺菌作用が強く現われた原因の一つであ

ると考えられた。

以上、今回の実験をまとめてみると、(1) 1/4 MIC 濃度の抗生物質で前処理した菌は、マクロファージ内で溶菌され生菌数は減少した。Killing Index は、正常菌の 0.42, CPZ の 0.5 に比べ、CBPC は 1.3, AC は 2.5 とその影響が強く現われた。(2) ^{14}C -ロイシンでラベルした緑膿菌をマクロファージで 30 分間食菌させると、非活性化、LPS 活性化、LK 活性化マクロファージいずれも % up take は約 13% で、活性化物質のマクロファージの食菌作用に及ぼす影響はみられなかった。(3) LK 活性化、OK 活性化マクロファージでは、より生菌数は減少しており、殺菌作用に及ぼす影響が現われた。1/4 MIC AC 前処理菌では、Killing Index は、非活性化マクロファージの 2.0 に比べ LK 活性化では 3.3, OK 活性化では 5.2 とその影響が強かった。

今後、更に、抗生物質の種類、濃度を変え、また、他菌種との比較をし、マクロファージの食菌作用について検討して行く予定である。

抗生物質の白血球貪食・殺菌作用の影響

天野正道

川崎医科大学泌尿器科

抗生物質が感染症の治療に果たした役割は大きく高く評価されているが、一方、抗生物質を一つの化学物質と考えるなら白血球機能への影響を検討しておくことは臨床で薬剤の選択に際しても重要な問題と考える。新 cephem 剤 AC-1370 は開発段階で白血球機能を含め生体の感染防御能を高める作用も有していることで注目されたが、抗生物質の白血球機能への影響に関する論文は散見されるが少数の薬剤の限定された濃度で、正常人白血球を使用した検討であった。第一に 10 種の化学療法剤(抗生剤 8 種、抗菌剤 2 種)につき 6 濃度につき正常人と腎盂腎炎患者白血球の両者を使用して実験を行なった。実験成績から一部の化学療法剤が白血球貪食能・殺菌能を低下されることが判明したので、第二段階で白血球機能を亢進ないし賦活させる薬剤を求めて卵白 Lysozyme, OK-432 および γ -Globulin 製剤について検討を加えた。Lysozyme に関しては化学療法剤存在下でその作用が維持されるか否かを検討した。第三に前述した実験における貪食能検査は好中球 1 個当りに取り込まれた細菌数を鏡検で求め、50~100 個の平均値で評価した(鏡検法)が鏡検に長時間を要し、細菌の白血球への付着と取り込みの判定が困難で貪食能を正確に、迅速にそして簡単に実施できる検査法の確立を考え、標識法に着眼した。被貪食物の細菌を ^3H -Lysine で標識し、細菌を取

り込んだ白血球を liquid scintillation counter で求めた。In vivo での検討として尿路感染症を有し長期(3~9 か月)化学療法群の遊走能と貪食能を skin window 法で調べた。

I. 抗生物質の白血球貪食能・殺菌能への影響

〔実験方法〕1) 使用薬剤 CBPC, CER, ABPC, TC, GM, KM, PRM, CP, NA および SMZ の 10 種で、各薬剤の濃度は 0.02, 0.2, 2.0, 20 および 2,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 6 濃度とし、濃度 0 の control を設けた。2) 白血球と薬剤の接触方法 仮に間接法 (Indirect) と直接法 (Direct) と呼ぶ 2 つの方法を同時に実施した。a) 間接法: あらかじめ 30 分間薬剤に白血球を晒した後 HBSS で洗浄し、薬剤の菌への影響を避ける方法である。b) 直接法: 白血球、細菌; 化学療法剤を同一試験管に入れ反応させた。3) 分注 細菌 ($1 \times 10^6/\text{ml}$) 0.1 ml, 白血球 (好中球 $6 \times 10^6/\text{ml}$) 0.1 ml, 25% オプソニン加 HBSS 0.4 ml および HBSS 0.4 ml。貪食能は *S. aureus* 209 P 株を使用し 30 分間反応させ、殺菌能は *P. aeruginosa* NCTC 10490 株を使用し、3 時間反応させた。4) 薬剤の貪食能への影響の判定法 貪食能の判定は好中球 1 個当りに取り込まれた細菌数を 50~100 個の平均値で求め、濃度 0 の control 値と各濃度の値を比較した。5) 薬剤の殺菌能への影響の判定法 峯の方法で $K = \log a \cdot p / b \cdot c$ で求めた。p: 細菌+白血球, a: 細菌+化学療法剤, b: 細菌+白血球+化学療法剤, c: 細菌。p, a, b, c の各々は各組み合わせの試験管の 3 時間後の 1 ml 中の生菌数。K が正のとき亢進、負のとき低下と評価される。6) 対象 正常は健康成人 1 名からの採血で個体差を避けた。腎盂腎炎群は尿路結石を基礎疾患とする複雑性腎盂腎炎症例で構成した。

〔実験成績〕1) 人白血球貪食能に及ぼす化学療法剤の影響 正常の間接法では CBPC, CER で著明な低下を、TC, GM, PRM と CP で中等度の低下をみた。直接法では CBPC, CP で著明な低下を、CER, TC および NA で中等度低下した。腎盂腎炎の間接法では CBPC, ABPC で著明な低下を、TC, PRM, CP で中等度の低下を認めた。直接法では CBPC と PRM の高濃度で著明な低下を、CER, GM と CP で中等度の低下をみた。2) 人白血球殺菌能に及ぼす化学療法剤の影響について 正常の間接法では CBPC, GM, KM と CP で中等度低下し、直接法では CP と NA で軽度低下した。腎盂腎炎の間接法では CBPC, CER と NA で中等度低下し、ABPC, TC と CP で軽度の亢進をみた。直接法は KM の高濃度と NA で軽度低下し、ABPC, TC, CP と SMZ で軽度の亢進を認めた。

〔考察〕抗生物質の一部は白血球機能を低下させた。

その程度は薬剤の種類、濃度によって異なり、正常と腎盂腎炎患者白血球でも異なる傾向を示した薬剤もあった。間接法と直接法の比較では検討した延べ40薬剤の約60%で同じ傾向であった。

II. 白血球機能亢進ないし賦活剤を求めて

〔実験方法〕 Iと同じ方法で実施した。1) Lysozyme 卵白 Lysozyme 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で検討した。2) 実験には Opsonin は使用せず、Lysozyme 添加群を Lz(+), Lysozyme 無添加群を Lz(-) とし両群間の成績を比較検討した。

〔成績〕 1) 化学療法剤存在下の人白血球貪食能にあたる Lysozyme の影響について 成績の評価は同一薬剤の同じ濃度での比較で、Lz(+) が Lz(-) に比べ有意 ($P < 0.05$) に高値のとき Lysozyme による貪食能亢進ないし賦活と判定した。正常では、CER, ABPC, TC, GM, PRM, CP, NA の6薬剤で亢進がみられ、NA で著明だった。腎盂腎炎では、CBPC, TC, PRM, CP および NA で亢進がみられ CER で著明であった。2) 化学療法剤存在下の人白血球殺菌能に及ぼす Lysozyme の影響について 正常では CBPC の低濃度、CER, ABPC, GM の低濃度、KM, CP, NA で亢進がみられ ABPC と CP で著明であった。腎盂腎炎では、CER, ABPC, TC, GM, PRM, NA で亢進を認めた。

〔考察〕 検討した10薬剤の多数で Lysozyme の添加で貪食能、殺菌能の亢進を *in vitro* で認めた。限定した実験ながら OK-432, γ -Globulin 製剤の正常人白血球貪食能・殺菌能亢進作用を併せて提示した。

III. cephem 剤の人白血球貪食・殺菌作用への影響

〔実験方法〕 貪食能は下記 RI 法で、殺菌能は I で示した方法で正常白血球を対象に実施した。1) 検討薬剤 CTZ, CTM, CMZ, CZX, CPZ, LMOX, CMX, CTX および AC-1370 の9種で、濃度は 0.05, 0.1, 0.4, 1.56, 12.5 および 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ について検討した。2) 培養 *S. aureus* (臨床分離株), Brain heart infusion 250 ml, ^3H -Lysine (1 mCi) 1 ml, 37°C で振盪温置で 21 時間培養した。細菌浮遊液は菌数 $5 \times 10^8/\text{ml}$, 放射能 1.5×10^8 CPM/ml。3) 分注、反応は I のように行ない、算出は反応後の白血球を洗浄、再浮遊させその 0.1 ml に Aquasol 8 ml を加え、liquid scintillation counter で算出した。

〔実験成績〕 1. cephem 剤の貪食能への影響 AC-1370 は濃度に比例して著明な亢進を認め、CTZ, CMZ および LMOX で軽度亢進、CTM, CTX では薬剤の影響なく、CZX で軽度の低下を認めた。2. cephem 剤の殺菌能への影響 AC-1370, CTM で中等度の亢進を認め、LMOX と CMX では薬剤の影響は小さく、CZX

と CPZ で軽度の低下を認めた。

IV. 抗生剤長期投与患者の白血球機能

Skin window 作製 24 時間の白血球遊走能と貪食能は低下し、*in vivo* での抗生物質の白血球機能への影響が示唆された。

ヒト好中球の貪食、殺菌作用からみた 抗生物質の効果

高島 俊夫

大阪医科大学小児科

抗生物質の評価をより生体条件に近い場でとらえることを目的として、非特異的感染防御機構の中で重要な役割を持つヒト白血球貪食殺菌作用からみた抗生物質の効果について検討した。

白血球の貪食殺菌作用からみた抗生物質の効果をみるためには、1) 抗生物質が直接菌に障害を与え白血球に貪食殺菌されやすくする。2) 抗生物質が白血球内に移行し、白血球内に取り込まれた菌にも障害を与える。3) 抗生物質が白血球自体の殺菌能を高める働きをする。以上3つのことが考えられる。今回は主に2), 3) の問題を中心に述べた。1) に関しては、白血球の貪食殺菌作用からセファロスポリン系薬剤の効果について検討し、*グラム*陰性桿菌では、 β -lactamase 産生株、非産生株ともに新しいセファロスポリン系薬剤が従来のそれよりも強い菌障害と β -lactamase 安定性を示すことを報告している。

2) の問題に関して、抗生物質が白血球に transport するとすれば白血球内の菌にどのような影響を与えるか、細胞依存性感染症で白血球内では殺菌されないサルモネラ菌を用い検査した。サルモネラ菌 $10^8/\text{ml}$ と白血球 $10^6/\text{ml}$ を血清 (10%) とともに1時間培養、白血球にサルモネラ菌を取り込ませ、白血球外サルモネラ菌を完全に除去した後、さらに4時間培養後白血球を破壊しサルモネラ生菌数を算定すると、白血球内サルモネラ生菌数は取り込ませた時点の生菌数を殆ど変化せず、対照菌である大腸菌は白血球内で本来の殺菌系で処理された。そこでサルモネラ菌を取り込ませた白血球に、Fosfomycin (FOM) 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Trimethoprim (TMP) 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Rifampicin (RFP) 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Ampicillin (ABPC) 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Kanamycin (KM) 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Chloramphenicol (CP) 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Latamoxey (LMOX) 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Sulfamethoxazole (SMX) 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を添加し白血球内のサルモネラ生菌数の推移から抗生物質の白血球内 transport を調べた。FOM 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, TMP

100 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ 添加時 ($P < 0.001$), TMP 25 $\mu\text{g/ml}$, RFP 100 $\mu\text{g/ml}$ 添加時 ($P < 0.01$) に抗生物質無添加時と比べ有意に生菌数の減少をみ、これら抗生物質の白血球内への transport が示唆され、MIC が低い場合ほど白血球内サルモネラ菌に強く作用した。

このうち FOM に関しては、トリチウムラベル FOM を用いて白血球内移行を調べ、FOM 濃度に比例し白血球内放射活性が高まり、時間とともに放射活性が高まることを確認した。実際に白血球内に取り込まれたサルモネラ菌に及ぼす抗生物質の影響を電子顕微鏡を用い形態学的に観察すると FOM 添加時で白血球内のサルモネラ菌の細胞壁を含めた菌体破壊がみられたが、KM, CP 添加時は障害の少ないことがわかり、control と殆ど差がなかった。

さて、3) の問題に関して、最近のセフェム系抗生物質の中には、マウスの感染防御試験で、MIC のみでは想像しがたい優れた治療効果が認められているものがある。そこで *in vivo* 効果が *in vitro* 効果より優れているといわれている AC-1370, T-1982, MT-141 を白血球に作用させた後の白血球機能について検討した。即ち、各薬剤 100 $\mu\text{g/ml}$ で白血球を 30 分間処理、薬剤を完全に除去した白血球に、ブドウ球菌、緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌を食菌させ、取り込み能、殺菌能を調べた。白血球 $10^6/\text{ml}$, 菌 $10^5/\text{ml}$, 血清 (10%) を 3 時間培養、白血球内外菌数の推移をみると、白血球外生菌数の推移すなわち取り込み能に関しては、ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌、肺炎桿菌ともに 3 剤間に差はなく、薬剤無処理白血球の場合とも差はなかった。

白血球内生菌数の推移をみると、AC-1370 の場合、ブドウ球菌、緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌ともに AC-1370 100 $\mu\text{g/ml}$ 処理白血球内生菌数の減少がみられた。また通常でも殺菌されやすい大腸菌の場合は、特にその傾向が著明であり、AC-1370, 50 $\mu\text{g/ml}$ 添加でも白血球内生菌数の減少がみられた。他の 3 菌では 50 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$ では抗生物質無処理白血球との間に差はなかった。同様のことを MT-141, T-1982, 100 $\mu\text{g/ml}$ で白血球を処理して検討したが、いずれの菌、いずれの薬剤の場合も抗生物質無処理白血球との間に差はみられなかった。

以上のことより AC-1370 が食細胞機能を高めることが示唆されたので、食細胞代謝活性の一部、すなわち活性酸素生成能をみる NBT test に及ぼす影響について調べた。AC-1370 のみ 50 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$, 他剤はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 濃度に 30 分間 incubate した白血球の NBT 還元能は、RFP, AC-1370 が NBT 還元能を増強した。simulation index は RFP 1.56, AC-1370 100 $\mu\text{g/ml}$ 添加で 1.30, 50 $\mu\text{g/ml}$ で 1.16 であった。他剤はすべて

1.05 以下であり、特にクリンダマイシンは 0.25 と NBT 還元能を抑制した。

以上抗生物質の白血球食菌作用に及ぼす影響について、主に抗生物質の白血球内への移行、白血球機能増強の面より検討した。

これらの面からみても少なくとも細胞性免疫依存の細菌感染症に対しては、抗生物質の白血球内移行が有利に働くと考えられた。この事実は我々のサルモネラ腸炎の除菌に関する検討で FOM の除菌効果が優れていることを裏付けていると考える。

また抗生物質の白血球機能自体を高めることに関しては、その作用機構から生ずる副作用等の問題も含め、今後の検討によらねばならない点も多いが、液性免疫強化とともに食細胞機能増強作用も、抗生物質、宿主、細菌の相互関係において重要な役割を持つことを考えればこの種の薬剤の開発の意義は大きい。以上、ヒト白血球の食菌殺菌作用からみた抗生物質の効果について検討した。

各種抗生物質の好中球 Polarization および Superoxide 産生能におよぼす影響

朝長 昭光

長崎大学医学部第二内科

抗生物質が盛んに使用されている現在、抗生物質と菌の関係ばかりでなく、抗生物質と生体防御能との関係が注目され、また、最近の第 3 世代 cepheims 系の中には、MIC の成績より優れた *in vivo* の治療効果が確認されているものもあり、抗生物質が生体のもつ好中球機能にどのような影響を及ぼしているのか非常に関心がもたれてきている。今回、私は、遊走能、食菌能、殺菌能という三つの好中球機能のうち、遊走能および殺菌能の二つの機能において抗生物質がどのような影響を及ぼすのか検討したので報告した。

遊走能の指標としては、好中球が遊走因子と反応して特徴ある形態を示すことに注目して考案した Polarization 法を用い、殺菌能の指標としては、好中球 Superoxide 産生能測定法を用いた。

好中球 Polarization 測定法：ヘパリン加採血後、デキストラン沈降法、Ficoll-conray 比重遠心法にて好中球を採取、好中球と各種濃度の抗生物質とを 15 分間、37°C 恒温槽にて preincubate し、遊走因子を加え、更に 10 分間 incubation を行ない、10% ホルマリン PBS を加え反応を止め、顕微鏡にて polarized した細胞のパーセントを計算した。

好中球 Superoxide 産生能測定方法：ヘパリン加採血後、デキストラン法にて好中球を分離し、抗生剤とともに cuvette に入れ、37°C に保ちながら、Con. A と Cyto. E の刺激により産生される Superoxide によるチトクロームCの還元を、二波長分光光度計を用いて経時的に測定した。

対象とした抗生剤は、*in vitro* においては、ABPC, SBPC, PIPC, CEZ, CTX, CPZ, CZX, CTRX, CAZ, LMOX, AC-1370, T-1982, MT-141, EM, GM, AMK, TC, DOXY, LCM, CLDM, RFP, CP, PL, AMPH, FA, DL-8280 の 26 薬剤で、*in vivo* においては、健常人に1回投与し、点滴は投与前、1時間、4時間後に、経口・筋注は、前、2時間、4時間後に ABPC (500 mg), PIPC (2 g), CEZ (2 g), CZX (2 g), CPZ (2 g), AC-1370 (2 g), T-1982 (2 g), MT-141 (2 g), GM (40 mg), DOXY (200 mg), LCM (1,200 mg), CLDM (1,200 mg), RFP (450 mg), DL-8280 (300 mg) の 14 薬剤について測定した。患者に1ないし2週抗生剤を投与し、投与前と1週後、2週後の経過を測定する場合は、ABPC (1.5 g/日), PIPC (4 g/日), CEZ (4 g/日), CZX (4 g/日), CPZ (4 g/日), AC-1370 (2 g/日), T-1982 (2 g/日), MT-141 (2 g/日), GM (80 mg/日), DOXY (200 mg/日), LCM (3 g/日), AMPH (1~50 mg を約1か月投与), RFP (450 mg/日), DL-8280 (400 または 600 mg/日) の 14 薬剤について検討した。

結果 I (*in vitro*) : Polarization 法にて抑制のみられた薬剤は、500 μ g の高濃度でのみ抑制のみられたものが、AC-1370 (30%), CP (26%), PL (21%), EM (61%), CLDM (68%), TC (84%), 50, 100 μ g の中濃度より抑制のみられたものが、RFP (100 μ g-26%, 500 μ g-91%), FA (100 μ g-33%, 500 μ g-92%), DOXY (50 μ g-62%, 100 μ g-88%, 500 μ g-100%), 10 μ g の低濃度から抑制のみられたものが AMPH (10 μ g-41%, 50 μ g-99%, 100 μ g, 500 μ g-100%) のみであり、この AMPH 100, 500 μ g の濃度では、かなりの好中球が破壊されていた。その他の 16 薬剤は、1 μ g から 500 μ g の濃度においては特に影響を認めなかった。

Superoxide 産生能に対して抑制のみられた薬剤は、500 μ g の高濃度でのみが GM (23%), TC (53%), FA (64%), 50 μ g の中濃度より抑制のみられたものが、CLDM (50 μ g-20%, 100 μ g-28%, 500 μ g-100%), AMPH (50 μ g-30%, 100 μ g-63%, 500 μ g-94%), DOXY (50 μ g-47%, 100 μ g-75%, 500 μ g-100%) であった。ところが興味あることに AC-1370 の 1~500 μ g のすべての濃度において 20~30%, T-1982 の 500 μ g におい

て 40% と Superoxide 産生能の亢進を認めた。RFP は、それ自体の色のためにこの方法では測定できなかった。その他 17 薬剤は、1 μ g から 500 μ g の濃度においては特に影響を認めなかった。

結果 II (*in vivo*-健常人, 1 回投与) : 各薬剤とも健常人 4~5 人に投与し経過を検討した。Polarization は、遊走因子 (FMLP) の 10^{-6} M (最大の反応), 9×10^{-6} M (中間の反応) と 0 (random の反応) の 3 濃度で各々検測を加えた。14 薬剤の中で、Polarization において上昇傾向を ABPC, AC-1370, T-1982, DL-8280 の 4 剤に認め、他の薬剤は何ら影響も示さず、抑制傾向も認めなかった。Superoxide では、AC-1370 に上昇傾向を、GM, CLDM, RFP に抑制傾向を認めた。

結果 III (*in vivo*-患者, 1~2 週投与) : 各薬剤を 3~5 人の各種疾患の患者に投与した場合の Polarization と Superoxide の変動をみた。14 薬剤の中で、Polarization において GM, DOXY, RFP において抑制傾向を認めたが、他 10 薬剤では特に変動はみられなかった。AMPH を投与した患者での Polarization は測定してない。Superoxide では、ABPC に上昇傾向を、GM, RFP に低下傾向を認め、AC-1370 では 4 例中 4 例ともに著明な上昇がみられた。AMPH はクリプトコッカス髄膜炎患者に長期に投与された 2 例の成績のみであるが、2 例ともに 1 か月後著明な抑制がみられた。

考案 : *in vitro* で Polarization または Superoxide のいずれかに抑制がみられた抗生剤は、26 薬剤中 11 薬剤で、*in vivo* で抑制傾向のみられたものが 15 薬剤中 5 薬剤であった。*in vivo* の成績は、まだ症例数が少なく、はっきりしたことはいえないが、AMPH を除いては抑制もほとんど軽度で、また *in vitro* の抑制もほとんどが 500 μ g という高濃度においてみられることからして、抗生剤の好中球機能に与える悪影響という点ではあまり問題はないと思われた。

新しい cephem 系薬剤の中で AC-1370 の全濃度と T-1982 の 500 μ g が *in vitro* で好中球 Superoxide 産生能を高め、特に AC-1370 は *in vitro*, *in vivo* においても上昇が認められ極めて興味ある薬剤と思われ、今後免疫能の低下した患者に投与した場合の好中球機能の測定が望まれた。

一方 *in vitro* では、中または高濃度で著明な抑制を示した TC, RFP, CLDM などは、好中球細胞内への移行が良いという報告がみられ、このことは、かえって貪食した細菌を殺菌するにはプラスになる要素であり、今後は抗生剤の細胞内移行の問題を含めて検討して行く必要があると思われた。

抗生剤と Chemotaxis

田村 正和

徳島大学第3内科

最近開発された抗生剤のある種のもので、*in vitro* よりも、*in vivo* 効果が優れているとされるものがある。その理由の一つに、好中球機能の活性化があげられている。抗生剤に、本来の抗菌作用以外にそのような作用の付加されることは、感染症治療上、特に難治性感染症にとっては意義あるものと考えられる。

今回、好中球機能のうち、運動能即ち、chemotaxis, spontaneous migration の両者について、生体防御における役割、更にそれらに対する抗生剤の影響を検討したので報告する。

まず、好中球 chemotaxis と感染との関係を明らかにするため、各種疾患において測定した。chemotaxis の測定には、Nelson らのアガロース・プレート法を一部変更して用いた。chemotaxis の評価には chemotactic index を用いた。悪性腫瘍、骨髄性白血病、悪性リンパ腫、膠原病、その他の疾患について行ない、疾患別の検討を行なった。健康成人 35 例における値は 3.11 ± 0.82 、肺癌を主とする固型癌 18 例では、 2.97 ± 0.82 、悪性リンパ腫 6 例では 2.72 ± 0.93 、骨髄性白血病 4 例では 2.99 ± 0.82 、その他の疾患では 2.98 ± 0.77 であり、平均値では低下を示すものの有意差は認めなかった。また、文献的に chemotaxis の低下が報告されている Pelgar's anomaly の 3 例では、 2.56 ± 0.40 と低下傾向を示した。骨髄性白血病例では Ficoll-Hypaque 遠沈法による好中球分離を行なうと、未熟な細胞が、リンパ球層にほとんど含まれてしまうため、ほぼ正常の chemotaxis を示したものと考えられる。

また、癌化学療法に伴う易感染性はよく知られているが、固形癌 6 例、および悪性リンパ腫 5 例について、治療前後において、好中球、chemotaxis を測定したが、一定の傾向は認められなかった。

更に、感染症合併群と非合併群においても検討したが、差は認めなかった。

以上のように、今回の臨床症例を用いた検討では、好中球 chemotaxis の生体感染防御能に対する役割は明らかにできなかった。

そこで、好中球機能に限定し、好中球運動能と殺菌との関係を *in vitro* で検討した。

すでにマクロファージ遊走阻止試験にも用いられているが、低濃度アガロース・ゲル内においては、好中球はマクロファージ同様、遊走することが可能であり、この

ような状態で、好中球運動能を変化させ殺菌能と比較検討を試みた。アガロース、アガールを等量含む最終濃度 0.1% の寒天ゲルを用い、運動能抑制物質として、コルヒチンを加え、各濃度における殺菌能を測定し、通常のリトマス培養法と比較検討した。リトマス培養法では、コルヒチン濃度 $1 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \mu\text{g/ml}$ 、 $100 \mu\text{g/ml}$ いずれも変化なく、一方、アガロース・アガール・ゲルを用いた方法では、 $10 \mu\text{g/ml}$ で、コルヒチン無添加のものに比べ $79.8 \pm 5.6\%$ 、 $100 \mu\text{g/ml}$ では $64.1 \pm 8.5\%$ と低下を示した。この差は、おそらく好中球 spontaneous migration の低下を反映したものと考えられる。このアガロース・アガール・ゲルによる方法は、組織内感染のモデルと考えられ、一方、リトマス培養法は、血管内感染のモデルとも考えられる。組織内感染では、好中球 spontaneous migration が重要であることが示唆された。一方、chemotaxis は、感染部位への好中球の移動を促進させ、数を増加し、殺菌能を亢進させる作用をもつ。

このような事実をふまえて、抗生剤の好中球 chemotaxis, spontaneous migration に対する影響を検討した。文献的には、その測定方法により、一定の結果は得られていないが、TC, DOXY, RFP では好中球 chemotaxis を抑制するとの報告が多い。そのため、アガロース・プレート法における測定条件をまず検討した。各種アガロースのみを用いた条件では、好中球 chemotaxis は、chemotactic index, および chemotactic migration より spontaneous migration を減じた遊走距離とも大きくなり、差の検討は容易になるが、spontaneous migration の値が小さく、また、辺縁が不明瞭であり、測定値の変動が大きいく。一方、アガロース・アガールを等量に混合した 1.2% の寒天ゲルでは、spontaneous migration, chemotactic migration も十分に認められ、辺縁も明瞭であった。更に、アガロース・アガール・ゲルの各添加蛋白濃度において、コルヒチンを加え好中球運動能を測定した。非働化 FBS (胎児ウシ血清) を 10% 含むアガロース・アガール・ゲルが最もコルヒチン濃度差を良く表わしていることが判った。コルヒチン無添加のものに対し、コルヒチン $1 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \mu\text{g/ml}$ の各々の濃度における chemotaxis は $81.6 \pm 1.0\%$ 、 $61.4 \pm 2.7\%$ であり、spontaneous migration では、 $90.0 \pm 1.4\%$ 、 $80.1 \pm 1.4\%$ であった。

以上のことより、薬剤の好中球運動に対する直接効果の判定には、非働化 FBS 10% を含むアガロース・アガール 1.2% ゲルが最適と判断し、以後、この方法を用いて、各種抗生剤の好中球運動能に対する影響を検討した。

測定は、各抗生剤につき、最終濃度 10 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ および無添加のもの 3 種類について Triplecate で行ない、実験は 3 回以上行なった。

10 $\mu\text{g/ml}$ 濃度における chemotaxis の成績では AC-1370 では亢進が、CFS でやや低下、TC, DOXY, BAY 09867 で低下がみられた。100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度にもほぼ同じ傾向であった。一方、spontaneous migration については、DOXY についてのみ、その低下を認め、他剤には変化を認めなかった。1 種類だけ亢進を示した AC-1370 について、他の濃度にも測定した。抗生剤を含まないときの chemotaxis を 100 としたとき 1 $\mu\text{g/ml}$ では 102.9 ± 23.3 , 10 $\mu\text{g/ml}$ では 121.4 ± 18.0 ($P < 0.05$), 25 $\mu\text{g/ml}$ では 124.2 ± 18.4 ($P < 0.02$), 50 $\mu\text{g/ml}$ では 115.5 ± 8.6 ($P < 0.01$), 100 $\mu\text{g/ml}$ では 113.1 ± 11.2 ($P < 0.05$) と 25 $\mu\text{g/ml} \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の濃度で有意の亢進が認められた。

また、サイクロフォスファミドを投与し、immunosuppressive な状態におけるマウスの好中球を用いた殺菌能の実験で、正常群ではみられなかった抗生剤の好中球機能付活作用が認められ、このことから、好中球機能低下時における、抗生剤の影響についての検討も必要である。

いずれにしても、抗生剤の好中球機能に対する影響については、基礎的検討が始まったばかりであり、特にその臨床的意義については、今後の検討が必要である。

シンポジウム (2)

集学的治療からみた癌化学療法法の進歩

司会のことば

井口 潔
九州大学第二外科
服部 孝雄
広島大学原研外科

癌の治療は現在、手術の療法、放射線療法、および抗癌化学療法が中心になっていることは周知の通りである。これらの各療法は、近年格段の進歩をとげたというものの、完治を期待できる症例となれば、なおかなり早い時期に発見されたものに限られてくるのは、残念ながら昔とあまり変わっていない。

抗癌化学療法に限って言えば、対象となる症例によって、大きく 2 つの考え方があろう。一つは手術に併用する再発防止をねらった、いわゆる adjuvant chemotherapy であり、今一つは別出不能または再発症例を対象と

する制癌化学療法である。そのいずれにしても制癌化学療法だけに頼るよりは、さらに免疫賦活剤を重ね用いる免疫化学療法という形をとることが、最近は多いようである。すなわち、良いと思われる治療はなるべく積極的に重ね合わせて用い、これらの相乗効果に期待して、腫瘍を攻撃しようという意図によるもので、痛に対する集学的治療という表現が好んで用いられている。

今回のシンポジウムにおいては、限られた時間の中で、すべての領域についてみれることは極めて困難であるので、制癌化学療法による一応の成果がみられており、しかも社会的にも要請の強い領域の癌として、脳腫瘍、頭頸部癌、肺癌、食道癌、胃・大腸癌、肝癌、婦人性器癌および泌尿生殖器癌を選んだ。その他に最近の新しいトピックスとして温熱療法と血漿交換をとりあげたのである。各項目について、西日本地区におけるその領域の中心的な推進者を選んで、それぞれの分担項目についての最も新しい成果を含めてお話しいただくことになった。したがって各人の間には必ずしも共通の話題がないかも知れないが、われわれは日常あまりにも専門領域にとじこもりがちであるので、このような機会に他領域の話しをきいて、そこから何か新しいヒントなり、サジェスションなりを得ることも意味のあることと思う。

悪性脳腫瘍

原田 廉・魚住 徹

広島大学脳神経外科

脳神経外科領域で対象となる悪性腫瘍は悪性グリオーマおよび転移性脳腫瘍が主なものである。このような悪性脳腫瘍は脳内に浸潤性に増殖するため、治療に際しては延命効果とともに神経脱落症状を少なく useful life を延長させることに主眼がおかれる。治療法には cell kinetics, pharmacokinetics の解明¹⁾とともに手術療法でできるだけ腫瘍重量を減少させ、放射線療法、化学療法および免疫療法などすべての治療法を駆使する集学的治療が行なわれている。なかでも化学療法は大きな比重を占めている。治療効果も phase study, controlled study により客観的評価がなされるようになってきた²⁾。今回は広島大学脳神経外科関連施設で行なわれた脳腫瘍に対する MCNU の phase II study, 全国施設の参画で行なわれた第 1 次、第 2 次脳腫瘍併用療法(放射線療法、ACNU および Tegafur 併用) および免疫療法 (OK-432) の成績について報告した。

1. 脳腫瘍に対する MCNU の phase II study

悪性グリオーマ 29 例、転移性脳腫瘍 14 例、その他 11 例を対象とし、MCNU 100 mg/m² 静注(第 1 および

第6週) (A群), MCNU+放射線療法 (4,000~6,000 rads) (B群) の比較試験を行なった。効果はCTスキャンで測定した腫瘍サイズの縮小率, 神経症状および performance status (PS) の改善によって評価した。悪性グリオーマにおけるCT上の効果はA群 18.2%, B群 22.2%, 神経症状の改善はA群 9.1%, B群 50.0% ($P<0.005$), PSの改善はA群 9.1%, B群 38.9% ($P<0.10$) であった。転移性脳腫瘍におけるCT上の効果はA群 33.3%, B群 87.5% ($P<0.05$), 神経症状の改善はA群 33.3%, B群 87.5% ($P<0.05$), PSの改善はA群 50.0%, B群 87.5% であり, 悪性脳腫瘍に対するMCNU・放射線併用療法はMCNU単独に比べ有効であることが認められた。

2. 悪性グリオーマに対するACNUおよび放射線併用療法 (第1次脳腫瘍共同研究)⁹⁾

glioblastoma 29例, malignant astrocytoma 18例に対する放射線療法 (4,000~6,000 rads) (A群), 放射線療法+ACNU 100 mg/m² 静注 (第1,6週) (B群) の無作為協同研究結果である。効果判定はMCNUのプロトコールと同様に行なわれた。CT上腫瘍サイズの50%以上縮小率はA群 21.7%, B群 54.2% ($P<0.05$), 神経症状の改善はA群 13.0%, B群 58.3% ($P<0.005$), PSの改善はA群 13.0%, B群 50.0% ($P<0.025$) であった。悪性グリオーマに対し放射線療法+ACNU併用療法は放射線単独療法に比べ有意な治療効果が認められた。

3. 第2次脳腫瘍共同研究

放射線療法+ACNU併用療法 (A群) および放射線療法+ACNU+Tegafur併用療法 (B群) の controlled study が現在施行中であるが多剤併用のB群がA群より有効である傾向が認められている。

4. 免疫療法^{4,9)}

悪性脳腫瘍に対する免疫療法の phase study はOK-432, N-CWS および Interferon などにより行なわれ, いずれも有効であると報告されている。

以上のように, 悪性脳腫瘍に対する手術, 放射線療法, 化学療法, 免疫療法などの集学的治療により useful life の延長, 延命効果が認められてきているものと思われる。

文 献

- 1) HARADA, K.; K. KIYA, et al: Pharmacokinetics of a new water-soluble nitrosourea derivative (ACNU) in human gliomas. Surg. Neurol. 15: 410~414, 1981
- 2) 原田 廉, 魚住 徹: 臨床癌化学療法—悪性脳腫瘍—私の治療. 治療 65: 1775~1787, 1983
- 3) TAKAKURA, K.: Effects of ACNU and radio-

therapy on malignant gliomas. Proceedings of 13th International Cancer Congress. 1982, p. 389

- 4) TAKAKURA, K.: Effects of adjuvant immunotherapy with OK-432 on malignant glioma. Proceedings of 13th International Cancer Congress. 1982, p. 165
- 5) 永井政勝: 悪性脳腫瘍に対する human fibroblast Interferon の臨床的検討. 日癌治 18: 60~68, 1983

頭 頸 部

森 田 皓 三

愛知がんセンター放射部

他の部位と同様に頭頸部悪性腫瘍の治療においても, 制癌剤による化学療法の役割は, 次の2つに大別できよう。(1) 全身への転移の防止あるいは治療。頭頸部では病変の再燃形式は一般に原発巣の再発あるいは所属リンパ節転移によることが多く, 全身への転移は少ない。しかし, 頭頸部原発の悪性リンパ腫では, 特にII期症例で制癌剤による adjuvant chemotherapy は不可欠で, 非使用群に比べて, 約 20% の5年生存率の向上が得られている。また, 上皮性悪性腫瘍においても上咽頭癌では遠隔転移が死因となることが多く, その生存率向上のためには放射線治療後に制癌剤投与が有効で, 現在, 我々はシスプラチンを中心とした多剤併用をこころみて, その遠隔成績の向上につとめている。(2) 原発巣あるいは所属リンパ節に対する放射線治療時に, その効果増強のため, あるいは照射量を減らすことによって副作用の発生減弱を狙いとして, 制癌剤が併用される。この場合に重要なことは, 病巣に対する併用効果の方が, 病巣周囲健全組織に対する併用効果よりも大きくなるように, 投与方法あるいはそのタイミングなどを工夫することである。これまでに扁平上皮癌に対する放射線との併用作用が最も大きいのはブレオマイシン (BLM) であるとされ, その併用による報告が多い。口腔内癌に対して Shanta らは, BLM の併用で2年局所コントロールが対照群に比べて 50% 近く向上したとしている。放射線と制癌剤との併用では局所制御率の向上を得ることは, 比較的難しく, 放治単独と同様の効果が今までよりも少ない線量投与で得られたとする報告が多い。国内では阪大, 真崎らが, 歯肉癌 T₃ 症例に BLM 90 mg を用いて, 従来よりも 20 Gy 程度線量を減少させて放治単独群と同様の成績を得ている。本施設でも T₂₋₃ 舌癌症例に外照射施行時, BLM の併用で投与線量を 20 Gy 程度節約して, 放治単独群と同程度の効果が得られ, それに引き続いての小線源治療によって, 65~75% の2年局所

制御率を得ている。この際、外照射の線量減少によって、下顎壊死の発生頻度が明らかに減少し、これが、BLMの併用の利点であると考えられる。このような制癌剤の併用による外照射線量減少による副作用軽減のころみは上顎癌の場合にも適用できる。従来、60~75 Gyの投与で必発していた患側眼の失明が、減量手術、原体照射の適用および5FuまたはBudRの持続動注による投与線量の減少などの集学的治療によって、成績向上とともに患側眼の保全が可能となって来ている。

悪性腫瘍の中にあつて、放射線抵抗性の原因の一つと考えられている低酸素腫瘍細胞を特異的に増減する薬剤が、1975年頃から開発されつつある。その中で、先ず、臨床的に検討された薬剤がミソナゲゾールで、1981年初めから2か年にわたって、その効果が二重盲検法にて全国的に実施された。神経障害という副作用のために、最大10g/m²という薬用量以内では、対照群との間に差を認めなかった。今後、更に毒性の少ない、有効性の高い薬剤の開発がのぞまれる。

肺

大田 満 夫

国立病院九州がんセンター呼吸器部

肺癌治療には、局所療法として肺切除術と放射線療法があり、全身療法として化学療法と免疫療法がある。しかし現在でも肺切除ができないと治し難いことは事実である。

肺癌切除例の生存曲線よりみると、癌の血管侵襲の影響がリンパ節転移よりも強い成績を得た。肺切除から再発までの期間をみると、I+II期の切除例でも術後6か月で14.3%、1年までには計43%が再発しており、III期切除例の準治癒切除群では61.2%、非治癒切除群では82.4%も1年以内に再発している。更に非治癒切除群や試験開胸群でも、過半数は遠隔転移症状で再発している。この成績は、肺癌では切除された症例でも、切除時すでにかなりの高率に血行遠隔転移があることを示しており、この事実が肺癌治療成績を不良にしている大きな原因であり、局所療法のみでは不十分な理由でもある。

しかし、今日までadjuvant chemotherapyは効果は、randomized studyの結果肺小細胞癌のみ認められたに過ぎなかった。従来の化学療法では、切除後僅かに残存する非小細胞性のcancer cellの抑制さえできなかったのである。

肺小細胞癌に対しては、3年前までは手術か放射線照射にVEMT化療(VCR, CPA, MMC, Toyo)を行な

っていたが、2年前より強力なVAC化療(VCR, ADR, CPA)を行なっている。奏効率はVACのみで、CR 38.3%, PR 41.7%で、VEMT+放治の成績と同じであり、MSTはVEMT 13か月に対し、VACでは20か月の現在60%以上の生存率と向上している。I期の切除例の5生率は71.1%と非常に良かったが、II期、III期の切除例は非切除例と同じ生存率であり、III期例のMSTは切除群12か月、非切除群11か月であった。しかし、最近では化療によく反応するIII期例にはadjuvant surgeryとして切除適応を拡大する可能性もでてきた。

非小細胞性肺癌に対する化学療法は今まで極めて悲観的であったが、Adriamycin, cis-Platinumの出現で奏効率が20~30%向上してきた。

扁平上皮癌にはcis-PlatinとPepleomycinを2クール、退院後METT化療4週ごと、腺癌大細胞癌に対してはCAP療法(CPA, ADR, CDDP)を2クール、退院後4週ごとCAP半量を用い、維持療法としている。切除例には1クール、維持療法としている。非切除例にはconsolidationとして放射線照射を加えることもある。

扁平上皮癌は化療は従来殆ど無効であったがPepleo, cis-Plat.でPRが20%に、これにMMCを追加すると更に向上した。腺癌、大細胞癌に対するCAP療法では、非切除例のMSTは従来のMFC+放治の9か月に比べ、13か月(P<0.01)と有意に延長し、殊にIII期例での延命が著明で6か月より13か月へP<0.0007で延命していた。したがって切除例のadjuvant chemotherapyもCAPで有効となる可能性がある。

副作用はcis-Platin, Adriamycinでかなりある。嘔気嘔吐は殆ど必発(96%)であったが、Predonin, Chlorpromazin, Nausexin, Dropleptanの併用で半分位減少した。腎障害も1,500mlの補液と利尿剤で重篤なものではなかった。骨髄抑制が認められ、殊にMMC追加例に強いが、量と期間の調整で危険に陥った例はなかった。

免疫療法(非特異的)の力は弱く、randomized studyで治癒切除例、I+II期の早期切除例にのみ有意差が認められた。

いずれにせよ、有効な方法を巧みに組み合わせて集学的治療を行なうことが、肺癌治療成績向上の鍵である。

消化器 1(食道癌)

杉町圭蔵・井口 潔・上尾裕昭

甲斐秀信・松浦 弘・松藤英正

九州大学第二外科

食道癌の遠隔成績は、胃癌や結腸癌に比べて著しく劣

っているが、これは、食道癌患者は初診時にすでに進行癌が多く、しかも、手術時には術後の肺合併症との兼ね合いにおいて、リンパ節廓清が制約を受けるということがその大きな原因といえよう。そこで、教室では、術前・術中・術後にわたる集学的治療を行ない、遠隔成績の向上に努めている。

近年、高温療法の抗腫瘍効果が脚光を浴びている。高温が単独でもある程度の抗腫瘍効果を有しているが、放射線やある種の化学療法との併用により、その抗腫瘍効果が著しく増強することが明らかにされてきた¹⁾。しかし臨床的に安全に使用でき、しかも確実に癌腫を42~45°Cに加温できる装置がなく、臨床応用は遅れていたが、われわれはmicrowave用アンテナおよびradio-frequency用アンテナを考案²⁾し、食道癌の加温を可能とし、この高温療法を食道癌集学的治療の要としている。その具体的な治療法は、これらのアンテナを経口的に食道癌近傍に挿入して、癌腫を42~45°Cに30分加温し、同時にBLM 5mgを静注し、加温直後にCo⁶⁰の照射を行なう、いわゆる高温・化学・放射療法を週2回の割合で、合計6回施行した後に、根治手術を行なっている。このような高温・化学・放射療法を施行した後に食道癌を切除し、切除標本の詳細な病理学的検索が行なわれた食道癌13例について術前の治療効果をみると、E_f₂およびE_f₃はそれぞれ7例(53.8%)、4例(30.8%)であった。一方、術前にコバルト照射のみが行なわれた131例ではE_f₂およびE_f₃はそれぞれ44例(33.6%)、23例(17.5%)であり、E_f₂以上を有効とすると、高温・化学・放射療法群では、84.6%の有効率であるのに対し、放射療法群では51.1%と前者が有意に高い有効率であり、高温療法を組み入れた集学的治療の有効性が認められた。

一方、術中には開胸直後に行なう経リンパ節的にBLMを施行しており³⁾、これによりリンパ節再発を対照群の30/170(17.6%)から2/54(3.7%)へと低下させることができた。また、遠隔成績は、本法施行群の3.5生率がそれぞれ25.6%、17.6%と対照群の18.1%、14.0%に比べて良好な成績が得られた。

また、術後は2年間を目的として、MMC、BLM、Tegafur、PSK、放射療法などを組み合わせた術後長期癌化学療法⁴⁾(PLCC)を施行しており、これにより5年生存率を12%から25%に向上させることができた。

以上、食道癌の治療には、多くの有効な合併療法を組み合わせた集学的治療が必要であり、その結果、予後の極めて悪い食道癌の遠隔成績が徐々に向上していることを強調したい。

文 献

- 1) SUGIMACHI, K.; K. INOKUCHI, H. KAI, H. KUWANO, K. MATSUZAKI & Y. NATSUDA: Hyperthermo-chemo-radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Jpn. J. Surg.* 13 (2): 101~105, 1983
- 2) SUGIMACHI, K.; K. INOKUCHI, H. KAI, A. SOGAWA & Y. KAWAI: Endotract antenna for application of hyperthermia to malignant lesions. *Gann* 74(5): 104~106, 1983
- 3) SUGIMACHI, K.; K. INOKUCHI, Y. OKUDAIRA, Y. NATSUDA & T. NAKAMURA: Intraoperative local adjuvant cancer chemotherapy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Jpn. J. Surg.* 12(2): 105~110, 1982
- 4) SUGIMACHI, K.; K. INOKUCHI, Y. OKUDAIRA, A. YAITA & T. NAKAMURA: Adjuvant long-term immunochemotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Am. Surg.* 46(10): 551~558, 1980

消化器 2(胃・大腸)

太 田 潤

大阪大学微研外科

胃癌・大腸癌に対する治療方針は手術切除が第一とされており、手術が根治的に行なわれた場合には、postoperative adjuvant chemoimmunotherapyを行ない、単開腹のみに終ったり非治癒切除の場合、また再発癌の場合には、より強力な系統的な治療が必要となる。我々の教室では、従来より動注化学療法を中心として進行消化器癌に対する治療を行ない、寛解導入、強化療法の後、フッ化ピリミジン系薬剤を中心とした経口または坐剤による維持療法、さらに免疫療法を重ねる、いわゆる集学的治療を行なう方針を立て、これを繰り返してその効果増強、延命を図ってきた。

今回対象とした症例は昭和43年1月から57年12月までの15年間に微研病院外科で入院治療を行なった胃癌612例、大腸癌176例の内、胃癌切除不能106例(A:42, B:16, C:48)、胃癌再発56例(A:33, B:23, Cは検討せず)、大腸癌切除不能15例(A:8, B:2, C:5)、非治癒切除9例(A:4, B:1, C:4)、再発43例(A:16, B:10, C:17)である。症例は主として選択的動注化学療法(大動脈内抗癌剤投与)の有無、その内容によりA, B, Cの3群に分け検討した。すなわちA群は総量5g以上の5-FUを連日動注し、かつMMCなどのショット動注した群であり、B群は主に5-FU総量5g以下のもの、C群は非動注群である。

各疾患別の治療成績をみると、胃癌切除不能例では生

生存曲線は B, C 両群で類似しており、強力動注群 A では明らかに延長し、50% 生存日数は A 群 181 日に對し、B, C 群で 134 日、133 日であった。有効 11 例、1 年以上長期生存 8 例は、すべて A 群であった。

胃癌再発例の A, B 両群の比較では、50% 生存日数は 330 日、150 日であり、有効例は 6 例と 2 例、長期生存例は 16 例と 2 例で明らかに A 群で良好な成績であった。

これより進行胃癌に対しては多剤併用による動注療法を長期に継続し、特に 5-FU 5g 以上、できれば 10g 以上の強力な投与が有用と考えられた。

大腸癌再発例の生存曲線は治療群間で顕著な差を認めなかったが、50% 生存日数はそれぞれ 330 日、270 日、180 日と A, B, C 群の順に良好な結果を示した。有効例、長期生存例も、A 群でやや多くみられた。

しかし大腸癌切除不能、非治療切除例では、症例数が少ないため、A, C 群間の延命効果に有意差を示さなかった。

大腸癌症例は胃癌と違い治療法によるだけでなく、症例により長期生存のみられる例があり、特に人工肛門造設のみ等の姑息手術が、たとえ他臓器転移の認められる場合でも、有効な例があることが注目された。

1 年以上生存した症例胃癌 26 例、大腸癌 20 例について検討すると、化学療法を intensive に行なった例が多かった。また患者の栄養管理や感染防御などの support therapy も重要な要素と考えられた。

最後に 34 歳女性、切除不能胃癌例と、61 歳女性、直腸癌肝転移再発例で、動注療法等の集学的治療により、それぞれ 3 年 10 か月、2 年 11 か月長期生存した経過(内、社会復帰 2 年、1 年 11 か月)を供覧した。

切除不能肝癌に対する間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法

中川正久

島根医科大学第一外科

切除不能肝癌に対する治療法として、現在 transcatheter embolization, 肝動脈結紮術、門脈枝結紮術などが行なわれているが、有効でしかも安全な治療法はいまだ確立されていない。われわれが施行している間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法は、開腹下に double lumen balloon catheter を腫瘍支配動脈内に挿入固定し、術後 balloon を拡張することによって肝動脈血流を短時間、間欠的に遮断し、制癌剤を併用してその効果を高めるとともに、catheter 抜去に際して肝動脈塞栓を行ない、腫瘍の再燃を可及的に抑制して生存期間の延長を

得るよう意図したものである。

方法：開腹下に、右胃大動脈を介して Swan-Ganz の double lumen balloon catheter (5~7 Fr.) を腫瘍支配動脈内に挿入固定し、同時に肝に入る動脈性側副血行路があれば、これを結紮切断する。術後、手術侵襲からの回復を待って、制癌剤投与と間欠的肝動脈遮断を開始する。制癌剤は、5Fu 1 日 250mg の持続性注入を連日、および MMC 4~8mg を balloon の拡張による肝動脈血流遮断下に週 2 回 one shot で注入する。また、肝動脈遮断を 1 日 1 回 30~60 分連日施行する。最終的には balloon の持続的拡張によって肝動脈の十分な血行形成を待ってから catheter を抜去する。肝機能の面より動脈塞栓が危険と考えられる場合には、血行形成を行わずそのまま catheter を抜去する。

治療成績：肝細胞癌 15 例、転移性肝癌 9 例に本法を施行し、Karnofsky の criteria にほぼ準拠して抗腫瘍効果を検討した。肝細胞癌では、治療中の 3 例を除く 12 例中 9 例が有効、うち 6 例が著効と考えられた。転移性肝癌では、9 例中 8 例が有効、うち 3 例が著効と考えられた。著効例は肝硬変を合併しない多血性腫瘍に多くみられ、肝硬変非合併肝癌破裂の 1 例は 1 年 10 か月を経て社会復帰している。

考察：本法は、従来から行なわれてきた制癌剤局所動注、肝動脈遮断、transcatheter embolization などの治療効果を活用し、その併用による効果の増強を期待しながら、それぞれの治療法がもっている治療上の限界を取り除くべく意図したものである。

臨床的ならびに実験的検索結果より、balloon の拡張による肝動脈遮断後投与された MMC は、局所動脈内に高濃度に存在し、緩徐となった血流に乗って腫瘍を灌流しながら次第に体循環に移行するものと考えられ、制癌剤の効果の増強が期待される。一方、本法は balloon の持続的拡張により、最終的には肝動脈から腫瘍血管までの血行形成を待って catheter を抜去するが、腫瘍の縮小と壊死性変化が進行してからの肝動脈遮断となるから、遮断後の動脈性側副血行路の発育が希弱であると考えている。

結論：本法は、肝機能の推移に応じて、制癌剤投与、血流遮断、血行形成などを任意に調節することができるので、高度肝硬変、主要門脈枝閉塞などを合併した症例にも施行可能で、肝癌破裂や同時性肝転移症例にも最適である。また、制癌剤の効果増強が期待できるとともに、動脈塞栓後の動脈性側副血行路の発育も希弱であると考えられるから、切除不能肝癌に対する治療法として有効かつ適応が広いと考えている。

女性生殖器癌

薬師寺道明

久留米大学産婦人科

1. 緒言

産婦人科領域の悪性腫瘍のうち、子宮癌は早期診断法の進歩に伴い、予後が著しく改善されてきたことは周知のごとくである。しかしながら、同領域の悪性腫瘍のなかでも卵巣癌の予後は依然として不良で、最近の米国の統計では婦人の骨盤内腫瘍による死因のトップを占めていることが報告され、我が国でも例外でない。

したがって、本講義では卵巣癌を取り上げ、我々が治療成績上昇のため努力している方法の一端を述べることにする。

2. 我々が試みている治療ならびに成績

1974年より現在まで106例について所謂 Second Look Operation (Aggressive Surgery) を取り入れ、積極的に臨床試査を行なってきた。

主な目的の一つは、残存腫瘍の摘出である。すなわち、初回に試験開腹に終わった症例でも、術後の化学療法により腫瘍の縮小効果が得られた症例に対して積極的に残存腫瘍の摘出を試みようとするものである。その結果、Second Look Operation により腫瘍容積を縮小し得た群では、腫瘍の縮小手術が可能と思われたにもかかわらず化学療法のみを持続した群に比べて、明らかに延命効果が認められている。したがって、可能な限り腫瘍容積を縮小すれば、その後の化学療法の効果を高めることが示唆された。

第2の目的は、化学療法の効果判定や変更ならびに中止時期の決定のために行なう手段で、この trial は早期の再発や再燃の診断も併せて目的とした。この目的で行なったものの多くは初回手術で腫瘍の摘出が可能であったものが対照となるため、適応には賛・否もあろう。しかし、本法により判断し化学療法を中止した症例の予後は良好で、ほぼ初期の目的を果したと考えられた。また早期再発や再燃を発見し得た例では、血清学的手段を含めた自・他量症状がないことがほとんどで、化学療法の変更や再発・再燃巢の摘出により延命効果を得た症例も経験した。したがって、この第2の目的は、現在では止む得ない手段の一つと考えられる。

3. 結語

Second Look Operation は再開腹という手段であるため、その適応には慎重な配慮が必要なことはいうまでもない。しかし、現段階では卵巣癌のように大きな腫瘍塊を形成するものでは、化学療法のみでは根治は望めず、

診断と治療をかねた積極的手術療法と化学療法との組合せが必要と思われる。

進行性辜丸腫瘍の化学療法

古武敏彦

大阪府立成人病センター泌尿器科

辜丸腫瘍の治療においては原発巣に対しては副出が容易であることより、転移病巣の治療が中心となる。一般的に seminoma に対しては放射線療法、non-seminoma では転移巣の副出がなされていた。その予後は早期癌では良好であるが、進行癌では極めて不良であり、208例の自験例での5年生存率は stage I, II, III でそれぞれ100%, 50%, 25% と段階的に低下していた。したがって stage II, III が化学療法の対象となる。

辜丸腫瘍の化学療法は1960年のLiらのChlorambucil, Methotrexate, Actinomycin-Dの三者併用療法での完全寛解率(CR-rate)30%に始まり、Vinblastin (V), Actinomycin-D, Bleomycin (B)のVAB療法を経て、cis-Platinum (P), Vinblastin, BleomycinのPVB療法でCR-rateが60~80%と飛躍的に向上し現在に至っている。

1979年より38例の進行性辜丸腫瘍症例に対しPVB療法を施行したのでその成績を報告する。対象症例の年齢は17歳から47歳(平均29.7歳)で、seminoma 6, embryonal carcinoma 18, teratoma 1, teratocarcinoma 7, choriocarcinoma 6例であった。stageはIIが16例、IIIが22例で、転移病巣の部位は後腹膜16, 肺12, 混合10例であった。RegimenはV:10mg/Body×3, B:30mg/Body×3, P:20mg/m²×5を3週間コースで利尿下に点滴静注、これを3~4回行なう。

治療結果は23例がCR(60.5%)、このうち5例が再燃し追加療法(VM-26 and/or Surgery)で3例がdisease-free, 2例が死亡。PRは12例、3例が無効、これらのうち3例は追加療法でdisease-freeで生存中である。CR症例で維持療法は6例に行なわれ、そして後腹膜リンパ腺郭清術は9例に行なわれているが2例の再燃例を除く7例では組織学的に癌細胞を認めていない。組織型ではseminomaとembryonal carcinomaのCR-rateは66.6%とteratocarcinoma, choriocarcinoma, teratomaのそれぞれ57.1%, 50%, 0%より高かった。stage別のCR-rateはstage IIが75%, IIIが50%であり、転位部位別では後腹膜75%, 肺50%, 混合50%, tumor burdenでは、non-bulky 100%, bulky 48.3%であった。Performance statusでは0~1群75%, 2~4群20%と差を示した。

生存率は 55 か月で 67.6%, stage II が 74.4%, III が 63.7% と著しい向上がみられ, CR 群 89.5% と PR 31.1% (26 か月), NR 0% (23 か月) で, CR が生存率の向上と密接な関係にあることを示した。

なお 1978 年以前の化学療法では VAB 療法を 10 例に行ない, このうち 3 例が disease-free で, 93 か月, 69 か月, 46 か月と長期生存しているが, cure-rate は 30% と低い。

PVB 療法の副作用は, 悪心, 嘔吐などの消化器症状, alopecia は必発であるが, 腎毒性を示したものは少なく, 骨髄抑制も軽度で比較的低頻度であった。

これらの治療成績より結論として, PVB 療法は単丸腫瘍の治療において絶望的であった進行癌を curable cancer と見なすまでに飛躍的な向上をもたらした。しかしなお最適投与量, CR 症例に対する維持療法の問題, non-CR 症例に対する追加化学療法, salvage surgery, radiatiar などの集学的療法の問題点多くの課題を残している。しかし本症は常に完治をめざして努力すべきものである。

温熱療法

前田 迪郎・古賀 成昌

鳥取大学第一外科

われわれは癌の集学治療の一環として, 1978 年以降, 癌細胞の温熱感受性を応用した温熱療法について, 基礎的に検討を加えるとともに, 臨床例に対しても種々の加温方法を用いて治療への導入を図ってきた。今回は癌に対する温熱療法, 特に広汎進展例に対する体外循環を用いた血液加温による全身温熱療法 (total-body hyperthermia: TBHT) の現況を述べるとともに併用化学療法の問題点について述べる。

1. 対象と方法

対象は切除不能な再発転移症例で通常の制癌化学療法が無効であった症例である。

方法は大腿動静脈間に作成したシャントから動脈血を体外回路に導き, 加温した血液を大腿静脈内に還流させて全身加温を得るもので, 直腸温 41.5~42°C を 3~4 時間維持し, これを 3~4 回繰り返すものである。加温中には種々の制癌剤が癌腫に応じて投与された。

2. 結果

現在まで 27 例に合計 73 回の TBHT を施行したが, ほとんど消化器癌症例であった。本法を 2 回以上施行した 20 例の抗腫瘍効果をみると partial response は 7 例 (35%) であった。これらを癌の再発様式別にみると, 肺, 肝などの血行性転移に高い有用性が示された

が, 腹膜播種に対する有用性は低率であった。また, 併用制癌剤別にみると, シスプラチン+5-FU 投与群に最も高い有効率がみられた。

3. 考察

再発癌は局所疾患でなく全身疾患であるという立場からすれば, 臨床的に診断しえない micrometastasis への対処も含めて TBHT は合理的な治療法といえよう。しかし, 加温が正常臓器へ及ぼす影響から, TBHT における加温範囲は 42°C までに制限され, この温度のみでの抗腫瘍性には限界がある。したがって, TBHT の抗腫瘍性増強のためには, 併用制癌化学療法に工夫と改善が望まれる。

まず, 第 1 に制癌剤の選択の問題がある。温熱の抗腫瘍性に相乗作用を有する制癌剤として, BLM, ADR, MMC などが指摘されているが, これらの感受性は個々の症例で異なる。究極的には, 個々の症例の癌腫について, 温熱単独あるいは温熱と制癌剤との感受性テストの結果から決定されるべきであり, われわれは現在これを検討中である。われわれは TBHT により癌腫内血流量が低下することを基礎的, 臨床的に確認した。このことは制癌剤の癌腫到達性を低下させるとともに, 血液加温による TBHT においては, 癌腫温度の相対的低温を招く。この双方ともが抗腫瘍性の立場からは負の立場をとることになる。これへの対策として, アンジオテンシン II の併用を検討中である。

進行癌患者に対する血漿交換療法

中西 幸造

広島大学原医研外科

癌患者血清中には数多くの免疫抑制因子が存在しており, いずれも病期の進行につれ増加し, 癌患者自身の癌に対する特異的あるいは非特異的免疫反応を抑制することが報告されている。こうした血清免疫抑制因子が, 癌免疫化学療法の成績がいま一つ向上しない原因の一つとして注目されている。癌患者血清中より, これらの免疫抑制因子を除去する除去療法の一つに, 血漿交換療法があり Hersey, Browne および Israel らによって, 癌患者に対して導入され, 宿主の免疫能の改善ばかりでなく, 腫瘍縮小効果が認められたことが報告された。

われわれは, 以前, 癌患者血清中の免疫抑制因子の希釈と, 新鮮血漿中に含まれる免疫増強あるいは抗腫瘍因子の投与を目的として, 新鮮生血漿療法を癌化学療法と併用して行なったが, 臨床効果が出現するには至らなかった。そこで, Israel らに準じて, 血漿交換療法を導入した。血漿交換は Haemonetics 30-S separator を使用

して、患者より 2,000 ml の血漿を除去し、等量の新鮮凍結血漿などによる置換液で変換した。血漿交換を週 2 回の割り計 10 回を目標として施行した。現在まで切除不能あるいは再発した進行癌患者である 18 例に対して血漿交換療法を施行しており、期間中に 1 例を除いて M 83 (マイトマイシン C の誘導体)、OK-432 などの抗癌免疫化学療法を併用した。その結果、自覚症状の改善が 14 例、77.8% 認められ、6 例 33.3% に 25~50% の腫瘍縮小効果がみられた。さらに血漿交換療法の効果を各種パラメーターを用いて検討し、臨床効果のあった症例 (responder 群) と、臨床効果の認められなかった症例 (non responder 群) との間で比較検討を加えた。 α_1 および α_2 グロブリン値は血漿交換により減少し、responder 群では non responder 群に比べて、より減少する傾向が認められた。免疫グロブリンのうち IgG、血清因子では、IAP、CEA、fibrinogen は血漿交換により減少する傾向が認められた。皮内反応において、PPD および *Candida* 反応は血漿交換により改善する傾向を示していた。末梢血リンパ球 PHA 幼若化反応は血漿交換により改善しており、responder 群により反応値が改善する傾向が認められた。末梢リンパ球の PHA 幼若化反応に及ぼす癌患者の血清阻止因子は血漿交換により減少し、responder 群に著明な減少傾向が認められた。サプレッサー細胞活性も血漿交換により減少し、responder 群に著明に減少することが認められた。血漿交換により癌患者血清中の免疫抑制因子が除去され、血清蛋白の改善ばかりでなく、細胞性免疫能の改善もたらされ、その結果、癌免疫化学療法の併用により、両者の抗腫瘍効果が増強され、臨床効果が出現されることが示唆された。しかし、血漿交換療法の施行において、血清肝炎等副作用問題、新鮮凍結血漿の消費の問題、血漿交換の効果をいかに持続させるかという問題など多くの課題がある。今回は、そのうち、新鮮凍結血漿の消費をフィルターを使用して減少させる可能性のあることについて言及した。

パネルディスカッション

我が国における化学療法の現況

司会のことば

石 神 襄 次
神戸大学泌尿器科

医学の進歩に伴い、各種疾患の治療法に変化をきたすことは当然の結果である。特に、化学療法においてはその変遷は極めて目まぐるしく、過去における特定感染

症に対する治療基準が今日では全く用をなさないといった事例も少なくない。その主要な原因としては、まず同一感染症であっても、起炎菌の菌種の変遷、および薬剤感受性の変化があげられよう。菌種の変遷としては、所謂日和見感染の増加により、従来弱毒菌としてその病原性すら疑問視されていた各種細菌による感染がクローズアップされ、これらの細菌に対する新しい化学療法剤が要求されている。また、同一菌種であっても従来の化学療法剤の繁用によりその耐性化が認められ、薬剤の変更を余儀なくされている例も少なくない。一方、宿主の面からみても、感染防御能の低下した Compromised host に対しては、より強い抗菌力を持ち、しかも副作用の面からはより忍容性の高い薬剤による治療が要求され、このような臨床面からのニーズに応じて極めて多岐にわたる新化学療法剤が開発されつつあるのが現状といえよう。しかしこのような起炎菌の変遷と化学療法剤の開発といった繰り返しが、果たして歴史的にみて、人類の福祉の面からも喜ばしい傾向とはいえない。新化学療法剤の乱用によって、単純な各種感染症にも多剤高度耐性菌の出現を招いている事実は率直に反省すべき点と考えられる。

今回は、我が国と地理的にも文化交流の面からも密接な関係にある中国 (台湾)、韓国より斯道の權威の御来日をあおぎ、それぞれの国における化学療法の現況を述べていただき、これらの現況の解析から、その反省と将来への展望をも把握しうる機会が与えられた。

以上の検索は細菌性化学療法のみならず、開発の緒についた抗腫瘍性化学療法のあり方についても重要な指針を与えるものと期待される。現在われわれが気安く行なっている化学療法のあり方について、世界的、歴史的視野に立ってあらためて見直す機会となりうれば幸甚と考える。

[日 本]

石 神 襄 次
神戸大学泌尿器科

司会のことばでも述べたように、最近の我が国での感染症起炎菌の変遷は極めて目まぐるしい。泌尿器科領域における尿路感染症においても、従来の大腸菌、*Proteus*、*Klebsiella* などが主役を占めていた時代から、最近数年間は、*S. faecalis*、*C. freundii* などの急激な増加、ブドウ糖非酸酵菌などの多様化が目立っている。一方、全医薬品中の種類別シェアでは抗生物質は 23.4% (1982 年 4 月~9 月) と他種薬剤に比べ圧倒的に使用されている。

また、抗生剤の種類としては、マクロライド、テトラ

サイタリン、クロランフェニコール剤は著減し、ペニシリン、セファロスポリン製剤が急激に増加し、特に後者は全体の63%を占めるに至っている。売上面からみても全世界の注射用抗生剤8,700億円のうち、日本は45.9%と半分近くを占めているのが注目される。注射用セフェム剤のうちでは1981年に第1世代が69.4%を占めていたのが、今年前半では83.2%に激減し、昨年より市販され始めたばかりの第3世代製剤がすでに34.0%以上に達していることは極めて注目すべき事実である。神大附属病院においての使用頻度をみても全科、泌尿器科ともセファロスポリン剤が60%以上を占め、特に第3世代の増加が目立っている。しかし、市中一般病院においては未だその傾向はそれほど顕著でなくセファロスポリン剤は全体の77.4%と多いが第3世代の使用は23.0%に止まっている。

このような使用薬剤の変化が上述の起炎菌の変遷の大きな原因となっていることは明らかであり、術後の創感染においても *S. faecalis*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* など所謂第3世代セファロ剤に非感受性の細菌による感染が増加している事実は今後の我が国における化学療法のある方について重要な示唆を与えていると考えられる。

[KOREA]

Present Status of Chemotherapy in Korea

Jin-Pok Kim, M.D., Ph.D., FACS

(Professor and Chairman, Dept. of Surgery,
College of Med., Seoul National University)

Both antimicrobial and anticancer chemotherapy have been increasingly used for past 10 years in Korea as well as in other countries. Antibiotics are really life saving drugs for a severe infectious disease. However, antibiotics are overused and even abused mainly for the doctor's false sense of security. More than half of total antibiotics used were for prophylactic purpose. Cost of antibiotic usage has been continuously increasing due to overuse or abuse, and higher cost of newly developed antibiotics of which physicians prefer to use instead of still effective old antibiotics. Rapid development of resistant strain of bacteria to new antibiotics is also a serious problem.

Present status of chemotherapy in Korea are

as follows.

1) The total production cost of antibiotics in 1982 is 180,474,000,000 won, which increased 26.8% from 1981 and 1,176% from 1973. Antibiotic share among total drug production is 17.4%. Total production cost of anticancer drug in 1982 is 3,562,000,000 won which decreased 0.5% from 1981 and increased 1,475% from 1973, anticancer drug share is 0.3%.

2) Total drug cost in total hospital cost is 22% by Korean Medical Insurance Corporation and 23% at Seoul National University Hospital. And antibiotics cost in total drug cost is 40% at both institutes.

3) Commonly used antibiotics in 1982 (by cost) are Penicillins 31.5%, Cephalosporins 23.6%, Aminoglycosides 17.4%, Tetracyclins 11.8%, Macrolides 11.0%, and Chloramphenicol 4.7% of total production cost of antibiotics.

4) Incidences of antibiotics use in 1,692 surgical cases at 10 university hospitals in 1982 are 57.9% for clean operation, 94.0% for clean-contaminated or contaminated operation and 100% for dirty operation.

5) Prophylactic use of antibiotics shows no beneficial effect in hospital stay (8.49 days in no use group vs 9.62 days in use group) and infection rate (4.5% in one day use group vs 8.7% in 5~7 days use group).

6) Frequently used antibiotics (by number of case) among 3,274 cases at 10 university hospitals are Gentamicin 19.3%, Cephalosporin 12.0%, Aminopenicillin 9.8%, Dibekacin 7.5%, Tobramycin 6.7%, Kanamycin 6.6% and Cephalexin 6.2%. (Aminoglycosides 45.2%, Cephalosporins 26.8%, Penicillin 19.5%, Tetracyclin 3.1%, Macrolides 2.5%, Chloramphenicol 2.1% and Metronidazole 0.9%)

7) Most sensitive antibiotics for each common causative bacteria are Cephalosporin (82) for *Staphy. aureus*; Cephalosporine (92) for *Staphy. epidermidis*; Ampicillin (93) and Cephalosporin (93) for β -hemolytic *Strep.*; Ampicillin (83) for Non-hemolytic *Streptococcus*; Ampicillin (87) for *Enterococcus*; Amikacin (95) and Gentamicin (92) for *E. coli*; Amikacin (66) and Gentamicin (64)

for *Pseudomonas aeruginosa*; Amikacin (95) for *Klebsiella pneumoniae*; Gentamicin (69) for *Serratia marcescens*; Amikacin (88) for *Enterobacter cloacae*. (no. in parenthesis indicates sensitivity, %)

8) Antibiotics susceptibility (%) to 7 common bacteria isolated at 5 university hospitals in 1981 showed rapid development of resistant strains to many antibiotics. Especially Ampicillin, Chloramphenicol and Tetracycline are not sensitive to most bacteria except for *Salmonella* sp. However, Cephalosporins are still sensitive to most Gram positive bacteria and Gentamicin, Tobramycin and Amikacin are sensitive to most Gram negative bacteria.

9) Commonly used anticancer drugs are OK-432 39.5%, antimetabolite 29.9% (Fluorouracil 18.6%, 5-FU 2.0%, MTX 7.1%), antibiotics 19.8% and alkylating agents 4.0%. New aminoglycosides and 3rd generation cephalosporins are very sensitive drugs for severe infections, and should be reserved for proper use in established infection. However, they were overused as a primary antibiotics in the past. Therefore, now we classify all antibiotics into two groups, primary and secondary antibiotics and recommend to use 1° antibiotics first and then use 2° antibiotics if necessary by the result of sensitivity test.

[TAIWAN]

The present status of antimicrobial therapy in Taiwan, R.O.C.

Wei-Chuan Hsieh, M.D.

(Professor
Department of Internal Medicine
College of Medicine
National Taiwan University
Taipei, Taiwan, R.O.C.)

The excessive use of antimicrobial agents is a major problem all over the world. In Taiwan, antimicrobial agents are the most commonly used class of drugs. The sale of antimicrobials in 1977 was US\$33.5 millions or 21.8% of total pharmaceuticals. It increased to US\$64.1 millions or

22.7% in 1982.

In the past 6 years, the sale in Taiwan of all antimicrobials has increased by 91% in average. Among them cephalosporins (CEPs) was the most remarkable one, has increased by 239%, followed by aminoglycosides (AGs) 175%, macrolides and lincomycins (MLs) 131%, penicillins (PCs) 73%, sulfonamides and co-trimoxazole (ST) 60%, and chloramphenicol (CP) 32%. Tetracyclines (TCs) has remained mostly unchanged. The consumed quantity of CEPs has increased rapidly. In 1979, it replaced PCs as the largest sale of antimicrobials. In 1982, proportions of antibiotics consumed were as following: CEPs 22.8%, PCs 18.7%, MLs 15.9%, AGs 15.5%, TCs 8.6%, ST 6.5%, CP 5.8% and others 6.2%.

The patterns of use of antimicrobial agents in various level of medical care were compared. Included were (1) tertiary care-teaching hospital-National Taiwan University Hospital (NTUH), (2) primary and secondary care unit-Cathay General Hospital (CGH) and (3) primary care-general clinics. At NTUH, PCs remains the leading drug, with CEPs next and MLs third. However the consumption of CEPs has increased rapidly 22.6 kg in 1973 to 236 kg in 1982. At CGH, the order of consumption is PCs>CEPs>MLs. The use of PCs has gradually fallen, whereas CEPs has increased rapidly from 38.1 kg in 1979 to 94.3 kg in 1982. At general clinic, the most commonly used prescription is ampicillin, and then TCs, CP and MLs. Kanamycin and CP are "favorite" parenteral agents.

Changing patterns of bacterial infections in Taiwan will be presented and factors influenced the patterns of use of antimicrobials will be discussed.