

第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会

会 期：昭和 59 年 12 月 13～14 日

会 場：岡山プラザホテル

会 長：高瀬善次郎（川崎医科大学産婦人科学教室）

特別講演

NO₂ 暴露による末梢気道障害と呼吸器
感染

副島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

1. はじめに

肺炎・肺化膿症など呼吸器感染症の発症要因、あるいは難治化要因をみてみると、まず宿主要因として、高齢者、悪性腫瘍患者や糖尿病患者、臓器移植患者など全身的な免疫状態の低下が問題となるが、喫煙や肺癌患者あるいは気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎など、気道自体の局所的防御能の低下がある場合にも問題になる。特に、気管支の狭窄や閉塞、さらに気道の過剰分泌を伴い、そのために気道内分泌物の除去、あるいはクリアランスの低下がみられる場合が特に重要である。

そこで、今回は呼吸器感染症の発症機序に関して、臨床的には、びまん性汎細気管支炎の症例を取りあげ、実験的には NO₂ 暴露により末梢気道障害を作製した動物に噴霧感染を行なって、末梢気道障害が、感染発症に及ぼす影響について検討した成績について報告する。

びまん性汎細気管支炎とは、その病変の主体が呼吸細気管支に存在し、組織学的にはリンパ濾胞の増生、リンパ球、形質細胞など円形細胞の浸潤、時に肉芽形成などが、終末細気管支から呼吸細気管支領域にみられるものであり、原因として刺激性ガスの吸入やウイルス感染が疑われるが、現在なお不明である。

臨床症状は咳、痰、特に大量の膿性痰と呼吸困難が主であり、胸部 X 線像では肺の過膨張とびまん性散在性に小粒状影がみられるのが特徴である。

肺機能所見では 1 秒率の低下、残気量の増加など肺気腫に類似しているが、肺コンプライアンスは正常ないし低下している。

喀痰培養では初期にはインフルエンザ菌や肺炎球菌がみられるが、やがて緑膿菌が分離されるようになり、谷本らは、呼吸細気管支の浮腫と細胞浸潤、肉芽形成の時期、インフルエンザ菌感染時期、緑膿菌感染時期の 3 期に分けている。

2. 症例

66 歳の女性で 1977 年以來経過を観察し得た症例である。

初期の喀痰培養ではインフルエンザ菌と時に肺炎球菌が分離されるのみで、AMPC を主とする化学療法により比較的よくコントロールされていたが、1982 年以降喀痰培養で緑膿菌が分離されるようになり、当初は抗緑膿菌抗生物質の投与で、除菌可能であった。しかし 1983 年以降は各種抗生剤の使用にもかかわらず緑膿菌を常時排出するようになり、大量の膿性痰、喘鳴、呼吸困難などの自覚症状も漸次増悪し、1984 年 9 月死亡した。

肺の剖面では、両肺にびまん性に灰白色の小結節が多数認められ、細気管支の拡張像が著明である。

しかし、いわゆる肺炎像を思わせるような広範な肺実質病変は認められていない。

さらに興味あることは蛍光抗体法あるいは電顕により詳細な菌検索を行なったが、生前 10⁸ 個以上認められた緑膿菌は肺実質内には全く認められず、気道粘膜面にのみ認められた。すなわち、生前大量に認められた緑膿菌は専ら、気道分泌液中で増殖を繰り返していたのみであり、最後まで病変は細気管支領域にのみ限局していたことになる。

このような病態と細菌の関係は、本症の発症要因を明らかにし、さらに本症の末期細菌感染対策のためにも重要な問題であり、今後さらに詳細な検討が必要であると考えている。

3. NO₂ 暴露による細気管支領域の形態変化と肺泡マクロファージの障害

NO₂ は肺の深部にまで到達する刺激障害性のガスであり、主として終末細気管支以下の部位に傷害を起こすことが知られている。しかし終末細気管支領域における形態学的変化と細菌の定着、増殖について検討した成績は少ない。

教室の加藤、二木らは ICR マウスに NO₂ 20 ppm, 18 時間暴露を行ない、光顕標本ならびに電顕標本を作製して、形態学的変化を観察すると同時に肺炎桿菌による経気道の感染実験を行なって種々検討した。

NO₂ 暴露による傷害部位は主として細気管支上皮細胞および肺胞入口部に限局しており、線毛の消失、脱落、

クララ細胞の平低化, 主として I 型肺胞上皮細胞の膨化, 変性, 剝離, II 型肺胞上皮の空胞変性, 毛細管内皮細胞の浮腫性変化などが認められた。さらに肺胞マクロファージは形態的には活性化された像を示し, 貪食能にも変化はみられなかったが, NBT 還元能の成績では殺菌能が低下していると考えられた。

4. NO₂ 暴露動物に対する感染実験

i) 肺炎桿菌噴霧感染実験: NO₂ 20 ppm 18 時間暴露直後の ICR マウスを用いて肺炎桿菌の微量噴霧感染を行なった結果, NO₂ 暴露による傷害部位である肺胞入口部に極めて早期より炎症巣が認められ, この部より経時的に炎症が周辺へ広がり, 24 時間後には典型的肺炎像が認められた。

コントロール群の死亡率は 1 週間以内で 91.8% であったが, NO₂ 暴露群はすべて 4 日以内に肺炎死亡した。さらに肺内生菌数の推移についてはコントロール群では, 3 時間後やや菌数を減じた後, 6 時間以後徐々に増殖傾向を示したのに対し, NO₂ 暴露群では 3 時間後すでに増加傾向を示し, 6 時間以後も急速に増殖し, 24 時間後にはコントロール群の 100 倍以上の菌数を示していた。

しかし, NO₂ 暴露 24 時間後に感染した群では, 形態的变化はむしろ増強していたにもかかわらず, 死亡率や肺内生菌数の推移はコントロール群とほぼ同様であり, NO₂ 暴露直後群にみられた易感染性はすでに回復していた。

このような NO₂ 暴露直後にみられた易感染性の原因は主として肺胞入口部の形態変化に加えて, 肺胞マクロファージの反応性の低下, すなわち殺菌能の低下によるものと考えられた。しかしこのような反応性の欠如は, 24 時間で容易に改善し得るものようである。

ii) インフルエンザ菌感染実験: NO₂ 20 ppm 暴露 C57 Black マウスを用いインフルエンザ菌 Type B, H-80 株の経鼻的滴下吸引感染を行なった。死亡率は 60% 以下にすぎなかったが, 肺内生菌数の推移について検討した結果コントロール群では 3 時間以後急速に肺内生菌数が減少しているのに対して, NO₂ 暴露群では 12 時間後まで肺内生菌数は横這い状態で推移し, 以後減少した。

間接蛍光抗体法により検討した結果, 感染直後には NO₂ 暴露群, コントロール群, とともに肺胞腔内に多数の菌が認められているが 3 時間後ではコントロール群ではすでにかなりの菌が減少を示しているのに対して, NO₂ 暴露群では終末細気管支腔内にまだ多数の菌の残存が認められた。

さらに電顕像で観察した結果, インフルエンザ菌は

NO₂ 暴露により浮腫状となった I 型肺胞上皮に接触しており, しかも菌体と接する上皮の細胞膜は不規則になっていた。さらに菌を貪食した好中球が認められるが, 好中球は膨化, 変性しておりその中で分裂, 増殖しかけている菌も認められた。

すなわち, NO₂ 暴露直後でも, これら貪食細胞の貪食能はそれほど影響を受けていないが, 殺菌能が低下しているものと考えられた。しかし, 24 時間後にはこれら殺菌能の低下も改善し, その時期に一致してインフルエンザ菌の肺内生菌数も減少してきたものと考えられた。

iii) レジオネラ菌噴霧感染実験: NO₂ 10 ppm, 18 時間暴露モルモットを用いて *Legionella pneumophila* (serogroup 1) の噴霧感染を行なった結果, 感染直後の肺内生菌数が 5×10^4 cfu/lung 以上では 100% 死亡するが, それ以下の微量感染菌量でも NO₂ 暴露モルモットでは, コントロール群に比べ高率に発症死亡した。

iv) エールリッヒ腹水癌細胞の経鼻的吸入実験: 細菌感染とは異なるが, 教室の安達はマウスにエールリッヒ腹水癌細胞を経鼻的に滴下吸入させて, 組織学的に癌細胞の生着状況を観察した。その結果, コントロールマウスでは, 12 時間以後癌細胞はほとんど肺内には認められなくなるのに対して, NO₂ 暴露マウスでは, 癌細胞の明らかな増殖散布が認められた。しかもこれら癌細胞は NO₂ 暴露により上皮細胞が剝離して基底膜が露出した部分に密着しており, 密着した基底膜より栄養供給を受けつつ増殖していくものと考えられた。

5. 結語

以上, NO₂ 暴露により末梢気道障害を作製した動物を用い, 数種の細菌による経気道的感染実験ならびに癌細胞の吸入実験を行なった結果, 経気道的細菌感染成立のためには, 感染菌量や毒力など菌側の因子が関与していることはもちろんであるが, 宿主側要因の一つとして, 終末細気管支から肺胞入口部にかけての末梢気道障害の存在が, 感染成立のために極めて重要であると考えられた。しかし, 単にこのような器質的障害のみでは必ずしも感染は成立し得ず, 特に細胞マクロファージを含む貪食細胞の機能低下に加えて, かかる末梢気道障害が存在する場合のみ, 菌は容易に障害部位に生着・増殖して, 極く微量の菌によっても経気道感染が成立するのであろうと考えられた。肺はガス交換という機能上の特徴から直接外界と接しており, 刺激性ガスの吸引やウイルス感染などにより, 末梢気道領域は容易に傷害を受ける可能性があり, 呼吸器感染症の発症要因ならびに難治化要因として十分な注意が必要である。

記念講演 (母子化学療法研究班 20 周年記念)

母子化学療法の確立

藤井良知

帝京大学小児科

一国の文化の指標といわれる乳児死亡率には日本が抗生剤時代に入った 1947 年を境にして急速な低下がみられ、83 年には 6.2 と世界第 1 位になり平行して平均寿命は女性では約 54 から約 80 へと世界最長となる。それに細菌性疾患による死亡の激減と主動力となった抗生剤の普及進歩があったことは否定できない。新生児死亡率は乳児死亡の半数以下であったものが約 2/3 を占めるようになり改善の遅れがなおある。新生児死亡率、周産期死亡率の急速な改善傾向への移行は乳児の 1947 年より遅れてみられこの対象にはまた別の要因がかかわっていることが察知され、それは妊産婦死亡の改善の遅れでも同様である。

日本化学療法学会母子化学療法研究班が時代の要請により組織されたのは高瀬会長の恩師真柄正直教授が本学会理事長の時代で、理事会にはかって正式の活動として公認されたものであるが、産科の真柄教授と小児科の私との話し合いで小児科 5 施設、産科 6 施設、小児外科 1 施設に日本抗生物質学術協議会を加えた施設で構成し、代表者名を併記することとした。当時は施設単位の研究発表以外考えられず共同研究のほとんどなかった時代で、研究の難しい新生児、未熟児の貴重な少数例の経験をもちよって抗生剤の周産期対象に対する有用性を議論し、集団の意見として用法・用量の勧告を行なう以外方法が考えられなかった時代なのであった。

物故者、辞退施設もあり研究班の構成は総会にはかって決めているが本年度は 19 施設になっている。1979 年 2 月 11 日本会の 15 周年記念集會を東京で盛大に行なったが、それまでの 15 年間地道に積み上げてきた班の業績と記念講演を記念出版している。1975 年真柄名誉教授より私が会長を引きついだため母子化学療法研究の歩みと題して戦後よりその時点までの日本と世界におけるこの方面の研究の進歩を紹介したのがこの中に印刷されているので繰り返さないことにする。

その講演では昭和 20 年代、30 年代、40 年代、50 年代とに区切って、用量決定の基礎、小児に対する化学療法の方針、その時代の問題病原細菌、小児を対象とする研究の難易度の経年的変化のスライドを呈示している。その時期から 5 年を経過した本年 7 月 6 日、東京で 20 周年記念祝典をもったが昭和 60 年代の母子化学療法に何を考えるべきかについても本日触れたいと思

う。

なお、本会のように同じ研究要綱を皆で確認し、その方法によって出たデータをもちより検討の結論を集団の意見として学会に発表する方式は外国ではまだみられないようであり、先年来日した McCracken 教授による化膿性髄膜炎の比較試験では世界規模における多数施設による共同研究があるものの、私達の方式は世界に誇れるものと考えている。

新生児、未熟児に適した抗生剤の 7 条件を私は示しているが、従来研究班名で報告した抗生剤はすべてこの条件を満たしている。対象を慎重に選び安全に研究を進める必要から一つの結論を出すには約 2 年間が必要であるからすべての新抗生剤を検討の対象とすることはできない。研究班のフィロソフィーである phase IV を大体終り乳児期までの安全性、有効性が確認されたものの中から新生児期に是非必要であるという物質が選ばれてきた。1978 年に発表した 16 番目の CEZ までが相当する。

しかし最近 5 年間の抗生剤の発達には目ざましいものがある。75 年頃より PCs III, IV 群, 旧 CEPs である I, II, III 群が抗生剤消費の主要部分を占めてくると、 β -lactamase 産生による耐性菌の拡散が CEZ に対してすら目立ってきた。分解酵素耐性の CEPs を至急準備する緊急性が予見された。したがってフィロソフィーに反する点から同じ施設構成であるが新物質名を冠せた周産期研究会を組織し、これは参加全会員の名前を併記して共同責任とすることを考えた。成人領域で有用性が確立すれば新抗生剤を小児期の検討に移しその安全性、有効性が確保され、かつ新生児期使用が必要と考えられるものを周産期検討に移すことにした。その結論は学会に報告され母子化学療法研究班でそれを追認して本会の報告量とすることにしたのである。

かくして、まず CEP IV 群の中より選ばれた CMZ, V 群の CTX, New β -lactam の LMOX が順次に取りあげられた。

15 周年の大部分の期間は測定件数も少ないものから推定したり、測定値の施設によるバラツキが著明で 1 回投与量も施設差があった。検体を 1 個所に集め分析を行なうようになってからデータの信頼性は飛躍的に上昇し、また 1 回投与量の規定を行ない始めたことからデータ集積能率も甚だ高まり研究班としての成績も大きな進歩がみられる。

71 年 ABPC 静注検討以来、 β -lactam 剤は、筋注より静注時代に入り薬動学的研究の発展を助けたが初期は新生児・未熟児間、日齢間にある程度の差をみた程度であった。新生児期の 3 日齢まで、4~7 日、8 日以後

での差を正確に報告し始めたのは 75 年 CET 以後で、CEZ (1977) では新生児測定例数だけでも 81 に達し細かい分析が可能となったがなお報告は 3 日以内の新生児・未熟児、ならびにそれ以上の新生児の 2 群に分けるに止まった。化膿性髄膜炎は新生児期感染症として極めて重要な治療対象であるが、初期の CEPs の髄液移行が悪かったことから使用が控えられ ABPC と AGs の併用を現在なお最良とする人もある。Major 起炎菌をカバーし髄液移行性がよく副作用が少なければ monotherapy が優れることは申すまでもない。新 cephem の検討は専らその点を考慮においている。

CMZ の研究では $T_{1/2}$ と日齢、未熟児・成熟児の差が明瞭に示され最も注意すべきは 3 日齢まででその後は順応性が急性に増し安全圏に入ることがわかった。そのカーブから Ccr の推定も可能である。出生時体重の少ないほどまた生後日数の少ないほど $T_{1/2}$ が大きいことまたそれまで値が不定で結論が出ていなかった新生児期の尿中排泄は尿量と平行し尿濃縮能との関係が明らかにされた。次の CTX については 1981 年発表されたが 90 例について測定し同様な傾向がみられ、かつ各週齢ごとに区切っても順次正常化する変化がみられた。また desacetyl 体のためか未熟児では 2 週齢～4 週齢で $T_{1/2}$ の延長するものがあった。84 年発表の CTM では CMZ と同様にこの点の変化がきれいにみられている。髄膜透過性で最も優れ GPC に劣るも GNB に優れる LMOX の 113 例についての成績は 82 年同様の傾向をみて発表した。

評価の定まったものを採択する母子化学療法研究班としては本年札幌総会で CTM を発表し、明年 CFS を発表する。なお CAZ, CMX はほぼ研究を完了しており、髄液移行性、抗菌域の利点から CTRX の検討を予定している。

AGs の点滴静注は耐性獲得率の低い AMK を選び約 3 年を要し安全有効量の勧告を 83 年に行なったがこれは新生児に筋注、小児に点滴静注を完了する必要があるため時間を要した。AMK についても生後日数と $T_{1/2}$ の関係は同様であった。この 20 年間私達が行なった勧告は CP succinate, KM, GM, CER, CET, ABPC, Oxacillin, Cloxacillin, CBPC, SBPC, Ribosamycin, DKB, CEZ, CMZ, CTX, LMOX, AMK, CTM であり古いものにはほとんど不要となったものもあるが、CEZ 以降勧告に体裁が整い整理されてきたことが一目瞭然である。

私達が検討する余裕がなかったが必要と思われる抗生剤について NELSON の用量を紹介した。米国小児感染症の専門家である KRUGMAN, NELSON 二人の用量にも差が

あるのは集団でなく学者個人の勧告量である事情から興味深い。産科領域は高瀬会長より紹介されるのが望ましいが 5 年間の進歩は著しく婦人科領域でも子宮内臓、体部、頸部、付属器などの濃度測定が世界的にも行なわれるようになり、中絶胎児の各臓器への移行、母体血清、臍帯血清、羊水中への分布と消失の経過が明らかになり、また乳汁中への分布、分娩後のビリルビン値への影響などが各薬剤について比較可能となった。また小児外科として唯一の参加施設の名古屋市大由良外科では小児胆汁移行について貴重なデータが提供されている。

臨床データを紹介する時間はないが化膿性髄膜炎、敗血症の治療成績、除菌効率は極めて高い有効成績が得られている。

昭和 60 年代のあり方をさぐるべく周産期化学療法、感染症の最近の文献をレビューした。新生児敗血症は今後は治療困難な院内感染管理時代に入るであろう。リステリア、Enterococcus の増加から cephem に PC の併用を必要とする場合もある。院内感染は MRSA とか Coag. (一) プ菌の流行で一部は高価な Vancomycin の必要を主張するものもあるが私達としては好中球輸血、交換輸血の導入に注目したい。比較的珍しい菌種による院内流行が各地に散発しており、たとえまれとしても発生の可能性はあるので対策を考える必要がある。 β -lactam 不応の Chlamydia, Mycoplasma, Campylobacter, C. difficile, B. fragilis 感染症の周産期増加傾向より MLs の適応とその研究を推進する必要がある。

髄膜炎でもリステリアが日常考慮すべきものとなれば Imipenem の検討を別として、monotherapy の将来の限界が予想される。超早期診断法の確立はいうまでもないが high risk の未熟児の出生防止こそが実は根本的なものであろう。 β -lactamase inhibitor の応用は別として現在の CEP V 群以上のものの出現は期待し難い。理論的根拠を与えた後での複数抗生剤の併用、ウイルス感染症の化学療法、先述の inhibitor, immunopotentiator の併用に将来の関心を向けるべきであり、また新生児期の治療成績を挙げるためには受動(母子)免疫の再検討が必要である。

迎えようとする昭和 60 年代に、母子化学療法研究会の良く統合された組織が一層発展するための potentiality が 15 周年以降の 5 年間に集積されたといえよう。その優れた力を結集して進む道は従来の新抗生剤の安全性、有効性の検討に止まらず、その機会を利用して更にいままて述べた広い範囲に発展して行くことを望むものである。

教育講演 (I)

化学療法剤とアレルギー

木村 義民・竹内 良夫

日本医科大学微生物学免疫学教室

いわゆる薬剤アレルギー (drug allergy) の頻度は広義の薬剤による副作用 (adverse drug reaction) の中の 6~10% に当たるとされている。ところで化学療法剤を含む薬剤アレルギーとして取り扱われているものの中には、その発来機作の上からすると、allergic のものと pseudoallergic のものに分けられる (Table 1)。

すなわち、その一つは抗原抗体反応を基盤として発来する allergic な機作によるものであり、他の一つは抗原抗体系を介さずに薬剤自体または化学療法剤自体の薬理学的作用が生体内細胞に作用し mediators を遊離させる結果、アレルギー症候群に類似した症状を生起させるもので、pseudoallergic な機作によるためとされている。

臨床的にそれが allergic であると推定する根拠としては、1) 初回注射時には何らの症状がなかった。2) 通常の投薬量以下の少量でも起こる。3) 血清抗体または感作Tリンパ球がその薬剤と特異的に反応する。4) 同じような症状や反応が類似した化学構造をもつ化学療法剤や、その分解産物によってもみられる、などである。

一方、pseudoallergic reaction は、allergy like または anaphylactoid reaction ともいわれ、その呈する症候群は allergic な機作によるものと誠に類似するが、immunological な機作によるものではなく、薬剤の薬理学的作用によって mast cell や basophils から mediator が遊離し症状が発来すると考えられている。Intolerance または idiosyncrasy といわれるものの中にも、この機作に密接な関連があるものもあるかも知らな

い。前者は個体の sensitivity が関係するし、後者は特に遺伝的素因としての代謝系または酵素系の欠陥が関係している。

化学療法剤は一般に免疫学的にはハプタンの性格で、これが感作原性を獲得し抗体を産生するに至る機作は、基本的には LANDSTEINER に始まる概念に基づいており、EISEN, LEVIN らにより展開されこれが化学療法剤によるアレルギー発来の基本概念となっている。今日の免疫学的概念からすると、通常 1,000 dalton 以上の分子量の薬剤ならば、体内の高分子蛋白と結合し immunogenicity を獲得するとされているが、一方、製造過程で時に混入または除去しえない少量の蛋白や蛋白様物質または高分子 polypeptides が、immunogen となる場合も想定される。

ところで化学療法剤によるアレルギーは、アレルギーの型の上から分けると、Coombs and Gell の分類による I 型から IV 型までのいずれかによっている (Table 2)。

この中で I 型および IV 型の機作を介しての薬剤アレルギーの発症については、疑う余地なく充分に実証されているといつてよい。この場合、化学療法剤が体の構成成分の一部と結合して完全抗原となり個体を感作することとなるが、その場合感作され易い人とされ難い人との素因の差はあるとしても、産生された IgE または IgG 抗体に基づく抗原抗体反応を介して I 型のアナフィラキシーないしアレルギー反応が惹起されることは明白である。更に薬剤や化学療法剤を局所皮膚に塗布したときに、感作Tリンパ球に由来する IV 型の細胞媒介性反応が招来されることも明らかに実証されている。いわゆる接触性皮膚炎が代表的なものとされているが、ペニシリンなどの局所塗布による IV 型アレルギー反応の発現が実証されている。

一方、III 型に属するものとしては、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少性紫斑病などがあるが、薬剤が血液有形成分の表面に結合して複合物を作り、それに補体が

Table 1 Interaction with immune system and chemotherapeutics

-
1. Chemotherapeutics or their metabolites have specific recognition mechanisms of the immune system

antigen-antibody reaction → Allergic
(immunologic)

2. Chemotherapeutics exert pharmacological activities on the cells of the immune system independent of immune recognition

mediator release from mast cells

pharmacologically, complement activation, kinin formation

→ Pseudoallergic
(nonimmunologic)

Table 2 Drug allergy (allergic expression)

Type (Coombs & Gell)	Antibody	Complement	Clinical manifestation
Type I	IgE or IgG	-	Anaphylaxis, urticaria, rashes
Type II	IgG	+	Hemolytic anemia, agranulocytosis, thrombocytopenic purpura
Type III	IgG or IgM	+	Serum sickness, SLE
Type IV	Sensitized T-lymphocytes	-	Contact dermatitis

ついた複合物に対する抗体が産生されて細胞障害を来す場合である。これについては、クロルプロマジン、フェナセチンなどの薬剤によるものが証明されているが、高単位のペニシリン投与による例などの報告がある。Ⅲ型によるものは薬剤と血清蛋白との結合により産生された抗体に薬剤が結合した抗原抗体複合物に補体が結合し、補体または酵素系の活性化を介して mediators の遊離が招来されて細胞障害を招来する場合で、血清病が代表的なものとしてあげられており、ペニシリン投与による症例も報告されている。

Allergic または pseudoallergic な発症機作は種々異なるとはいえ、臨床症状からすると systemic anaphylaxis, urticaria, serum sickness, rash というように多様であり、化学療法剤のアレルギー発来機構を角度を変えて薬剤側の性格から検討する要があり、私共の研究の一部を引用して解析を試みたい。

その第一は benzylpenicilloyl の開裂した β -lactam 環に抗原決定基があるとされており、PCG と ABPC の main antigenic determinant が 6-APA にあることは明らかであるが、一方 cephem 系抗生物質の誘導体間でみられるように、その側鎖の抗原特異性や側鎖特異抗体の産生される事実は軽視できない。

第二は、製剤中に製造過程で避けることのできない高分子不純物の問題である。例えば benzylpenicillin を分解する製造過程で菌体由来の酵素が抗原となりアレルギーを惹起する可能性である。これを解析するために合成ならびに半合成の ABPC と 6-APA を用いた。すなわち、前者は PCG から直接化学変換により合成された 6-APA を用いて作られたのに対し、後者は penicillin amidase でアミノ基を切断して作られた 6-APA を材料として合成されたものである。我々は合成および半合成 ABPC 中の蛋白様不純物を検出する目的で、特殊な限外濾過装置を用いて分子量 1,500 以上の高分子物質の分離を試みた。

更にこの物質を酸加水分解してアミノ酸分析を行なっ

た結果、製剤 10 g 中 0.000132~0.000555% という極めて微量ではあるが、蛋白様物質が得られた。この retentate 中の酸加水分解物の量は半合成 ABPC の方が合成 ABPC のそれより多少多い傾向が認められた。しかしその収量%からみて retentate 中の 98~99% は、アミノ酸分析不可能物質であるが、これが免疫反応系に関与する可能性がある。

第三は、近年 BATCHELOR らによっても報告された化学療法剤を水溶液中に放置した場合に形成される polymer の問題である。我々も PCG 2g を水 10 ml に溶解し、室温に放置したところ、 β -lactam 環由来の ninhydrin 反応、hydroxylamine 反応が極端に減少する事実を確認した。この溶液を gel 濾過すると、溶解直後の PCG は単一のピークを作るが、放置した溶液は Kav. 1.0 以前に 2 つのピークを作った。この両方のピークの比較から放置された溶液中には明らかに高分子物質が形成されていることを示した。

次に精製した PCG polymer と Ascaris suum の extract を conjugate したものを、百ワクの接種と合わせてラットを免疫すると、PCG polymer に対する IgE 抗体の産生がみられた。更に PCG polymer 抗体の特異性を PCA inhibition test で検討したところ、PCG では阻止されず、PCG polymer に対して濃度依存性に阻止されることが分かった。このことから、PCG polymer と PCG とは抗原構造の上から多少異なることが示唆された。

一方、Sephadex G-25 gel chromatography で polymer を分画すると、4 つの画分に分離されることが知られている。その分画を連続向流透析法を用いて BSA との結合性について検討した。その結果、peak 1 と peak 4 分画は特に強い蛋白結合性を示した。各分画の構造変化を赤外線分析によって解析すると、p-3 は STEWART らが報告した disulfide bridging 構造を有する polymer に相当することが推定された。

更に affinity chromatography により特異性を検討し

た。すなわち、PCG の major antigenic structure である BPO-BSA と結合する binding 抗体と結合しない free 抗体に分け、PCA 反応により検討した。その結果、original polymer 抗体は、polymer, BPO-RSA に交叉性を示したにかかわらず、free 抗体は polymer とのみ反応し、polymer の抗原特異性が推定された。更に製剤を溶解する溶媒の種類や条件によっては、より高分子の polymer が形成されること、また多量の polymer を含む製剤を用いると、これの単独負荷によって特異抗体の産生がみられる事実を述べて警告を与えた。

教育講演 (II)

他科臨床医が注意すべき 産婦人科領域感染症

岡田 弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

産婦人科領域の感染症は子宮癌術後や胎児をかかえた妊婦など他科ではあまりみられない特殊な背景を背負っている場合が多い。他科臨床医の方々に産婦人科領域の感染症の実体を知っていただくため、ここでは私達が最近5年間に経験した産婦人科感染症がどのようなものであったかを示し、いくつかの興味ある症例を説明するとともに現在しばしば産婦人科領域で話題になっている感染症について簡単に説明することにする。

昭和55年1月から昭和59年10月までの間に、京都府立医科大学産婦人科学教室で経験した感染症515例であった。総数515例のうち、婦人科領域感染症は410例で、産科領域感染症は105例である。

1. 婦人科領域感染症

婦人科領域感染症410例の内訳は、Table 1 に示すとおりである。

内性器感染症242例のうち骨盤内感染症が176例と全体の72.7%もの多数を占めるため、本疾患の重要性を認識することが必要である。なお、242例中菌検出可能例数は162例であった。

内性器感染は多数の感染症の総称であるため、すべてを一括して評価するには無理が生ずる。特に骨盤死腔炎は、子宮癌に対する広汎子宮全摘術後に発生するため、先行抗生剤の影響などを考慮する必要がある。そのため骨盤死腔炎を除く内性器感染症と骨盤死腔炎との2群に分けて検討した。

Fig. 1 に両者の感染形態を示した。骨盤死腔炎以外の内性器感染症では、単独菌感染が70.0%であるのに対し、骨盤死腔炎では複数菌感染が54.9%と過半数を占めた。骨盤死腔炎の分離菌の特徴として *St. faecalis* の

出現頻度が最も高く、*P. aeruginosa* の出現頻度も著明に増加した。これらの理由として、先行抗生剤の影響や compromised host における弱毒菌感染の増加などが考えられる。骨盤死腔炎治療に際しては、抗生剤の骨盤死腔液中への移行性を充分把握した上で、移行性の良好な薬剤を選択すべきである。

2. 産科領域感染症

産科領域感染症の内訳を Table 2 に示した。子宮内感染症が67例と全体の63.8%と多数を占め、しかも本疾患は特殊性をも有するため詳細な検討が必要である。

Fig. 2 に子宮内感染症における分離菌の出現頻度を示した。好気性、嫌気性のグラム陽性菌が多いことが特徴である。嫌気性菌の占める割合が全体の1/4強に達し、なかでも *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* の分離頻度が高い。

子宮内感染症の治療に際しては、対象が妊産婦であるため、児への影響にも充分留意し、母児ともに安全性の確立された抗生剤を選択すべきである。

3. 妊婦とウイルス感染症

胎児異常を引き起こすウイルス感染症は多数あるが、特にHBウイルスが重要であろう。B型肝炎のキャリア妊婦対策であるが、本症の垂直感染のほとんど大部分が経産道感染であるため、出生後のHBIG, HBV ワクチンにより新生児のキャリア化を防止することが大切である。厚生省指針により当大学では児のキャリア化を約半分に減少させることが可能となったが、キャリア化を更に低下させるべくHBVワクチンの早期接種を行なっている。

4. STD 特にクラミジア感染症

STDの増加が指摘されているが、最近クラミジア感染症が注目されている。一般産婦人科患者に比べてSTD外来の患者にその分離頻度が高いことが報告されている。われわれがMcCoy cellを用いる培養法で行なった検討でもTable 3に示すようにSTD外来で32.4%、一般産婦人科で4.1%の頻度であった。これらを諸家の報告と比較すると、我が国においても本症が特殊な集団のみならず、広く一般にも存在することが判明した。産婦人科領域での本症は種々あるが、ことにPIDが重要と思われる。子宮付属器炎の患者の卵管より本菌が分離されたり、PIDの既往を有する不妊婦人において血清クラミジア抗体が有意に高いとの報告もあり、本感染症と不妊症との関連性の検討も重要である。更に周産期領域においては、クラミジアの垂直感染が問題となる。Table 4に示すように分娩前妊婦161名について検討した結果8名(4.9%)にクラミジアが分離された。これら婦人より出生した8名の新生児のうち3名(37.5

Table 1 Gynecological infections and isolates

Diagnosis			Cases		Isolates	
			Number	Incidence	Positive	Rate
Internal genital infection	Intrauterine infection	Endometritis	22		15	
		Pyometra	14		12	
		Subtotal	36	8.8%	27	75.0%
	Adnexitis	Adnexitis	16		0	
		Pyosalpinx	14		9	
		Subtotal	30	7.3%	9	30.0%
	Intrapelvic infection	Pelvic peritonitis	81		42	
		Douglas abscess	2		2	
		Parametritis	93		82	
		Subtotal	176	42.9%	126	71.6%
External genital infection	Bartholin's abscess	24		18		
	Vulvar abscess	8		7		
	Subtotal	32	7.8%	25	78.1%	
Other infections	Panperitonitis	6		4		
	Wound infection (abdomen)	13		9		
	Wound infection (vagina)	10		8		
	Other	14		2		
	Subtotal	43	10.5%	23	53.5%	
Urinary tract infection	Pyelonephritis	41		40		
	Cystitis	52		50		
	Subtotal	93	22.7%	90	96.8%	
Total			410	100 %	300	100 %

Fig. 1 Type of infection

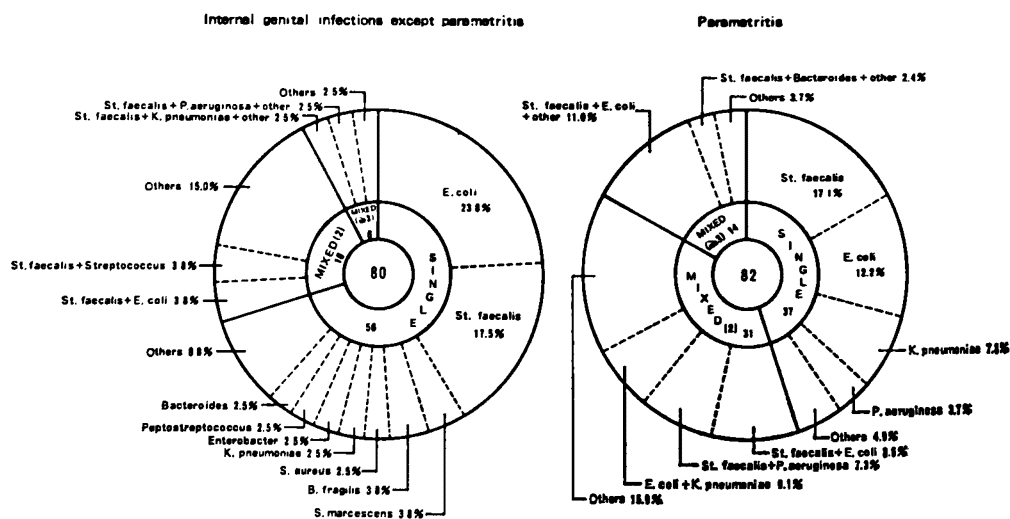
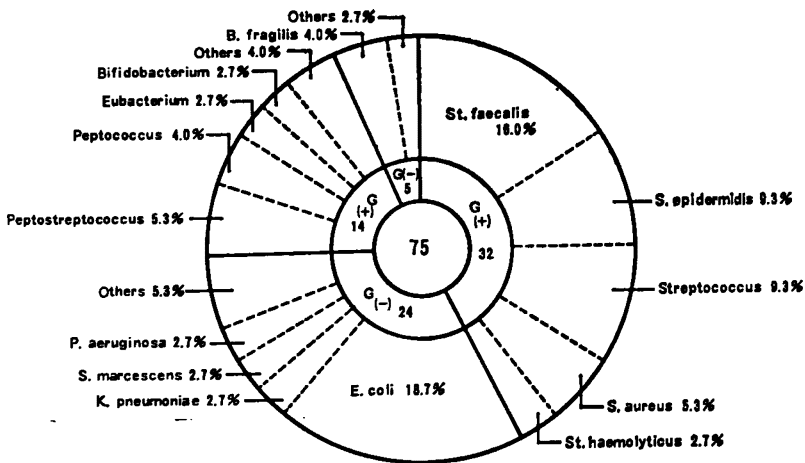


Table 2 Obstetrical infections and isolates

Diagnosis		Cases		Isolates	
		Number	Incidence	Positive	Rate
Intrauterine infection	Amnionitis	13		10	
	Endometritis	38		27	
	Puerperal fever	16		10	
	Subtotal	67	63.8%	47	70.1%
External genital infection	Bartholin's abscess	2		1	
	Vulvar abscess	2		2	
	Subtotal	4	3.8%	3	75.0%
Other infections	Pelvic peritonitis	2		1	
	Mastitis	10		10	
	Wound infection	5		5	
	Subtotal	17	16.2%	16	94.1%
Urinary tract infection	Pyelonephritis	14		12	
	Cystitis	3		3	
	Subtotal	17	16.2%	15	88.2%
Total		105	100 %	81	77.1%

Fig. 2 Isolates of intrauterine infections



%)より本菌が分離されている。クラミジアの産道感染により新生児の封入体結膜炎や肺炎といった疾患が引き起こされるため、周産期における本菌の感染予防、治療は重要な問題である。

一般にクラミジアによる産婦人科感染症はPIDなどを除くと比較的症状の乏しいものが多いと思われており、産婦人科領域での本症に対する認識が未だ不十分な我が国においては今後診断、治療の面で注意が必要であ

る。

<結語>以上いくつかの興味ある症例を示すとともに産婦人科領域における感染症の特徴、最近の話題などについて教室の成績を中心に述べた。

産婦人科感染症に対する化学療法は、本領域の特殊性を充分考慮して行なわなければならないし、その特殊性の追求こそ、われわれ産婦人科医に課せられた重要な課題である。

Table 3A Isolation of *C. trachomatis* from the cervix of women attending STD clinics and other gynecological clinics

			STD clinics	other clinics
Wentworth et al	USA	1973	21.6 (83/ 385)	
Hilton et al	UK	1974	30.8 (86/ 279)	3.2 (2/ 63)
Oriel et al	UK	1974	18.2 (45/ 247)	
Hobson et al	UK	1974	20.0 (38/ 190)	
Burns et al	UK	1975	11.9 (76/ 638)	
Schachter et al	USA	1975		3.5 (23/665)
Nayyar et al	UK	1976	20.0 (60/ 300)	
Woolfitt et al	UK	1977	26.5 (53/ 200)	1.0 (2/200)
Ridgway et al	UK	1977	23.7 (269/1136)	
Oriel et al	UK	1978	20.4 (58/ 284)	
Paavonen et al	Finland	1978		9.0 (13/144)
McCormack et al	USA	1979		4.6 (20/439)
Mårdh et al	Sweden	1980		6.1 (14/231)
Okada et al	Japan	1984	32.4 (12/ 37)	4.1 (12/291)

Table 3B Isolation of *C. trachomatis* from the cervix of women with gonorrhoea

			Percentage positive
Oriel et al	UK	1974	32.1 (9/ 28)
Hilton et al	UK	1974	63.2 (36/ 57)
Burns et al	UK	1975	43.8 (14/ 32)
Nayyar et al	UK	1976	27.3 (18/ 66)
Ridgway et al	UK	1977	36.6 (75/205)
Woolfitt et al	UK	1977	40.6 (13/ 32)
Oriel et al	UK	1978	31.3 (15/ 48)
Davies et al	UK	1978	52.9 (111/210)
Okada et al	Japan	1984	36.8 (7/ 19)

Table 4 Recovery of *C. trachomatis* from cervix during pregnancy (A) and infants born to mothers with cervical infection by *C. trachomatis* (B)

			Stage of gestation (weeks)	Percentage positive	
(A)	Alexander et al	USA	1977	36~40	12.7 (18/142)
	Schachter et al	USA	1979	<16	4.0 (36/900)
	Frommel et al	USA	1979	<32	8.8 (30/340)
	Hammerschlag et al	USA	1980	12	21.5, 9.5 (23/107, 44/465)
	Mårdh et al	Sweden	1980	8~13	6.1 (14/231)
	Okada et al	Japan	1984	36~40	4.9 (8/161)
			Percent positive		
(B)	Chandler et al	USA	27.8 (5/18)		
	Hammerschlag et al	USA	66.8 (4/ 6)		
	Frommel et al	USA	61.1 (11/18)		
	Schachter et al	USA	50.0 (10/20)		
	Mårdh et al	Sweden	22.5 (5/23)		
	Okada et al	Japan	37.5 (3/ 8)		

会長講演

産婦人科性器感染症における嫌気性菌

高瀬善次郎

川崎医科大学産婦人科学教室

産婦人科性器感染症からの検出菌は、*E. coli* を主体としたグラム陰性桿菌が最も多く、嫌気性のグラム陰性桿菌、グラム陽性球菌と続くが、嫌気性菌の検出率は昭和30年代とあまり変わらない。ただ変わっているのは、嫌気性グラム陰性桿菌の増加である。この現象は、嫌気性菌に対する関心度の向上や分離同定技術の進歩によるところが大であるが、大部分が *opportunistic pathogen* として承認されている嫌気性桿菌の増加は、抗生物質の多用と無縁ではないと考えられる。しかし一方、ガス産生の嫌気性連鎖球菌は、現在でも、産褥熱の三大原因菌の一つと考えられている。

このような状況下にあっては嫌気性菌による感染症の病態的確かつ迅速に把握し、適切な治療を行なうことが臨床に極めて重要であることはいうまでもないが、産婦人科領域において、嫌気性菌感染症の病態についての解析は未だ充分とはいえない。そこで種々の感染モデルを用いての検討が試みられている。今回、われわれは、嫌気性菌の子宮内での病態を検討する目的で、ラットの子宮内感染モデルを用いて、*B. fragilis* と *Ps. anaerobius* の病態について比較検討した。

ところで、ラットあるいはウサギを用いた実験的子宮内感染モデルについては、近時、いくつかの報告がみられる。モデルに使用する動物種に関していえば、実験手技の容易さにかかわる解剖学的子宮の大きさ、また性周期の問題などがある。またモデル作製方法については、Progesteron, HCG のようなホルモン前処置により、子宮内膜を control して菌を接種する方法、あるいは、出産後の子宮を用いて、比較的ヒトの産褥期感染に近い状態での感染モデルを考えた方法などがある。それぞれの動物、方法については一長一短があるが、今回の報告は出産後のラットを用いて行なった成績である。

ラットは出産4日目のものを用いた。動物は、ネブタル麻酔下にて腹部を小切開し、子宮の頸部を血管をさけて結紮した後、両子宮角内に 1/10 注射針を用い、菌液 0.1 ml あて接種した。針穴は赤熱エーゼで焼烙した。感染菌株は、産婦人科性器感染症より分離した *B. fragilis* SM 77-2 および *Ps. anaerobius* 7645-1 である。*B. fragilis* は GAM broth で 20 時間培養したものを GAM broth で 100 倍に希釈して接種菌液とし、*Ps. anaerobius* は GAM 半流動培地に 20 時間培養した

ものを接種菌液として用いた。

次に、ラットは、菌接種7日目に解剖し、取り出した子宮の一部はホルマリン固定し、病理組織標本を作製した。残余の子宮はホモジネート後子宮内の生菌数を測定した。また子宮内膜における各感染菌の定着状態を観察する目的で経時的に採取した子宮をグルタルアルデヒド、オスミウム二重固定し、走査型電顕標本を作製し観察した。

以上の実験により、*Ps. anaerobius* は単独菌感染でも強い病原性を表すが、*B. fragilis* は単独では病原性は劣る。しかし、組織損傷の著しい例では、*B. fragilis* 単独感染でも病原性を示すことが確認され、組織変化の著しいものも認められた。また、病原性の高い好気性菌との混合により二次的に病原性が高くなるであろうことも示唆された。

B. fragilis は特異的であることから、*Ps. anaerobius* は臨床的には軽視される傾向にあるが、産婦人科性器感染症における嫌気性球菌については、再考する必要があるものと考えられる。

シンポジウム(I)

骨盤内臓器癌の特殊性と化学療法

酒井克治

大阪市立大学第二外科

野田起一郎

近畿大学産婦人科

高瀬会長のご命令で、骨盤内臓器癌、子宮、卵巣、膀胱、前立腺、直腸をとりあげ、それぞれの臓器特殊性と抗癌化学療法についてシンポジウムを組んだ。骨盤内臓器は隣接し、協調して働く臓器にもかかわらず、それぞれ治療科は異なっている。骨盤内臓器全摘除術が行なわれる機会も増してはいるが、なおその治療は婦人科、泌尿器科、外科に分かれている。今回は各臓器の解剖学的特殊性と抗癌剤に対する感受性、さらには投与方法に対する各科領域の試みを中心に話題を提供していただく。

子宮癌は主として頸癌を対象に、全身性化学療法と、手術後の補助化学療法について薬剤の選択とその効果を述べていただく。また卵巣癌についてはシスプラチンの効果を中心に現況が報告される。

膀胱癌の化学療法は全身性投与、動脈内注入療法、膀胱内注入療法の3つを取りあげた。後二者は抗癌剤の局所性投与方法であり、適応の選択などが問題となる。また局注に用いられる薬剤も限定される。これらの点について全身性投与方法と対比して有効性あるいは有用性が論じ

られる。前立腺はホルモン依存性臓器であり、その化学療法は注目されよう。

直腸癌の術後は局所性再発が最も多く、この疾患に対する化学療法は全身性投与方法のほかに動脈内注入あるいは抗癌剤の坐剤が投与される。これらの化学療法の特殊性について報告される。

今日、骨盤内臓器の全副術が広く行なわれるようになったが、それぞれの臓器の特殊性をよく理解したうえで総合的に判断する必要がある。

1. 子宮癌

子宮頸癌に対する寛解導入療法

池田 正典
近畿大学産婦人科

近年、子宮頸癌検診の普及により、初期子宮頸癌治療に関しては極めて良い治療成績が得られている。しかしながら、これら治療成績の改善をみながらも、なお年間約 6,000 人近い頸癌による死亡者があり、婦人科領域悪性腫瘍中、その死亡数は最も多い。頸癌の治療法は一般にⅠ期よりⅡb 期あるいはⅢa 期までは手術療法が、Ⅲb 期以上は放射線療法が行なわれてきた。しかし、頸癌による死亡者の大部分は初期治療で手術療法や放射線療法が施行されたうえでの再発例や遠隔転移例であり、これらに対する有効な治療法確立は現時点での重要な課題である。この点より全身療法としての化学療法に大きな期待がかけられ、種々の検討がなされてきた。1976 年 CARTER は頸癌に対する各種抗癌剤の response rate を報告し、Adriamycin, Vincristine, Hexamethylmelamine, Chlorambucil, 5-Fu, Methotrexate, Melphalan などが 20% であったとしている。またその後の諸家の進行頸癌に対する抗癌剤の併用効果についての報告では Bleomycin, Mitomycin の併用, Methotrexate, Bleomycin の併用, Mitomycin, Vincristine, Bleomycin の併用などが良好な response rate が得られたとしている。また抗癌剤の投与方法に関しては、局所動注法についての極めて良い成績が報告されている。しかしこれらの成績の多くは現在のような化学療法直接効果判定基準ができていなかった時代のものであり、それらの成績を一律には論じられない。

そこで 1975 年より 1984 年の 10 年間に当科における頸癌症例の induction chemotherapy の成績について報告する。検討症例は測定可能病変を有する初発例 7 例、再発例 68 例の計 75 例で、まず投与薬剤別奏効率について検討した。効果判定については日本癌治療学会子宮頸がん化学療法直接効果判定基準に基づいて行なった。

75 例全例について、投与薬剤別の奏効率は、Cisplatin 単独、併用群および Neocarzinostatin 単独、併用群はともに 30.8% と良く、Bleomycin 単独、併用群は 22.7%、Peplomycin 単独、併用群は 16.7% とともにやや低い奏効率を示した。また MFC, FAMT 療法群 8 例では有効例は認めなかった。Cisplatin についてみると 60 mg 週 2 回投与群が 66.7% と最も良い奏効率を示した。Bleomycin については Neocarzinostatin との併用群の奏効率が 30.0% と最も良かった。

また前治療の有無およびその内容と奏効率との関係について検討した。75 例全例についての結果をみると前治療の無かった 57 例の奏効率は 26.3% であったのに対し、前治療を有した 18 例については 16.7% と低い奏効率であり、特に前治療に化学療法が行なわれた 15 例については 6.7% と更に低い奏効率であった。Cisplatin についてみると、前治療の有無と奏効率の間には特に関係は認められなかった。

次に病変別にみた奏効率について検討した。75 例全例の検討では、原病巣 8 病巣と遠隔病巣 66 病巣についての奏効率はそれぞれ 25.0%、21.2% であったが、周辺病巣 40 病巣については 7.5% と低い奏効率であった。一方、部位別奏効率についてみると、腔壁病巣で 55.6%、肺転移巣 31.6% と比較的良好な奏効率を示した。Cisplatin 投与症例でも同様の傾向であった。

また組織型と奏効率との関係について検討した。その結果 75 例全例についてみると、9 例の腺癌における奏効率は 44.4% と高く、58 例の扁平上皮癌においては 22.4% と低い奏効率であった。しかし扁平上皮癌について更に詳細に検討すると 33 例の大細胞非角化型の奏効率は 39.4% と高く、24 例の小細胞非角化型では有効例は全く認められなかった。また 8 例の腺扁平上皮癌については 12.5% と低い奏効率であった。Cisplatin 投与症例についてみても同様の傾向であった。以上、当科における頸癌症例における induction chemotherapy の成績を述べた。婦人科悪性腫瘍の中で絨毛癌が最も化学療法に感受性の高い疾患であるとするれば、頸癌は最も感受性の低い疾患であるといえる。しかし、今回の検討より組織型によっては奏効率に大きな差がみられ、特に腺癌、大細胞非角化型扁平上皮癌は化学療法に比較的高い奏効率を示し、組織型は化学療法の適応を決定する場合の重要な factor と考えられた。また、dose dependent な薬剤に関しては高い局所濃度の得られる動注療法はその投与方法について今後更に検討する価値がある。また前治療として化学療法がなされた症例の奏効率は低く、この点から抗癌剤の投与前における感受性試験は極めて重要と思われた。この観点より当科では、*in vitro* 感受

性試験として human tumor stem cell assay や cell cycle の西から flowcytometry を用いた抗癌剤の感受性試験を検討しているが、今後の化学療法の治療成績を改善するために大きな期待が持たれている。また初期治療後の再発防止のためには adjuvant chemotherapy に期待される面が多い。

子宮頸癌手術補助療法としての維持化学療法とその効果

山片 重 房

大阪市立大学産科婦人科学教室

子宮頸癌に対する広汎性子宮全摘術後の予後改善を目的として、長期間にわたる抗癌剤の経口投与を行ってきた。術後の再発が数月から数年を経過して発症することから、術後に遺残した微小癌組織の世代交代時間は著しく延長していると考えられるため、抗癌剤の投与は長期間維持する必要がある。これを維持化学療法と呼ぶ。

1. 維持化学療法の方法と対象：手術摘出物の検索から再発の risk が高いと判定され、手術補助療法として維持化学療法が施行された症例は、1975年1月～1983年12月までの9年間で220例であった。これらに対して、術後可及の早期より、Tegafur (経口 800 mg/日, 178例), 同 (坐薬 1,500 mg/日, 2例), Carboquone (0.5 mg/日, 23例), もしくは両者併用 (17例) を連続的に投与し、2年間継続した。維持化学療法症例を組織型に従って区分すると (症例数の後に示す数はリンパ節転移陽性症例数), 角化型扁平上皮癌 <K> 44 (16) 例, 大細胞非角化扁平上皮癌 <L> 110 (31) 例, 小細胞非角化扁平上皮癌 <S> 41 (13) 例, 腺癌 <A> 17 (3) 例, 腺扁平上皮癌 <AS> 8 (1) 例である。これらの子後維持化学療法を施行していない対照群 258 例のそれと比較検討した。対照群の組織型は, K 36 (8) 例, L 133 (24) 例, S 64 (18) 例, A 16 (3) 例, AS 9 (4) 例である。今回の検討症例は, 予後の如何にかかわらず縮小手術例および骨盤臓器郭清術などの拡大手術例を除外して, 広汎性子宮全摘術施行例のみに限定し, かつ, 術者が明らかに癌組織と判断した一部が摘除不能で残存した症例も除外した。なお, 維持化学療法の効果を判定する目的から, 術後6か月以内の早期再発症例は, 維持化学療法群, 対象群の双方から除外してある。

2. 成績：対象群と維持化学療法群の5年生存率はそれぞれ 68.5%, 91.0% で大きな差異がみられた。両者をリンパ節転移の有無別に再発率を比較検討すると以下のとおりであった。維持化学療法群の5年累積再発率と () 内に対照群のそれを示す。

転移陽性例については, Kで38% (87%), Lで13% (38%), Sで0% (71%), Aで0% (100%), ASで0% (100%) であり, また転移陰性群では, Kで18% (24%), Lで4% (18%), Sで3% (25%), Aで0% (38%), ASで14% (40%) であった。以上の結果から, 維持化学療法は, AおよびSにおいて術後の再発防止効果が優れており, 次いでLおよびASにもかなり良好な結果を得たが, Kにおいては他の組織型に比べて効果が劣るということが判明した。ちなみに再発抑制率を単純計算してみると, Kでは51%, Lでは73%, Sでは95%, Aでは症例数が少ないものの100%, ASでは81%である。

3. 副作用：白血球数が 3,000/mm³ 以下 2,000/mm³ 以上の軽度の骨髄障害は Tegafur (THFU) 投与例中 9例 (5.0%) に, Carboquone (CQ) 投与例中 11例 (45.2%) にみられ, 後者のうち4例は THFUへ変更された。Pancytopenia を来したのは CQ 投与例の中に3例あって, いずれも投与中止に至ったが重篤な結果をみていない。この3例はすべて慢性肝炎を有していたので, 以後, 慢性肝炎併発例には CQ を投与しないことにした。

薬剤性肝障害と判定したものはいずれも THFU 投与例から出現しており, 軽度の5例中2例は CQへ変更し, 3例は休薬期間をおいた。高度の肝障害は1例のみにみられ, 投与を中止した。

悪心・嘔吐の消化器障害は 23例にみられたが, 22例は THFU 投与例であった。このうち5例は CQへ変更し, 17例は 600 mg/日～400 mg/日に減量した。

手掌硬化・着色, 皮診は THFU 投与例の中から11例に発現した。1例は投与中止, 4例は CQへ変更, 6例は減量して消失した。薬剤投与によると考えられる全身の感染症発症例はない。以上のように, 投与中止例は全体で5例 (2.3%) のみであり, 大多数は何らの危険もなく継続し得た。なお, 免疫機能に与える影響を調べるため, 末梢血リンパ球数, T/B ratio, リンパ球の PHA に対する反応性, PPD 皮内反応, PHA 皮内反応を検討したが, 対照群との間に有意差を認めなかった。少数例の検討であるが, THFU と CQ との併用は必ずしも副作用を増強するものではなかった。

4. 結語：子宮頸癌術後補助療法として, 抗癌剤を2年間連続経口投与したところ, 再発の防止に優れた効果が認められた。これを組織型別にみると, 腺癌および小細胞性扁平上皮癌に著効を示し, 角化型扁平上皮癌で効果が劣った。副作用による投与中止例は 2.3% であるため, 有効性は副作用による危険性をはるかにしのぐものと考えられる。

2. 卵巣癌

薬師寺道明

久留米大学産婦人科学教室

産婦人科領域の悪性腫瘍のうち、子宮癌の予後は早期診断法の進歩に伴って、著しく改善されてきたことは周知のとおりである。しかしながら、卵巣癌の予後は依然として不良で、最近の米国の統計によると、婦人の骨盤内腫瘍による死因の第1位を占めるに至ったことが報告され、我が国でも例外といえない趨勢にある。

このように卵巣癌の予後が不良な原因は、まず早期診断の困難性が挙げられよう。すなわち、卵巣は解剖学上、非直達的な骨盤腔内に位置し、しかも初期症状に極めて乏しい。また非情にも、幼若年者、高齢者を問わずあらゆる年代層に腫瘍は発生する。さらに、発生する腫瘍は多種多様で、現在でも腫瘍の性格が明らかにされていないものも多く残されている。このような条件は、子宮癌に匹敵する検診体制の確立や、血清学的手段を含めた早期診断法の開発を妨げる原因になっていると考えられる。ちなみに、最近の世界産婦人科の年報や、本法の報告をみても、Stage III 以上の進行癌が約半数を占めていることから理解できる。したがって、まず早期診断法の確立が急務であることは論をまたないが、反面では、これら進行癌患者の対処が、現時点での我々に課せられた問題の一つで、治療従事者の多くが、この方面での努力を行なっているのが実情である。

一方、卵巣癌に対する化学療法の歴史も古く、nitrogen mustard をはじめとして多くの治験報告がみられる。抗癌剤の種類別効果を文献上で集計してみると、アルキル化剤が最も response rate (35~64%) が高いようである。また最近では白金化合物の Cisplatin が注目されている。欧米での集計では単剤としての効果は必ずしも高くないが (24%)、協同研究による本邦の集計成績では高く評価 (56%) されている。さらに効果的な方法として併用療法が検討されている。GOG の random trial の成績によると、アルキル化剤を基剤とした組み合わせにより、単剤 (Melpharan) の 37% の有効率 (CR+PR: 20% 縮小率による効果判定) に比べ、Adriamycin 併用では 49%、Hexamethylmelamine では 52% であったと報告されている。また Cisplatin を基剤とした PAC (Cisplatin, Adriamycin, Cytosan), CHAD (Cisplatin, Cyclophosphamide, Hexamethylmelamine, Adriamycin) の併用療法では、Melpharan の 44% に対し、前者では 79%、後者では 63% の有効率であったという。本邦でも Cisplatin を中心に併用療法の効果が検

討されているが、現在までの成績のうち、Adriamycin との併用で、74% の有効率が得られている。したがって、従来より効果が最も高いと認識されてきたアルキル化剤と、新しく登場してきた Cisplatin を基剤とした組合せ療法が、最も効果的な方法として臨床試験が行なわれている現状といえる。

近年の卵巣癌集学的治療で注目されることは、Second look operation (以下 SLO) が、管理の一環として導入されていることである。この管理方式については 1951 年 WANGENSTEEN らが colon や rectum cancer に応用した報告がみられる。卵巣癌の分野でも、この category に入る歴史は古く、既に 1935 年にさかのぼることができる。なかでも本法が close up されたのは、1972 年の Anderson Hospital の group の報告である。現在、内外の多くの施設で検討が行なわれ、SLO の適応も広がりつつあるが、特記すべき意義は、残存腫瘍の aggressive な摘出と、化学療法の組み合わせが予後に良い影響を及ぼしていることである。我々も 1974 年より、本法を積極的に導入し、1984 年 4 月までに 134 例を経験しているが、残存腫瘍の摘出と抗癌剤の組合せ例の予後は極めて良好な成績を取めつつある。すなわち、卵巣のように大きな腫瘍塊を形成するものでは、単に抗癌剤のみでの完治は期待できず、手術療法あるいは放射線療法との組み合わせで考えていく必要があると思われる。

3. 膀胱癌

進行性膀胱癌に対する多剤併用化学療法

古武敏彦

大阪府立成人病センター泌尿器科

膀胱癌の治療は手術療法が中心であり、表在性癌に対しては経尿道的電気切除術 (TUR) を主とし種々の治療法が施行されているが、その治療成績は良好である。しかし浸潤性癌の予後は根治療法にもかかわらず良好とはいえず集学的治療が必要である。特に転移性の進行癌の予後は極めて不良で、現段階では全身的化学療法に期待する以外に有力な治療法はない。自験の膀胱癌 889 例の 5 年生存率は、T₁ 以下の表在性癌 90%、T₂ の表在筋層浸潤癌でも 82%、T₃ は 50% 以下、T₄ 25%、手術不能例では 9% と段階的に低下している。したがって化学療法の適応は、1) 手術不能症例、2) 原発腫瘍摘出後の転移病巣もしくは再発病巣、3) 根治的手術後の補助療法として、などが挙げられる。

近年、種々の抗癌剤による単剤あるいは多剤併用療法が試みられているが、未だ確立されたものはない。しかも膀胱癌の主たる組織型である移行上皮癌は現存の抗癌

剤に感受性が高いとはいえない。膀胱癌に対する単剤化学療法の中で、有効率より Cyclophosphamide (CTX), 5-fluorouracil (5-FU), Adriamycin (ADM), Methotrexate (MTX), cis-platinum (CDDP) などが比較的使用視されている。しかし、いずれの薬剤も有効率は30%前後と低いものである。多剤併用療法はこれらの薬剤の組み合わせを試みられ、単剤療法よりは優れているが決定的なものはないが、CDDP+ADM+CTXの三者療法で平均有効率56%、CDDP+ADM+5-FUで52%が報告されている。

我々も膀胱癌を主とする進行性尿路癌に対し、ADM 50 mg/m², CTX 500 mg/m², 5-FU 500 mg × 5 (プロトコル I) と ADM, CTX に CDDP 50 mg/m² (プロトコル II) を用いた2種類の3剤併用化学療法を行なった。なお T₃以上の深部浸潤癌に対して根治手術後の補助化学療法も試みた。

対象症例は41例で男35例、女6例、平均年齢59歳。原発腫瘍は膀胱28例、尿管9例、腎盂4例ですべて移行上皮癌で、その grade は G1, 1例, G2, 11例, G3, 29例と high grade のものが大半を占めた。目標病巣はリンパ節25例、肺15例、局所浸潤14例、骨5例、膀胱腫瘍4例、肝2例、皮膚1例であった。原発巣に対する処置は、膀胱全摘21例、膀胱部分切除2例、TUR 1例、尿路変向のみ4例で、上部尿路の癌には13例全例に腎尿管全摘術が行なわれていた。プロトコル I を23例、プロトコル II を18例に行ない、3週コースを2~7コース平均3.5コース行なった。

治療成績は、プロトコル I の23例中、CR 1例、PR 4例、MR+SD 12例、PD 6例で有効率22%で、18例のプロトコル II では、CR 1例、PR 6例、MR+SD 6例、PD 5例で有効率39%であった。41例の総合有効率は29%であった。プロトコル II はプロトコル I より優れかなりの治療効果を示したが、CR率は依然低い。しかもその奏効期間は、有効群で、プロトコル I が平均4.7か月、プロトコル II が5.4か月、総合5.1か月(2~9か月)、非有効群で、4.8か月(1~21か月)と両群に有意差なく、しかも依然短いものであった。生存期間については、有効群でプロトコル I が13.1か月、プロトコル II が10.0か月、総合11.3か月(4~26か月)に対し、非有効群では、プロトコル I 7.5か月、プロトコル II 6.0か月、総合の7.0か月(3~21か月)、およびPD群の2.9か月(2~10か月)は劣っており、化学療法が生存期間の延長に多少貢献したことを示唆している。目標病変別効果に関しては、リンパ節が32%の有効率を示し、肺転移巣の33%とともに特記すべきものであるが、他の

病巣では有効性が認められず、特に膀胱原発巣に対する効果はみられなかった。今後、新しい薬剤の開発、新しい併用療法の研究が、集学的治療法の研究とともに重要な課題となる。この化学療法での副作用に関しては、消化器系症状と脱毛が必発であり、骨髄障害も高度にみられ、注意深い観察と迅速なる対応が必要である。なお Adriamycin 使用に際しては心毒性に特に注意が必要であり、CDDP 使用には腎機能障害に注意することは当然である。

補助化学療法は、18例に対し、対照20例とともに試験された。4年生存率で、対照群39%、化学療法群34%と有意の差はないものの、むしろ悪い成績であった。

以上、膀胱癌の全身的化学療法は不完全なものであるが、現段階ではCDDPとADMを含む多剤併用療法が最良と考える。しかし、今後一層の研究が必要である。

膀胱癌に対する人工臓器を併用した動注化学療法

守 殿 貞 夫

神戸大学医学部泌尿器科

浸潤性膀胱癌の予後は外科的治療法に関係なく不良とされ、たとえば膀胱のみを摘除する単純膀胱全摘と骨盤内リンパ節郭清を併用する根治的膀胱全摘の5年生存率に差がないとの報告がある。これは膀胱癌の手術療法には限界があり、その治療成績は腫瘍の性格に左右されるもので、外科的治療法によらないとの見解を裏付けるものといえる。浸潤性膀胱癌の治療には、手術以外の何らかの adjuvant 療法が必要である。Whitmore らはこの adjuvant 療法として術前照射を行ない、high grade 浸潤癌の5年生存率が、術前照射非施行群の9%に対し施行群で32%と改善されたと述べている。諸家によっても、同様治療様式により浸潤性膀胱癌の予後が改善されたとの報告を見るが、それら成績は必ずしも満足のいくものではない。そこで、術前照射の代りに、化学療法を術前療法とする根治的膀胱全摘除術との合併療法が計画された。しかし、膀胱癌に対する制癌剤の治療効果は一般的に良好とはいえないので、抗腫瘍効果増強および全身性副作用軽減のため、人工臓器を併用した制癌剤大量動注療法を開発した。腫瘍領域内へ動注された大量の制癌剤が全身循環へ溢流して全身性副作用を発現するのを防ぐため腫瘍領域外制癌剤を人工臓器(人工腎臓用ダイヤライザーおよび人工補助肝臓活性炭カラム)にてできるかぎり除去することとした。これによって、今まで行なわれていなかった超大量制癌剤動注療法が可能となり、本化学療法後の比較的早期に手術が行なわれるよう

になった。

膀胱癌患者 25 症例に本治療様式が行なわれたので、それら成績について報告する。使用制癌剤別内訳は、ADM 2.0~3.0 mg/kg 投与群 8 例、MMC 0.6~1.0 mg/kg 単独あるいは BLM 併用群 6 例、CDDP 3.4~4.5 mg/kg 投与群 6 例および CDDP 90~100 mg/M² と ADM 30~40 mg/M² 併用群 5 例である。年齢分布は 36 歳から 75 歳で、組織型は扁平上皮癌 2 例を除きすべて移行上皮癌、それらの grade は 2 以上で、stage は T₁ 1 例のみで他は T₂ 以上であった。計測可能病変を有する 16 症例の投与薬剤別抗腫瘍効果 (縮小率, PR: 50% 以上縮小) を PR 率でみると、ADM 60%, MMC 33%, CDDP 75% および CDDP+ADM 併用 50% と一応の評価しうる成績が得られた。副作用は全般的にみて明らかに軽減されていた。いずれの薬剤も大量投与でありながら、ADM では心機能障害を認めず、MMC での骨髄機能抑制は軽度であり、CDDP では貧血例は認めず、嘔吐の程度も軽いものであった。本動注療法後一時的に血小板減少がみられたが、これは活性炭吸着に原因するものと考えられる。CDDP 動注例で血清クレアチニン異常値発現例は 1 例もみられなかった。

本治療様式による予後を見ると、ADM 群で 32~70 か月にわたる生存が 4 例、死亡 4 例、MMC 群で 27~47 か月の生存が 4 例、死亡 2 例、CDDP 群で 11~23 か月全例生存、CDDP と ADM 併用群も短期間であるが全例生存している。これらをまとめると、全対象 25 例中、生存 19 例、死亡 6 例となる。

以上、人工臓器を併用した制癌剤大量動注療法を術前 adjuvant 療法とする根治的膀胱全摘除術治療様式は、膀胱癌の一つの有用な治療法と考えられた。

膀胱腔内制癌剤注入療法

大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

(はじめに) 膀胱は尿貯留臓器であり一定時間溶液を滞留することができる。この特性を膀胱腫瘍の治療に応用したのは 1948 年 SEMPLE が最初であり、podophyllin を膀胱内に注入して 4 例の乳頭状腫瘍全例に効果を認めた。その後、1961 年 JONES and SWINNEY の Thio-TEPA の報告以来、MMC, 5-FU, CQ, NCS, ADM が注入薬剤として選択されてきた。

膀胱腫瘍に対する膀胱腔内制癌剤注入療法の目的は、1) 腫瘍の消失、2) 腫瘍の縮小による reduction surgery、3) 術中の癌細胞播種防止、4) 手術不能例に対する姑息的治療、5) 再発防止、6) 制癌剤の感受性の予知、7) 全

身療法と対比して副作用軽減が考えられてきた。しかし実際には術前注入と術後の再発防止のための注入療法が主流である。一方、泌尿器科臨床において経尿道的膀胱腫瘍切除術が普及した結果、癌細胞播種防止と再発防止に重点がおかれている。膀胱腫瘍の再発例は多く、再発率も高いため最大の関心事は再発防止である。

1. 制癌剤膀胱腔内注入療法の抗腫瘍効果

(i) Thio-TEPA 30 mg 群: low grade, low stage 腫瘍 (L 群) 29 例中完全消失 6 例 (20.7%), 部分的効果 (腫瘍縮小) 14 例 (48.3%), 無効 9 例 (31.0%) であり、1 cm 以下の小腫瘍では消失が期待された。しかし high grade, high stage 腫瘍 (H 群) では完全消失例はみられず、27 例中部分的効果 14 例 (51.9%), 無効 13 例 (48.1%) にすぎなかった。したがって腫瘍消失は 56 例中 6 例 (10.7%) に得られ、部分的効果以上は両群中 34 例 (60.7%) にみられたことになる。著明な腫瘍縮小または完全消失例は、腫瘍の小さいものでは注入総量 200 mg でもみられるが、300 mg 以上で得られる例もみられるが、骨髄抑制を中心とした副作用を勘案した総投与量は 300 mg 程度が限界と考えられた。

(ii) MMC 10 mg 注入群: L 群 13 例中、部分効果以上 10 例 (76.9%), 無効 3 例 (23.1%) であり、H 群では 4 例中 2 例に部分的効果が認められた。骨髄抑制作用は認められなかった。総投与量 80 mg。

(iii) Thio-TEPA, MMC 併用群: Thio-TEPA 10 mg, MMC 10 mg 併用群では L 群 18 例中部分的効果 8 例 (44.4%), 無効 (55.6%) であり、H 群 7 例中部分的効果は 1 例 (14.3%) に認められただけであった。

Thio-TEPA 20 mg, MMC 10 mg 併用療法では、L 群 12 例中完全消失 1 例 (8.3%), 部分的効果 7 例 (58.3%) が認められ、2/3 の症例に抗腫瘍効果が認められ、かつ両投与群とも骨髄抑制作用は認めなかったため、術前投与方法としては Thio-TEPA 20 mg, MMC 10 mg の併用注入療法が以後使用された。

(iv) ADM 注入群: ADM 30 mg を tAMCHA 倍量希釈液 20 ml に溶解し、週 2 回計 10 回膀胱内に注入し、注入後に SNMC を静注して局所副作用防止を試みるとともに 81 例の膀胱腫瘍患者について抗腫瘍効果を内視鏡的に判定した。膀胱刺激症状のため治療中止した 9 例 (11.1%), 他の副作用 (9 例)、他の理由で中止した 9 例を除く、63 例について抗腫瘍効果を判定した。乳頭状腫瘍 56 例中完全消失 5 例 (8.9%), 部分的効果 18 例 (32.1%), 無効 33 例 (59.0%) であった。非乳頭状腫瘍では 6 例中完全消失 1 例、部分的効果 2 例であった。

2. 制癌剤膀胱腔内注入療法の腫瘍再発防止

教室の historical control では膀胱温存手術で腫瘍が切除された場合、73 例の再発率は、1 年 32.9%、2 年 57.6%、3 年 64.1%、4 年 73.5% である。九州における共同研究でも MMC 2, 6, 10 mg 週 1 回 15 回の術後注入は historical control に比べ 5 年再発率は 54.8% と減少した。教室でも MMC 10 mg を週 1~2 回計 15 回施行し、 β -グルクロニダーゼ阻害剤と併用した 64 例の 5 年非再発率は 33.5% であった。

現在、本邦 33 施設 707 例の膀胱腫瘍患者を対象として施行されている randomized study では control に比べ、3 年半の中間検討では ADM 注入群との間に有意差が認められているが、MMC 群が control よりも再発例が多い傾向が短期間注入療法群で示されている。術後 2 年間の長期注入療法は 591 例について検討中であり、540 日では ADM 群と control の間には有意差が認められている。

(まとめ) 膀胱腫瘍に対する注入療法の抗腫瘍効果は、特に非乳頭状腫瘍ではみられず、一定の限界がある。乳頭状腫瘍でも high grade のものは切除療法が優先されるべきであり、術後再発防止に意を注ぐべきである。

4. 前立腺癌に対する化学療法の適応とその効果

大森 弘之
岡山大学泌尿器科

前立腺癌に対する治療は、1941 年、HUGGINS and HODGES が除睾術および女性ホルモン療法の有効性を報告して以来、estrogen を中心とした女性ホルモン剤を投与する抗男性ホルモン療法が一般に施行され、その有効率は 70% 程度と高く、現時点においても第一選択の治療法として広く受け入れられている。しかしながら、抗男性ホルモン療法に抵抗性の癌および一旦反応しても再燃を来すものがしばしば経験され、中でも進行癌では再燃までの期間が短く、その予後も不良である。そこでこれら症例に対処すべく、制癌剤による化学療法が種々検討されてきている。

1973 年以来、US-NPCP を中心として前立腺癌に有効な化学療法剤が検討され、5-FU, CPM, NCU, ADM, MMC, Cis-DDP, PEP, IFO などが 20~30% の有効率を示すものとして挙げられているが、いずれも決定的なものとはいえない。周知のように、最近の制癌化学療法は、有効性を有する薬剤を組み合わせで投与する多剤併用療法が主流であり、前立腺癌に対する化学療法においても現在までに試みられている主なものには

5-FU : MMC, ADM : Cis-DDP, ADM : CPM : 5-FU, ADM : CPM : Cis-DDP などの組み合わせがあるが、その有効率は 20~60% である。

われわれは、VCR : IFO : PEP の組み合わせ (VIP 療法) により、CR+PR では 26.5%、CR+PR+OS では 64.7% という有効率を得ている。

現時点における前立腺癌に対する化学療法は、その効果が決して満足すべきものでないこと、副作用の問題などから、適応の確実な選択、治療開始時期の設定が重要となるが、ホルモン依存性を知ることがその一つの基準となる。そのパラメーターとしては、5 α -reductase, DHT, androgen receptor の三者があるが、われわれは、前立腺癌組織中の DHT 濃度を測定し、その値が低く、病理組織学的悪性度の高いものが、高いホルモン非依存性を有していることを見出し、適応決定の指針としている。

われわれの施行した VIP 療法の結果の分析から、前立腺癌に対する化学療法の有効性を左右する因子は、前治療 (化学療法および放射線療法) の有無であることが判明した。すなわち、前治療の施行されたものは、非施行例に比べて明らかに有効率が低かった。したがって前立腺癌に対する化学療法は、早期にホルモン依存性の有無を判定し、full dosis の投与を行なうことが必要と考えられる。また、われわれの検討によると、治療経過をモニターするパラメーターとしては、血清フェリチンが他のものに比べて敏感であり、有用性が高いと思われる。

現段階において、われわれは前立腺癌に対する化学療法は、Stage D 再燃癌が第一の適応であるが、Stage C にあっても、組織中の DHT 濃度が低値で、病理組織学的悪性度の高いものは適応となると考えている。

5. 進行直腸癌に対する制癌剤の局所性投与方法について

濱中 良郎・酒井 克治
大阪市立大学第二外科

はじめに：悪性腫瘍の治療に用いられる制癌剤は癌細胞を攻撃するとともに生体に対しても著しい障害を与え、かえってその副作用のために、患者の生命がおびやかされることになる。われわれの外科では 1955 年以来、制癌剤の投与方法について研究を続けたが、特に制癌剤の治療効果を高めるとともに薬剤に起因する副作用を少なくするように努めてきた。その一つが制癌剤の動脈内挿管投与方法で、今回は進行直腸癌に対する亜選択的動注療法について述べる。

方法ならびに成績：直腸癌に対する亜選択的腹部大動脈内挿管法は片側の深大腸動脈外側回枝よりポリエチレンチューブを挿入し、肝転移の認められる症例では腹腔動脈開口部より心臓側 1.0 cm、肝転移の認められない症例では下腸間膜動脈開口部より 1.0 cm 心臓側にチューブの先端を留置する。用いられる薬剤は主として Mitomycin C (MMC), Adriamycin (ADM) および 5-Fluorouracil (5-FU) である。MMC および ADM のような濃度依存性制癌剤は間歇 one-shot 大量、また、5-FU のような代謝拮抗剤は時間依存性なので長時間にわたって持続的に注入する。

1956 年から今日に至る 29 年間に動注療法が行われた 46 例を、主として MMC あるいは 5-FU が単剤で使用されていた 21 年間 33 例と、ADM 単剤もしくは 5-FU が併用された 8 年間 13 例とに分けてその治療効果を検討した。

前期の 33 例の動注効果を Karnofsky の基準に従って判定し、1-A 以上を有効とすると、MMC 投与例 24 例中 7 例 29.1% および 5-FU 6 例中 1 例 16.7%、平均 24% が有効である。しかし、動注によって効果が得られても、それは一時的で、大部分の症例は 1 年以内に増悪死亡した。ところが動注終了後 Miles 手術によって直腸癌が切除された 6 例中 4 例が 1 年以上生存した。しかも、これらの症例は Miles 手術後も MMC の間歇大量投与もしくは 5-FU の静注が行なわれていた。以上のことから、1977 年以降は動注減にできるだけ Miles 手術によって直腸癌が切除された 6 例中 4 例が 1 年以上生存した。しかも、これらの症例は Miles 手術後も MMC の間歇大量投与もしくは 5-FU の静注が行なわれていた。以上のことから 1977 年以降は動注後にできるだけ Miles 手術を行ない、その術後にも長期の制癌化学療法を続けるように努めた。

後期の 8 年間に得られた進行直腸癌の動注例は 13 例である。前期と比較するために Karnofsky の基準に従って効果を判定してみると、1-A 以上が ADM 6 例中 4 例 67%、5-FU 3 例中 1 例、MMC+5-FU 2 例中 1 例、ADM+5-FU 2 例中 1 例、平均 54% が有効率を示した。16 例の動注例中、この療法が終了した後に、Miles 手術によって直腸癌を切除された症例は前期と同様に 6 例である。この中で 1 年以上生存しえた症例は 3 例で、最長 34 か月生存した。動注後直腸切除までに 1 年半以上経過した症例 1 と、膠腺癌で強い変性のみられた症例 5 を除いた 4 例について、大星の基準に従って、動注の効果を組織学的に判定してみた。ADM 120 mg および 5-FU 5,250 mg を動注された症例 2 は G. II A (やや有効)、5-FU 96 日間、計 24,000 mg 動注された

症例 3 は G. I (無効)、ADM 40 mg を単剤間歇 one-shot、計 160 mg 投与された症例 4 は G. II A (やや有効)、さらに MMC 10 mg 間歇 one-shot 5 回、計 50 mg、テガフル坐薬 1,000 mg、14 日間、計 14,000 mg および RF 波による局所性温熱療法 (42°C, 60 分) 3 回が併用された症例 6 は G. II B (有効) と判定され、4 例中で最も制癌剤の効果がみられた。

結論：進行直腸癌に対する制癌の局所性投与に、MMC もしくは 5-FU を単剤で用いたところ、その有効率は平均 24% と期待したよりも低い値を示した。しかし、ADM 単独もしくは他剤との併用によって、その有効率は平均 54% まで上昇した。ところが、動注療法によって腫瘍が縮小しても、そのまま治療を打ち切れれば、短期間で腫瘍は再び増大し始め、患者の大部分は 1 年以内に死亡する。したがって動注療法終了後に時期を選んで直腸癌を切除することが望まれるのであるが、何分にも最初から切除しえないと判断された症例が大部分であるので、多くを期待できないのが現況である。以上のことから、われわれは最近再評価されつつある局所性温熱療法を併用して、動注療法の相乗効果を期待したわけである。MMC を用いた理由は、われわれの外科で 1956 年以來、加温効果を考慮にいった 147 例の腫瘍灌流が、1 mg/kg の量の MMC を用いて行なわれており、扱い慣れているためである。また、テガフルを併用した理由は、このものの門脈血中濃度が比較的高く検出されるため、MMC に対する相乗効果とともに、加温期間中にも起こる可能性のある肝転移を少しでも防げるのではないかと考えたためである。

以上のように MMC 間歇 one-shot 動注、テガフル坐薬の挿入および局所性温熱療法の三者併用は、進行直腸癌の治療として有力な方法であると思われた。しかし、現在では症例も少なく経験も浅いので、今後さらに症例を重ねて検討する所存である。

文 献

- 1) 酒井克治：Nitrogen mustard N-oxide の動脈内挿管投与に関する研究。日本外科宝函 25：727, 1965
- 2) 酒井克治、他：結腸・直腸癌の制癌化学療法。癌の臨床 22：107, 1976

シンポジウム(II)

1. 宿主側因子

感染病巣において化学療法効果を支配する諸因子

西村 忠史

大阪医科大学小児科

司会のことば

小林 裕

神戸市立看護短期大学

大井 好忠

鹿児島大学泌尿器科

化学療法効果はいままでもなく本学会の根本命題であり、いまでもシンポジウムその他で種々の面から繰り返し討議されてきた。

効果を規定するのは、大まかにいえば感染局所における起炎菌と抗菌剤および生体の治癒機転との力関係ということになるが、それぞれに関与する因子は極めて多様で、掘り下げれば下げるほど新しい局面が展開し、尽きることがないといっても過言ではない。ここ数年各種臓器への抗菌剤の移行に関する演題が急増しつつあるのは一つの進歩と考えられるが、方法論的に問題が残されているばかりでなく、炎症組織と周辺の健常組織との分布の差や到達した薬剤の効果発現を規定する局所の生菌数、pH、Eh、不活化物質、宿主側因子等々、不明の点が少なくない。

高瀬会長が今回敢えてシンポジウムとして取りあげられた所以であると考えられる。

今回はまず西村助教授に最も解明が遅れていると思われる宿主側因子について、長年の研究の蓄積をふまえて、広い視野から総説していただいた。続いて中樞神経、呼吸器、尿路、婦人性器感染症の各演者には、それぞれの領域の化学療法全般についての広い論議よりも、むしろいままであまり注目されなかった因子を掘り下げていただくことをお願いした。各演者の抄録にみられるように、所期の目的を達することができたのは、偏に演者の先生方の御努力の賜である。

また特別発言として、酒井教授には外科的処置の演じる役割について、大久保先生には総括的な御意見をいただいた。問題の性格からいって、このシンポジウムで最終的な結論を得ることは到底望み得ない。時間の関係で討論をつくせなかったのは残念であるが、今後の研究方向に対する示唆が得られたのは大きな成果であったと考えている。

難治感染症の増加に伴い、種々の新しい抗生物質の開発が進み広く臨床使用されるようになった。しかし compromised host での感染症には、内容、程度の差はあれ、宿主の感染防御機構の低下、欠損が一層治療を困難なものにしている。さて感染症において化学療法効果を支配する因子を宿主側より考えると、適正治療の原則が守られ実施されている条件下では、まず感染臓器と病巣における組織反応の状態と程度があげられる。これには病巣の血管分布、血流動態、細胞浸潤、増殖変化と肉芽形成があり、これらにより薬剤の病巣移行は大きく影響され、効果も左右される。この点に関しては既に種々の面から明らかにされている。更に宿主の局所、全身の感染防御能の状態が一層効果への影響に拍車をかけている。これらに関する一般的因子（年齢、内分泌、栄養、解剖学的、生理的因子など）も無視できない。特に局所的、非特異的感染防御機構である機械的、生理的バリアーの破綻と更に分泌型 IgA の異常は容易に菌の侵入を許す。さて侵入した細菌の最初の出会いは食細胞である。食細胞、特に白血球による食菌・殺菌作用は細胞外寄生感染症ではオプソニン効果にて強化され、液性免疫と関連をもつ。また細胞内寄生感染症では細胞免疫（リンホカイン産生リンパ球）を介しての活性マクロファージによる病原排除の役割は大きい。したがって病巣における化学療法効果を支配する因子に白血球による食菌作用を取りあげ、抗生物質の特徴とそれによる効果を両者の相関に求め考察を加えた。

さて、白血球の走化性に対する抗生物質の影響については測定法による違いもあり、また薬剤の種類、量にもよるが、また白血球のみに予め薬剤を作用させた場合と、薬剤と白血球を共存させた場合で若干の差はあるが、一般に抗生物質の添加量が多くなると走化性の低下傾向がみられる。 β -lactam 系抗生物質では、AC-1370 による促進が顕著で、Polarization 法による成績では通常の使用量では走化性への影響は少なく、Rifampicin のように通常量で影響の現われるものを除けば、影響は少ないと考えられる。次に白血球と抗生物質の存在下で障害を受けた菌が白血球の食菌・殺菌作用でいかに処理されるか、 β -lactamase 非産生 *E. coli* NIHJC-2 K. *pneumoniae* SRL-1 と産生 *E. coli* 17, *K. pneumoniae* 363 を用い、Latamoxef (LMOX), Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefuroxime (CXM) で検討した。

Cefazolin (CEZ) を対照に比較したが、前記薬剤では 1 MIC, 1/2 MIC 濃度にて明らかに食菌・殺菌作用は促進された。CXM は 4 時間培養では CEZ と同程度であったが、6 時間後では β -lactamase 産生株を用いた場合、CEZ に比べ他剤と同様の効果がみられた。*S. aureus* に関しては、これらは Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), CEZ に比べ、1 MIC, 1/2 MIC で明らかに効果は劣った。次に顆粒球減少時を考慮し、白血球数 $10^3/\text{ml}$, 菌数 $10^5/\text{ml}$ とし、それぞれ $10^3/\text{ml}$ での検討成績と比較した。すなわちグラム陰性桿菌に対しては、この場合特に効果係数の上昇は著明で、抗菌力の影響が強く現われた。オプソニン活性に関与する抗体またガンマ・グロブリン特に抗緑膿菌グロブリン、通常のヒト免疫グロブリンと抗生物質の存在下での *P. aeruginosa* に対する白血球食菌・殺菌作用の様相を検討した。特に菌の取り込みに Gentamicin (GM), Carbenicillin (CBPC) (1 MIC, 1/4 MIC) と抗体の有無がいかに影響を与えるかをみると、あらかじめオプソニンとして用いた新鮮血清の抗緑膿菌抗体価 (OEP-HA 価) が低いと、OEP-HA 価 128 倍の抗緑膿菌グロブリン添加で効果係数は著明に上昇した。一方、通常のヒト免疫グロブリン (OEP-HA 価 16 倍) では、ほとんどこれによる効果はみられず、白血球の食菌作用において抗体補充、抗生物質併用の有用性がこの面からもうかがわれた。それは既存血清抗体が低値であるほど顕著で、これらは無ガンマ・グロブリン血症での抗緑膿菌グロブリン投与後の検討でも明らかにされた。

近年、抗生物質の白血球内移行が注目され、Clindamycin (CLDM) をはじめ Erythromycin (EM), Ethambutol (EB), Rifampicin (RFP), Chloramphenicol (CP) で移行がみられている。特に CLDM では細胞内濃度は細胞外の 10~40 倍に達するといわれるが、 β -lactam 系抗生物質はほとんど移行しない。演者も CLDM による白血球内 *S. aureus* への影響を菌の感受性と残存菌の関係から述べた。特に細胞内寄生性細菌感染症では白血球内薬剤移行の治療上の有利性は高く、同様のことはサルモネラ下痢症において除菌効果の良い Fosfomycin (FOM) を用いた実験で、白血球内生菌数の減少、ラベル FOM による移行証明、電顕像による細胞内菌の障害度でも明らかにされた。また *in vitro* 効果以上に *in vivo* 効果が良いとされる AC-1370 を用いた *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の白血球内殺菌作用の検討で、白血球内殺菌作用の亢進、NBT 活性の上昇がみられ、イミダゾール誘導体である本剤も Levaminol の作用と同様に抗菌作用以外に何らかの白血球機能賦活効果を有することが分かった。

以上、感染病巣における化学療法効果を支配する宿主側因子として、特に感染初期に重要な感染防御の役割を担う食細胞機能を取りあげた。従来いわれた病巣の性状と障害程度による薬剤移行の難易、また局所、全身的感染防御の異常に支配される事実をふまえて、抗生物質と白血球機能のかかわり合いのなかから薬剤自体の影響を調べた。そしてそれらをもとに化学療法効果をより高める考慮の必要性に言及した。なお複雑な感染防御機構の一面を取りあげての検索であり、今後より多面的検索が望まれるところである。

2. 中枢神経感染症

春田 恒和

神戸市立中央市民病院小児科

化膿性髄膜炎の化学療法が困難である主要因として、抗生剤の髄液中移行が血液髄液関門により制限され充分な有効髄液中濃度を得にくいこと、および髄液の免疫学的特殊性があげられる。正常髄液には食細胞が存在しない。家兎肺炎球菌性髄膜炎で髄液中への顆粒球遊走が認められるのは感染 14 時間後である。また正常髄液には微量の IgG のみ存在し、炎症髄液では IgM, IgA, C₃ なども出現するがいずれも血清中濃度の 1/10 以下である。正常および髄膜炎髄液中にオプソニン活性が存在するとの報告もあるが、SIMBERKOFF らは *E. coli*, *S. marcescens*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* に対して正常、炎症髄液ともに有意な活性はないとしており、髄液中では感染防御能が乏しいと考えられる。したがって本症では髄液中での殺菌が必須である。DECAZEB らによれば、大腸菌性髄膜炎家兎に CTRX を 0.1~10 mg/kg/hr の 5 段階の濃度で 7 時間点滴静注した場合、髄液中濃度が 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (この菌の *in vitro* MBC の 10 倍) 以上になったとき髄液中の菌数が初めて有意に減少した。同様に STRAUSBAUGH らは *P. mirabilis* 性髄膜炎家兎で GM は *in vitro* MBC の 4~5 倍、SCHAAD らは大腸菌性髄膜炎家兎で LMOX は 20 倍を要したと報告し、いずれも *in vitro* の MBC 濃度では充分殺菌できないことを認めている。我々の家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎は自然治癒し、菌が回収できないので、以下の方法で再検討した。1) 培地中での MBC 測定: microtiter plate を用い、感受性ブイヨン、抗生剤、菌液 (10^8 CFU/ml) をそれぞれ 80, 10, 10 μl ずつ混合し、37°C 18 時間培養後 MIC を測定、それより高濃度の well について菌数計算を行ない、99.9% 以上が殺菌された濃度を MBC とした。2) 髄液中での MBC 測定: 1) でのブイヨンの代りに黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎髄液を用いた。*E. coli* 7 株を用い、CTX,

CAZ, LMOX 3剤について 1), 2) の実験を同時に行ない MBC を比較した。予備実験として炎症髄液 (細胞数約 3,300/cmm) および正常髄液 (同 5/cmm) 中で *E. coli* 1株の菌数変化をみると、正常髄液では 20 時間後ほとんど変化しなかったが、炎症髄液では 1/100 に減少し、また髄液細胞数が約 10,000/cmm と多いときの 18 時間後の菌数は 7 株中 5 株では 3 回の実験中 1 回は零になっていたもので、本実験の細胞数は約 3,300/cmm とした。99.9% MBC を比較すると、CTX での 1 株を除き、3 薬剤ともに髄液中の方が培地中より低く、容易に殺菌された。99.99% MBC の比較では、3 剤ともに髄液中の方が培地中を上回る株が増加した。細胞数はそのまま接種菌量を 10^7 CFU/ml に増量して CTX について検討すると、培地中 MBC 以上の濃度でも髄液中では 99.9% の殺菌も認められず、菌量が多くなると MBC 以上の濃度が必要であった。細胞数を 40/cmm と減らし、接種菌量を 10^6 CFU/ml にして CTX, CAZ について各々 4 株ずつ検討すると、1 株は髄液中 MBC が培地中と同等ないし 1/2 であったが、他 3 株では 4~8 倍以上であった。以上の成績から、菌量が細胞数より多い場合は髄液中では *in vitro* MBC では殺菌できず、逆に菌量が細胞数より少ない場合は殺菌的に働く と推察された。

FELDMAN らによれば、初診時の髄液中細胞数は平均では *H. influenzae*, *S. agalactiae* は 10^7 CFU/ml, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* は 10^5 CFU/ml オーダーであったが、多い症例では 10^9 CFU/ml にも達している。我々の *H. influenzae* の症例では 10^7 CFU/ml であった。彼らはさらに初診時 10^7 CFU/ml 以上の群では以下の群より痙攣、硬膜下水腫、菌血症のあるもの、発熱期間の長いものが有意に多かったと述べている。当院の髄膜炎例では、後遺症例、死亡例の初診時髄液細胞数が少ない傾向がうかがわれた。培地中で殺菌できる濃度が髄液中に存在しても殺菌できない理由はまだ不明であるが、ともかく髄液中細胞数と細胞数の相対的關係によっては、髄液中濃度が *in vitro* MBC を充分上回る必要があると考えられる。

黄色ブドウ球菌髄膜炎家兎における最高髄液中濃度を主要 4 菌種の MIC₉₀ で除した値を比較すると、LMOX は *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* に、CAZ は *S. agalactiae* に対して 10 以下であり、十分な効果は望めない。また臨床例の髄液中濃度をみると、LMOX は *E. coli*, *H. influenzae* の 10 MIC₉₀ をほぼ上回るが、*S. pneumoniae*, *S. agalactiae* でははるかに及ばない。CAZ は *S. agalactiae* 以外の 3 菌種の 10 MIC₉₀ を超えるかはほぼ同等である。我々が検討した主要 4 菌種各 25 株に対する

CTX の MBC₉₀ は *E. coli*, *H. influenzae* が 0.20 μg/ml, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* が 0.10 μg/ml, CTRX はそれぞれ 0.39 μg/ml, 0.20 μg/ml であった。両剤の臨床例での髄液中濃度と 10 MBC₉₀ を比較すると、CTRX は 1 例しかなく明確ではないが、CTX は少なくとも治療開始後 1 週間までは全サンプルとも 4 菌種すべての 10 MBC₉₀ を超えており、その適格性が裏付けられた。

3. 呼吸器感染症

永 武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

感染症における化学療法原則は起炎菌を除去できる薬剤濃度を病巣に到達させることにある。これには大きくは薬剤、宿主および細菌の 3 つの要因が関与すると考えられている。これまで私共は種々の呼吸器感染症症例を化学療法するに際して、得られた喀痰や気道分泌物 (局所痰) の定量培養による起炎菌決定、炎症細胞診による病態の解析、抗生剤濃度測定および起炎菌の抗生剤感受性測定を行ない化学療法効果を解析してきた。今回は化学療法効果を支配する種々の因子の中から、1) 病巣部の血流、2) 病態 (急性期、慢性安定期)、3) 薬剤の移行率と去痰剤などの併用薬の影響、4) 起炎菌の抗生剤感受性、5) 菌側の抵抗 (β -lactamase, L 型菌)、6) 宿主要因に影響する免疫調節剤 (Forphenicol) を取りあげた。

1. 方法

代表的な抗生剤を種々な病態の呼吸器感染症患者に投与し、喀痰または気道分泌物の定量培養により起炎菌の変動をみ、喀痰炎症細胞診により病態を把握し、喀痰中および気道分泌物中抗生剤濃度測定を行ない病巣中抗生剤の移行検討をした。その他、患者の病態については気管支造影、選択的肺動脈造影や肺シンチグラム (血流、換気) も参考とした。細菌の側からみた化学療法効果に影響する因子としては β -lactamase による抗生剤の不活化や L 型菌による持続感染 (繰返し感染) があり、複数菌感染とともに今日の化学療法上の大きな問題となっている。私共は呼吸器感染症の重要な起炎菌であるインフルエンザ菌とブランハメラ・カタラーリスの β -lactamase 産生能とインフルエンザ菌の繰返し感染における L 型菌の役割について検討した。

2. 成績

慢性呼吸器感染症 5 症例にクロスオーバー法で BAPC と AMPC 500 mg を服用させたときの血中濃度は BAPC の方が 2 倍位高い値であったが、喀痰中濃度では両者に

明確な差はみられなかった。病態による抗生剤移行は炎症の急性期には高い薬剤移行がみられるが、慢性安定期には低濃度の移行となることをいくつかの症例で示した。臨床的に2薬剤間の薬効を比較する場合、2薬剤の喀痰中抗生剤濃度と各種抗生剤に対するMICを測定することは細菌学的ならびに臨床的效果を判定する上で重要であることを代表的な症例を用いて述べた。また、肺シンチグラムと経気管支的に得られた局所痰中抗生剤濃度を比較検討することにより、各病巣への血流が抗生剤移行に最も影響することを明らかにした。

これまで私共が検討した β -lactam剤27(ペニシリン系10,セフェム系17)の延べ116症例での喀痰中移行率(喀痰中濃度ピーク値/血中濃度ピーク値)はほとんどすべて0.1~10%の間にあった。 β -lactam剤以外の抗菌剤はこれより高い移行率を示すものが多かった。また、喀痰中抗生剤濃度と起炎菌のMICの関係からみた細菌学的効果について、これら27 β -lactam剤の延べ139感染エピソードについて調べた結果、喀痰中抗生剤濃度が起炎菌のMIC値を超えた症例はすべて細菌学的に有効であった。さらに、喀痰中抗生剤濃度が起炎菌のMIC値を超えていなかったにもかかわらず起炎菌が消失して有効であった症例のうち12症例については同時期に経気管支的局所採痰が行なわれており、局所痰の抗生剤濃度はすべて喀痰中濃度より数倍~数十倍高い濃度が得られて菌のMICを超えていることが確認された。これまでに検討した β -lactam剤無効症例の多くは病巣中への血流が少なく抗生剤移行が悪い症例か、緑膿菌など起炎菌のMIC値が大きい症例であった。

抗生剤の病巣中移行に影響する併用薬剤としてプロベネド、蛋白分解酵素セアプローゼS、セラチオペプチダーゼ、去痰剤プロムヘキシン、清肺湯、アンブロキソールなどについて抗生剤単独のときと比較して喀痰中あるいは局所痰中濃度を調べた結果、これらの併用薬剤でいずれも移行率の上昇が確認された。

生体の防御機構としては食細胞による殺菌、s-IgA、リゾチーム、補体の関与などが今日明らかにされつつあるが、これらに影響を与える薬剤も開発されてきた。免疫調節剤Forphenicinolを難治性緑膿菌感染、繰り返す細菌感染症例に投与した結果、マクロファージ、好中球による菌の食菌が賦括され、菌数の減少や感染回数の減少がみられた。

細菌側の因子として β -lactamase産生菌の比率が年々増加していることがあげられるが、呼吸器感染症ではインフルエンザ菌とブランハメラ・カタラーリスの耐性化が急速に進行している。また、 β -lactam剤によるインフルエンザ菌のL型菌化による持続感染が明らかになりつ

つあり、抗生剤(ABPC)の低濃度(抗生剤の喀痰中移行濃度付近)でもL型菌の誘導が高頻度に起こり、しかもブランハメラや肺炎球菌など他の菌もL型菌の誘導に強く影響することが明らかとなってきた。

〔小林〕*B. catarrhalis*の病原性および化学療法上の β -lactamase産生株の意義について補足していただきたい。

〔永武〕*B. catarrhalis*が明確に病原性を示した症例が増加している。 β -lactamaseについては病原菌が産生する場合と共存する非病原菌が産生して起炎菌に対する化学療法効果を阻害する場合がある。よく経験するのは前者であるが、非産生*H. influenzae*と産生*B. catarrhalis*が混合感染して無効であった症例もある。

4. 膀胱炎における諸因子について

坂 義 人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

膀胱炎の病巣に対する化学療法効果を支配する因子あるいは化学療法効果に影響を及ぼす因子は、生体側因子、抗菌剤側因子および細菌側因子など多岐にわたって多くのものが存在する。しかし本シンポジウムではこれらを総括的に述べるのではなく、その一部について言及することを目的としているので、諸因子の中から、1)薬剤側因子として尿中抗菌剤濃度と尿流の関係、2)細菌側因子として β -lactamaseの問題、および生体側免疫因子として尿中の白血球のphagocytosisについて報告する。

まず、尿中抗菌剤についてであるが、その前に、膀胱炎の感染病巣は膀胱壁(尿中ではなく組織中)であるにもかかわらず、なぜ尿中抗菌剤が重要であるかについてふれておきたい。それは、膀胱炎の発症には、外界細菌→膀胱内侵入→増殖→膀胱粘膜への付着侵入→増殖→膀胱組織感染病巣成立という一連の感染経路が存在するが、化学療法により仮に組織中(病巣)の細菌のみが消失したとしても、膀胱尿中に細菌が存続する限りlocus minorisとなっている細菌消失直後の組織に間もなく残存細菌が侵入・増殖して感染が継続することになる。したがって膀胱炎の治療には尿中細菌をも消失せしめることが絶対必要条件であり、そのためには尿中抗菌剤が重要ということになる。尿中抗菌剤はまた膀胱粘膜を通して病巣へ移行し(尿中濃度が高いほど移行が良い)、病巣細菌に直接抗菌作用を発揮することも確認されている。

さて、膀胱尿中抗菌剤の動態は非常に複雑で腎からの持続的な尿流、定期的な排尿あるいは残尿によって修飾され、さらに腎から排泄される薬剤の濃度も刻々と変化している。今回は、これらの動的機能を備えた*in vitro*

の実験システム, すなわち bladder model を用いて排尿機構が膀胱尿中薬剤濃度にどのような影響を及ぼすかを検討し, あわせて細菌の増殖抑制効果についても検討した。

まず排尿間隔の影響であるが, 排尿間隔が 30 分の場合と 240 分の場合を比較してみると, 前者は後者に比べ, ピーク濃度が高くまたピークに達する時間も若干速いが, その後の濃度低下も速い。さらに水分を多く摂取した利尿の状態を想定して, ④膀胱へ流入する分時尿量を多く (2 ml/min), 排尿間隔を短く (30 min) した場合とこの逆⑤ (分時流量: 0.5 ml, 排尿間隔: 120 min) を比較してみると, ④では前述のピーク濃度の低下と持続の短縮がより顕著になり, ⑤では尿が濃縮されてピーク濃度が高く, 持続も長くなった。一方, 抗菌剤が作用しない状態での細菌の増殖は④の排尿状態では抑制的であり, ⑤では増殖しやすい状態になった。すなわち, 利尿は抗菌剤に対しても, 細菌に対しても wash out 効果をもたらす, 抗菌剤に関しては不利, 細菌に関しては効果的といえる。実際に bladder model を用いて *E. coli* (ECSA-1) に Ampicillin を作用させ, 利尿の強弱が細菌増殖抑制効果に及ぼす影響をみてみたが, 今回の条件 (残尿を 20 ml とし, 尿流量と排尿間隔が各々 1 ml/min, 30 分と 0.5 ml/min, 60 分) では両者の細菌増殖抑制効果に大きな開きはみられなかったが, 利尿の強い方が若干長い抑制時間であった。利尿は化学療法効果に影響を及ぼすが, その効果に関してはさらに種々の状況下での検討が必要である。

次に β -lactam 系抗菌剤の不活化に関する研究について報告する。尿中に β -lactamase 産生菌が存在すると, その酵素が β -lactam 系抗菌剤を不活化して化学療法効果を低下させることが予想される。2,219 例の複雑性尿路感染症の有効率を単独感染と複数菌感染に分けてみた結果, penicillin 系, 第 1 群 cephem (いわゆる第 1 世代 cephem) および合成抗菌剤の効果に関しては複数菌感染の場合が有意に低い有効率であったが, 第 2, 3 群 cephems, aminoglycoside では有意の差を認めなかった。penicillin 系および第 1 群 cephem で混合感染の有効率が低かったのは, 薬剤の不活化が関与していると思われた。実際に β -lactamase を産生する *S. epidermidis* と非産生の *E. coli* を混合培養すると, 各々単独培養時には増殖を抑制される濃度の Ampicillin 中でも両菌種とも良く増殖し, 培地中の Ampicillin 濃度は著明に低下していた。また尿路感染症患者 (109 例) の尿中にも β -lactamase の存在することを明らかにし, 特にカテーテル留置例では 43% と高率であることを報告した。

最後に, 尿路感染症患者の尿中に遊出してくる白血球はその約 80% が生存しており, 細菌を貪食している白血球が, 急性症では平均 2~3%, 慢性症では 18~18% に認められた。また貪食前の尿中遊出白血球が尿中で *E. coli* を貪食することを確認し, 尿中遊出白血球でも貪食能を有することを報告した。また白血球の貪食率は抗生剤 (AC-1970) で平均約 23% 増加した。

〔西村〕白血球機能を論じる場合, 浸透圧や実際に白血球が存在する場の環境を考慮することが重要ではないか。

〔坂〕我々は実際の尿路感染症や無菌性膿尿患者の白血球を用い, 実際の尿中で貪食能をみているので, 実際の環境に極めて近い。

〔小林〕カテーテル留置例で感染が起こりやすく, 治りにくい理由は何か。

〔坂〕外界, 外尿道口付近の細菌を尿路へ持ち込み易いこと, 感染菌に耐性株が多く, また β -lactamase 産生株を含む混合感染も多いこと, カテーテルによる膀胱や尿道粘膜の障害, すなわち正常粘膜の防御バリアの破壊が考えられる。更に抗菌剤が膀胱に溜らず, カテーテルを通して排泄されてしまうことも原因になるかも知れない。

〔大井〕尿路感染症治療において利尿の意義をどう考えられるか。

〔坂〕抗菌剤の影響が極めて少ない場合 (極端には自然治癒の場合) は利尿の効果が大きいといえる。利尿により膀胱尿中の抗菌剤濃度が低下するが, 摂取水分量を増すといっても限界があり (せいぜい通常の 2 倍), 尿中抗菌剤濃度が多少低下しても, 利尿による細菌の wash out 効果を期待する方が良いと思われるが, これらの点に関しては今後更に検討したい。

5. 産婦人科感染症

二宮敬宇

多治見市民病院産婦人科

産婦人科領域では羊水を生体防御因子として取りあげた。

羊水中で細菌が成育し難い点には 2 つの説がある。一つは培地として貧弱, もう一つは羊水自身に殺菌作用があるという説である。腔壁を通過してきた羊水を経時的に調べると, *S. epidermidis* の増加がみられないのに対して, *P. micros*, *B. ruminicola* は増殖した。また, CMZ 投与後, 得られた羊水中に *E. coli* を 10^4 個オーダ接種し, その増殖を調べた。*E. coli* に対する CMZ の MIC は $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$, 羊水中の CMZ 濃度は $5 \mu\text{g/ml}$

である。当然、接種された *E. coli* は羊水から消失した。しかし、当初より羊水中に存在した *E. faecalis* が 10^8 個に増殖した。以上のことから、羊水中で細菌の発育は充分可能であることが判明した。そこで、菌種、菌数の異なりを経時的に調べた。対照培地には好気性菌には Trypticase broth、嫌気性菌には GAM broth を用いた。

E. coli には 10^8 個オーダの接種の場合 12 時間まで発育を抑制するが、*S. aureus* には 6 時間までしか作用しなかった。*E. coli* と同様の態度を示したのは *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *B. fragilis*, *P. anaerobius*, *P. asaccharolyticus* であり、*S. agalactiae*, *E. faecalis*, *B. bivius* には効果をもたず、むしろ培地であった。

CTM, CTX, CMX, LMOX 1g をそれぞれ投与し、羊水への濃度移行を調べた。3~5 時間後に最高濃度が得られ、母体血清を上回ってくる。CTM は 5 時間後より減少し始めるが、CMX は 8 時間にてても $16 \mu\text{g/ml}$ 、LMOX は更に遅く減少傾向をみせた。これらの羊水内濃度と細菌の MIC を検討した結果、*S. aureus* には CTM, CTX, CMX, LMOX の MIC₅₀ 以上の羊水内濃度が得られなかったが、*E. coli*, anaerobic cocci には MIC₉₀ を超える濃度が 4 剤とも得られた。*S. epidermidis* には CTM が MIC₉₀ を、*B. fragilis* には LMOX が MIC₉₀ を超える濃度移行を示した。

投与された抗菌剤の羊水内濃度が MIC 以下の場合、羊水がどのように作用するか調べた。ABPC の *E. coli* に対する MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$, $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の 2 種を用いた場合、感受性菌の場合、ABPC と羊水の synergistic effect がみられたのに対して、耐性株では羊水の抑制効果のみであった。*S. agalactiae* では ABPC 1/2 MIC と羊水の synergistic effect がみられた。また、*S. aureus* と LMOX 1/2 MIC にも同様の効果がみられた。

Meconium に汚染された羊水、妊娠週数の早い (16 週) の羊水はむしろ培地の働きを示した。

β -lactamase 産生 *B. fragilis* を CEZ の *E. coli* に対する 2 MIC 加えた羊水に 6 時間培養し、*E. coli* をそこに接種して、*E. coli* の発育を調べた。Control の CEZ 加 GAM broth では *B. fragilis* により CEZ が完全に不活され、*E. coli* は CEZ を含まない GAM broth と同様に発育した。これに対し、羊水では *E. coli* の減少がみられた。つまり、CEZ が残存しているため、*E. coli* の発育を抑えたと考えられた。

この羊水の静菌作用として考えられている羊水中の物質について多くの論議があるが、現在のところ確実には解明されていない。37 の羊水について、IgG, IgA,

IgM, Transferrin, Lysozyme を測定したところ、Lysozyme は羊水中に $42.2 \mu\text{g/ml}$ 存在し、この濃度は臍帯血清の 2 倍、母体血清の 4 倍であった。この Lysozyme の羊水中の存在意義を調べるため、羊水を 100°C , 10 分間加熱処理して、*E. coli* の増殖を調べた。加熱処理羊水、熱処理 Lysozyme $50 \mu\text{g/ml}$ 添加羊水、Lysozyme $50 \mu\text{g/ml}$ 添加 TSB 中で *E. coli* は TSB と同様の発育を示した。羊水の静菌作用は Lysozyme のみでは説明できなかった。

<まとめ> 羊水の細菌に対する態度は多くの場合、静菌的で、菌種、菌数により異なる。*S. agalactiae*, *E. faecalis*, *B. bivius* には作用をもたない。また、Meconium に汚染された羊水は培地として働く。この静菌的に働く物質は 100°C 10 分で不活化される。

羊水が静菌的に働く場合、細菌の MIC、産生する酵素に左右されない。

抗菌剤が MIC 以下の濃度で羊水中に存在する場合、羊水と抗菌剤が synergistic に作用する場合もみられた。

〔西村〕 56°C , 30 分処理では羊水の殺菌作用は変化するか。

〔二宮〕 56°C , 1 時間で処理した場合、*S. epidermidis* の発育は抑制されたが、*E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* はされなかった。

特別発言 1. 外科的立場から

酒井克治

大阪市立大学第二外科

外科的感染症のなかには、病巣分離菌が抗生剤に高感受性を示すにもかかわらず、当該抗生剤を投与しても臨床効果のあがらない場合が少なくない。その原因の多くは、投与された抗生剤の病巣移行が極めて悪いためと考えられる。その代表的な形態として瘻形成と腫瘍があげられる。

瘻形成は慢性化した感染病巣であり、血管に乏しい瘢痕によって囲まれ、病巣への薬剤移行は極めて乏しいのが常である。これと似た病態として褥瘡や熱傷後の感染があげられる。このような病態にはしばしば緑膿菌が定着し、創の治癒が遅延される。治療として抗生剤が局所性に投与されるが、菌交代、耐性菌の出現をまねくおそれがある。創の清浄化を図るのも一法であるが、創の debridement を施し、肉芽を新鮮化して血流を高めることが治癒への近道と考える。

皮下腫瘍は急性炎症の一つで、癰、よう、癰疽、乳腺炎などが進展して形成される。これら軟部組織感染症は

主として黄色ブドウ球菌による感染であることはいうまでもない。黄色ブドウ球菌感染症の特徴は、本菌の増殖に伴う急速な組織破壊と壊死である。すなわち、この菌が存在する外毒素ならびにコアグラゼにより周辺の血管、リンパ管が閉塞し、炎症が限局化され膿瘍が形成される。このような fibrin barrier で囲まれた膿瘍への抗生剤の移行は障害され、化学療法の効果は期待できない。治療としては切開、排膿が第一手段となる。これによって細菌、死滅した白血球、壊死組織が除去され、残存している感染原因菌に新しい食細胞や抗生物質、さらに血清オプソニンが接触しやすくなる。ただし、切開を行なうにあたっては内容の完全な誘導を図ることが肝要で、充分な切開を加える必要がある。

一方、連鎖球菌感染症はほとんど局所壊死を起こさず、かつ本菌の産生する組織融解酵素（ストレプトキナーゼ）の働きによって炎症の限局化が遅れる。さらに拡散因子（ヒアルロニダーゼ）も産生されるので感染性滲出液は細胞間に浸潤し、炎症は急速に進展して全身へ大きく影響する。これに対する抗生剤の投与は極めて有効であり、多くは外科的処置を加えることなく、感染を治癒させることができる。

腹腔内膿瘍の一つである横隔膜下膿瘍は腹部手術に合併しやすく、その原因として術後の腹腔内血液貯留、消化管内容、胆汁などの腹腔内残留があげられる。術後に不明熱の持続、白血球数増多、右肩への放散痛などの症状があれば本症を疑って胸部レ線、立位または坐位の腹部単純レ線撮影を行ない、CT、超音波検査を進める必要がある。今日まで報告された多くの成績をみても化学療法のみでの治療では死亡率 50~100% であるのに対し、これに膿瘍切開とドレナージが併用された場合には有意に死亡率が低下している。このように本症の場合も皮下膿瘍と同様、内容の除去、すなわち膿瘍の減圧を図ることが化学療法の効果を高める必須条件といえよう。膿瘍切開とドレナージは従来全麻下に開腹して行なわれたが、最近では超音波誘導下穿刺装置を用いれば局所麻酔下に容易にドレナージを行なうことが可能で、しかも開腹下に行なうより確実である。

また、胆管に閉塞があると抗生剤の胆汁移行が不良となることはよく知られている。事実、われわれが家兎を用いて測定した結果でも、閉塞性黄疸を伴う家兎の胆汁中濃度は著しく低くなっていた。このような状態に感染を生じた場合、化学療法のみでは効果が期待されにくく、特に急性閉塞性化膿性胆管炎 (AOSC) に対して、早急に胆管の閉塞解除を図る必要があり、これまでの諸家の報告をみても抗生剤投与などの内科的治療に終った AOSC 症例の予後は極めて不良で、その死亡率は 83~

100% といわれている。したがって、何らかの胆道ドレナージが行なわれるが、これを開腹下に行なわれた場合の死亡率は 27.8~59% と極めて高い。自験 19 例の予後をドレナージ法別にみると、開腹下胆管ドレナージの死亡率は 50% であったのに対し、PTCD が行なわれた場合の死亡率は 36.4% に減少していた。すなわち、できうるかぎり侵襲の少ないドレナージ法、特に先述した超音波誘導下 PTCD は最も優れた方法と思われる。これを行なったりえて化学療法を追加するが、閉塞が解除されると抗生剤の胆汁中移行は改善され化学療法の効果も得やすくなる。われわれが PTCD 施行前に CET、CEZ を投与しておき、PTCD 後経時的に胆汁中濃度を測定した結果でも比較的高い濃度が証明された。

以上のように、同じ外科領域の感染症にしても起炎菌、感染部位、宿主の状態などによって病態は著しく異なっているのだから、いたづらに化学療法のみ頼ることなく、その炎症の病態から治療法を選択すべきであると考える。

特別発言 2. 内科的立場から

大久保 滉

関西医科大学附属洛西ニュータウン病院

感染症の化学療法については、感染局所に化学療法剤の有効濃度が到達するかどうかが第一に問題となることはいうまでもない。

私は化学療法剤（以下化療剤）の体内動態を知るためには血中濃度だけでは不十分で、臓器別分布を知る必要があることに着目し、1950年に初めてこれについての成績を発表し、以来、京大第二内科、次いで関西医大第一内科の協同研究者とともに、この方面の系統的な研究を続け、抗生剤の種類によって臓器別分布が異なること、特に肝への移行に大きな差があることを認め1969年の日本化学療法学会総会の会長講演として報告した。その後、外科の協力を得てヒトの摘出組織（材料の豊富な胃の組織を用いた）の抗生剤濃度を測定し大量のCBPCを静注した場合には少量のときよりも組織内濃度の絶対値が高いのは当然であるが、その血中濃度に対する比率も著しく高いことを認めた。一方、ラットでCBPCやCETの静注によって血管透過性が高まることを認め、こういう機序によっても組織移行性が良くなる可能性を想定した。炎症によって血管透過性が高まれば、やはり組織移行性が良くなるのが考えられる。

この間に、化療剤の体内分布あるいは組織移行に関する研究は多くの施設で行なわれるようになり、知見が豊富になってきたが、感染局所における化療剤の有効濃度

についての問題点としては次のようなものが挙げられよう。1) 動物差；個体差（年齢，臓器障害その他による）特に後者は今後ますます重視されよう。2) 炎症の強さによる差（このシンポジウムの永武氏の発表はこの点に寄与する）。3) 局所濃度の検討の細密化（臓器内→組織内→細胞内，西村氏の報告参照）。4) 局所濃度の動的把握（坂氏の報告参照）。5) 測定法—谷村氏の胆汁中濃度測定についての成績にみられるような試料保存条件の検討がなお必要である。また測定法そのものについても生物学的・R・HPLCなどの長短を考慮しながら選択すべきである。

宿主側因子について：宿主・病原体・薬物（HPD）の相互関係が近年一層注目されるようになったのは，医学の進歩によって compromised host が増加し，opportunistic infection がよくみられるようになったことからと思われる。

compromised host の形成条件としては，先天性・後天性・医原性の全身的な感染防御能低下によるものと，局所的な条件として喀痰・胆汁・尿などの排泄障害（カテーテル留置がさらにこれを加重する）がある。このうち前者は，西村氏が述べられた特異的・非特異的な感染防御機構の欠陥である。春田氏，二宮氏の髄膜炎・羊水感染についての報告も非特異的な感染防御能に関連する。感染防御機構は極めて複雑であり，なお検討されるべきところが極めて大きい。

白血病は，抗白血病剤の影響も加わり，全身性感染防御能の欠陥を示す代表的疾患であるが，これに合併する感染症について，阪神造血器疾患感染症研究グループが検討した成績では，第Ⅲ世代セフェム系抗生剤の有効率は60%前後である。これは，これら抗生剤の強力さを示すものであるが，裏をかえせば，この種の感染症の難治性を示すともいえよう。

compromised host の局所的な条件として最もよくみられるのは体液排出障害であるが，坂氏が紹介された膀胱感染モデル装置を用いた成績のように，体液排出の良否は液中の菌数と化療剤濃度との双方に影響する。このような感染菌数と局所化療剤濃度との動的把握は今後の重要な研究方向の一つと考えられる。

以上のように化療剤の局所濃度・生体側因子の関与のほかに，永武氏が提示されたL型化，多くの演者が触れられた複数菌感染（ β -lactamase の関与を含む）など，病原体側の対応も今後なお検討すべき問題である。西村氏が言及された化療剤の感染防御能への直接干渉の問題も今後の発展に興味もたれる。

感染症治療，特に感染防御能が極端に低下した場合の感染症の治療に当たっては，しばしば“治療の限界の壁”

に突き当たる。この壁を突き破るためには，抗真菌・抗原虫・抗ウイルス剤，感染防御能増強法，感染病原体の早期診断法などのさらに一層の開発が望まれるが，現在の治療レベルにおいても，敏速・適切な化療，支持療法，さらには基礎疾患を含めての集学的治療などを組み合わせ，種々の障害や陥穽にまどわされることなく，真の“治療の限界”に迫るまでの努力をつくすことがわれわれ感染症治療に携わるものの責務であると信ずる。

新薬シンポジウム(I)

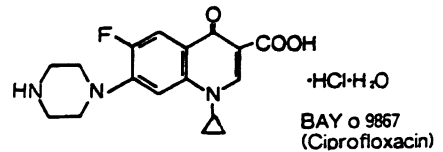
BAY o 9867

司会にあたって

真下啓明

東京厚生年金病院

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で開発された1位に cyclopropyl 基を有するキノロンカルボン酸系の新合成抗菌剤である。化学構造的には，Norfloxacin と類似しており，下記の構造を有する胚口剤である。



本剤は殺菌的に作用し，*S. aureus*，*S. faecalis*，*E. coli*，*Klebsiella*，*Citrobacter*，*Enterobacter*，*Proteus*，*Serratia*，*P. aeruginosa*，*H. influenzae*，*N. gonorrhoeae*，*B. fragilis* など，嫌気性菌を含むグラム陽性菌，グラム陰性菌に対して幅広く優れた抗菌力を有する。特にほとんどの菌種で同系統の Norfloxacin，Ofloxacin，Enoxacin より2～4倍強い抗菌力を示すことが本剤の特徴である。また，*S. aureus*，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa* によるマウス感染治療実験でも優れた成績がみられている。

本剤の安全性については，一般毒性，催奇形性，関節毒性，抗原性および一般薬理作用などが前臨床試験で検討され，特に問題となる所見は認められていない。

本剤を健康成人に経口投与した場合，血中濃度は用量依存的に上昇し，血中半減期はほぼ3～5時間である。各組織への移行は良好で，尿中には24時間で約40～50%回収される。また連続投与でも蓄積性は認められていない。

本剤の前臨床試験，第一相臨床試験ならびに国内外における小規模臨床試験の成績から，各種感染症治療にお