

第 34 回日本化学療法学会西日本支部総会

期日：昭和 61 年 12 月 4～5 日

会場：愛知厚生年金会館

会長：山本俊幸（名古屋市厚生院）

シンポジウム（I）

癌化学療法の問題点とその克服

司会のことば

太田 和雄

愛知県がんセンター

田口 鐵男

大阪大学微生物病研究所

本シンポジウムにおいては癌化学療法の直面するいくつかの問題点をとりあげ、その克服には如何なる戦略が必要かについて、それぞれの立場から論じていただくとするものである。

第 1 に制癌剤開発の立場から、癌化学療法の発展のためには優れた新しい制癌剤の開発が必須である。戦後、癌の化学療法 30 年間に、世界をあげて制癌剤の開発に膨大な努力と経費が使われてきたにもかかわらず、今日我々が実際に使用する有効な制癌剤はおよそ 30 種程度である。既存の制癌剤に比べて、制癌効果がより優れているか、副作用がより少ないか、作用機序が異なるか、等について既存のものに比べて有用性が高いことが証明されないと開発したメリットはない。最近では誘導体の開発研究が盛んであるが、臨床における正確な無作為比較試験の困難性も手伝い、新制癌剤の開発は容易ではない。このような諸条件のもとに新制癌剤開発の問題点とその克服について述べていただく。

第 2 に有効な癌化学療法を施行するためには、抗菌性抗生物質の場合のごとく、薬剤感受性試験の結果に基づいて、感受性のある制癌剤を投与することによって、効果を高めることができる。また新制癌剤開発に際してもこの方法を用いることによって効率よくスクリーニングを行なうことができる。制癌剤感受性試験には古くから多くの方法が研究され、*in vitro* から *in vivo* までの各種の試験において、その効率は次第に向上されてきた。ここにもその試験に要する時間と費用と、どれだけ効率よく臨床的效果を反映するかによって、その有用性が評価されるのである。今日多く存在する感受性試験に対す

る評価、その問題点は何か、将来どのように改良されたらよいかについて論じられるであろう。

第 3 に制癌剤の副作用の立場から癌化学療法は如何なる問題点があるかについて論ぜられる。制癌剤の副作用は癌化学療法の宿命でもある。しかし、それは効果とのバランスにおいて許容されるものである。真に有効な制癌剤においては、かなり強い副作用でもこれに耐える種々の工夫をこらして用いているのである。しかしその限度は何か、それを克服するには如何なる方法が考えられるかについて論ぜられよう。

第 4 に、正確には癌化学療法には属さないかも知れないが、癌の治療として免疫療法が登場してきた。近年、Biological response modifier（生物学的応答修飾剤）の中に直接癌細胞を抑制する薬剤が登場し、癌免疫療法と癌化学療法とは非常に近いものになってきた。古典的な癌免疫療法、近代的な癌免疫療法の癌治療における役割は何処にあるか、そしてその問題点は何か、それらが真に有用な癌治療の一手段となり得るには如何なる戦略をもって癌免疫療法を開発あるいは臨床応用すべきかについて論じられよう。

最後に第 5 として、癌治療はいまや一治療手段のみで解決されるものではなく、癌化学療法を含めて多くの治療手段を集めて行なう集学的治療が本命となっている。では、集学的治療という立場から、癌化学療法の役割は何か、例えば手術と併せて行なう場合、手術の前に、同時に、後に行なう場合に如何なる意味があり、問題点があるか、放射線療法と併せて行なう場合も同様な問題がある。その問題を整理し、さらに有効な集学的治療法を行なうには如何なる戦略をもって、これから研究して行かなければならないか論じられよう。

1. 制癌剤開発の立場から

— 弗化ピリミジン誘導体と 5-FU 分解阻害物質との併用による制癌効果増強 —

藤井 節郎

大塚製薬(株)琵琶湖研究所

(はじめに)

癌の化学療法における弗化 pyrimidine 系制癌剤につ

いては、1957年、HEIDELBERGERらにより初めて5-Fluorouracil (5-FU)が開発され、他の制癌剤に比べ血液毒性など重篤な副作用が比較的少なく、優れた効果が認められることから広く臨床に用いられるようになった。さらに、このような5-FUの特徴を引き出すために多くの5-FU誘導体の研究が行なわれてきた。

1968年、HILLERらにより5-FUの毒性を軽減し、長期適用可能な薬剤としてFutraful (FT-207)が開発され、その後、1-Hexylcarbonyl-5-FU (HCFU)、5'-Deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR)、1-Phthalidyl-5-FU (590-S)、Isobutyl-5-fluoro-6-(E)-furfurilideneaminoxy-1, 2, 3, 4, 5, 6-Hexahydro-2,4-dioxypyrimidine-5-carboxylate (Tac-788)などが開発または開発されようとしている。これら化合物はそれぞれ5-FUのいわゆるmasked formであり、生体内で5-FUに活性化され作用を発現するが、活性化機構は異なり、主として、FT-207¹⁾は肝臓microsomeの薬物代謝酵素により、HCFU²⁾は自然分解などにより、5'-DFUR³⁾はpyrimidine phosphorylaseにより、590-S⁴⁾はhydrolaseなど酵素と自然分解により活性化されるとされている。

我々⁵⁾は既に、5-FUのmasked formとuracil, uridine, thymidineなどのpyrimidine類との併用を行ない、併用により制癌効果が著明に増強されること、このような作用は5-FUの分解を阻害するためであること、さらに分解は阻害するが5-FUのリン酸化は阻害しないことを見出し、弗化pyrimidineとpyrimidineとの配合による新しい制癌剤の研究の中からFT-207とuracilの合剤、UFTを開発した。

また、新たに5-FUの分解抑制効果はpyrimidineのみならず、pyridine誘導体にも認められることを見出し、弗化pyrimidineとの併用により著しい制癌効果の増強を認め、新しい制癌剤の可能性を見出した。

1) 5-FU誘導体とpyrimidine類との併用

既に我々⁷⁾は、ラットを用いFT-207、5-FUなどとuracil, uridine, deoxyuridine, cytosineおよびorotic acidを同時経口投与することにより、FT-207、5-FUの制癌効果の増強がみられること、また、制癌効果および毒性の検討から、5-FUのmasked formではFT-207が、pyrimidineではuracilが最適であることを報告した。FT-207とuracilとの併用による制癌効果はFT-207に対するuracilの比率を上げるに従って増強し、Sarcoma 180担癌マウスに対するED₅₀値はFT-207単独の約130 mg/kgに対し、モル比でuracil 1:1の併用では約50 mg/kg、1:5では約30 mg/kg、1:10では約10 mg/kgであった。また、5-FU濃度についてみると⁸⁾、FT-207単独では低濃度であり、癌、血中、各組織で

はほとんど差がみられなかったが、併用の比率を上げるに従って著しく高値を示すようになり、特に癌内濃度が血中および他の組織(脾を除く)に比較して極めて高い値を示した。しかしながらFT-207の高投与量では、また、uracilの高併用比(例えば1:10など)では癌内5-FU濃度が高まるとともに血中および各組織内5-FU濃度も高まり、FT-207の臨床投与量からすると低投与量5~7.5 mg/kgが妥当な量と考えられ、このような投与量では血中と癌内の5-FU濃度の差はFT-207とuracilがモル比で1:4の配合比の時が最適であった。

このようなFT-207のuracilによる効果の増強は、FT-207から活性化された5-FUの分解をuracilが抑制することによる。しかしながら、5-FUの制癌効果を発揮するためにはリン酸化を阻害してはならず、肝スライスによる実験⁹⁾を行なったところ、5-FU 2.5 μMにて分解に対してはuracil 25 μMより阻害がみられ始め、2,500 μMでは約70%阻害したのに対し、リン酸化に対しては2,500 μMにても全く阻害はみられなかった。さらに、分解(dihydrouracil dehydrogenase)とリン酸化(uracil ribosyltransferase, phosphoribosyltransferase)に関与する酵素を部分精製し、そのK_m, V_{max}を求めたところ⁹⁾、uracilは5-FUの分解を阻害するが、リン酸化にはあまり影響を与えないことが裏付けられた。

基礎実験および臨床試験より、癌に選択性をもたせ副作用と効果のバランスをとるためには5-FUの理想的な濃度は、血中では0.025 μg/ml以下、癌内では0.08~0.1 μg/g以上であるとの指摘がなされた。我々⁶⁾はこのような指摘に基づきAH-130担癌ラットを用い、FT-207とuracilのモル比で1:4の配合剤(UFT)にて、FT-207として5 mg/kg経口投与による血中、癌内および各組織内5-FU濃度を測定した。その結果、5-FUの最大値は血中で0.013 μg/ml、癌内では0.093 μg/gを示し、癌以外の他の組織内でも癌の1/2~1/3の濃度であり上記の理想的な濃度が得られた。これらの基礎的結果は臨床的^{10,11,12)}にも認められている。

このようにして開発されたUFTは、従来5-FU誘導体が無効とされた扁平上皮癌にも効果を示し、頭頸部癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌にも効能が拡大され、弗化pyrimidine、特にFT-207とuracilとの併用意義が認められている。

2) Fluorodeoxyuridine誘導体とpyridineおよびpyridine類との併用

5-FUの制癌機序としてr-RNAの代謝障害、Fluorodeoxyuridine monophosphate(FdUMP)によるTMP合成酵素阻害および直接DNAの代謝障害が考えられ

ている。非常に高濃度の 5-FU では r-RNA の代謝障害が起こり副作用も強くなるが、低濃度では FdUMP による TMP 合成酵素阻害が起こるものと考えられ副作用も少ない。このことは、5-FU またはその誘導体を使用する時、5-FU を低濃度で持続させ、FdUMP による TMP 合成酵素阻害に基づく DNA 合成阻害を行なわしめることが重要であることを示している。FT-207 および UFT 投与後のマウス Sarcoma 180 癌細胞中の FdUMP の濃度を TMP 合成酵素に対する阻害を指標に測定したところ¹⁴⁾、その 50% 阻害は FT-207 では約 120 mg/kg、UFT では約 30 mg/kg であり、それぞれの制癌効果の ED₅₀ 値とほぼ同じ値を示した。このことは FT-207 および UFT の制癌作用が、主として FdUMP による TMP 合成酵素阻害によるものであることを示していると考えられる。

Fluorodeoxyuridine (FdUrd) は thymidinekinase により直接 FdUMP になることから、5-FU に比べ強い制癌効果を示すことが考えられ、アメリカでは既に制癌剤として用いられている。しかしながら副作用が強く、現在動注用としてしか使用されていない。このように FdUrd は副作用が強いこと他に、血中にも存在する thymidine によりその制癌効果が抑制されること、また、癌細胞の種類により必ずしも 5-FU よりも強い効果を示すこともいえず、FdUrd およびその誘導体についての研究^{14,15)}が種々行なわれているが、いずれも副作用が強く現在まで成功していない。

FdUrd は、thymidinekinase により FdUMP になると同時に phosphorilase により 5-FU になる。このことから FdUrd と 5-FU 分解阻害物質との併用による制癌効果の増強が考えられる。我々は、Sarcoma 180 担癌マウスを用い、FdUrd およびその誘導体と uracil などの pyrimidine とを併用し、FdUrd 誘導体についても 5-FU 誘導体と同様に pyrimidine との併用による制癌効果の増強を見出した。しかしながら、FdUrd 誘導体については 5-FU 誘導体に比べ効果の増強は弱く、さらに強力な 5-FU 分解阻害物質の検討を行ない、pyrimidine よりもさらに強い阻害活性を有する pyridine 化合物を見出した。

これら pyridine 化合物の中で 3-CN-2,6-dihydroxypyridine および 3-CN-2,6-dihydroxypyridine の 5-FU の分解に対する IC₅₀ はそれぞれ 6×10^{-8} M、 2×10^{-8} M であり、uracil の 2×10^{-5} M に比べ 300 倍および 1,000 倍の強い阻害活性を示した。また、これら化合物は 5-FU 分解酵素である dihydrouracil dehydrogenase により分解されず、5-FU のリン酸化酵素である uracil ribosyltransferase などほとんど影響を与えな

かった。

FdUrd およびその誘導体とこれら pyridine 化合物との併用による制癌効果の増強についても、Sarcoma 180 担癌マウスに対し著しい効果の増強が認められている。

(おわりに)

5-FU など、弗化 pyrimidine の効果増強のため多くの研究が行なわれ、生体内での 5-FU の分解を阻害する研究の中から UFT が開発された。UFT は、従来の他の弗化 pyrimidine 系制癌剤に比べ、効果の増強とともに扁平上皮癌などへの制癌スペクトラムの拡大が認められている。

これらのことから、単独で 5-FU およびその誘導体に比べ、より強い制癌効果をもつ弗化 pyrimidine の開発、さらに uracil より強力で低毒性の 5-FU 分解阻害物質を開発することにより、制癌への新しい可能性が考えられる。

我々の目指す制癌という目標までまだ途半ばであるが、これら一つ一つの研究の積重ねにより近い将来、人類の夢である薬剤による癌の克服が可能になるものと確信している。

参考文献

- 1) TOIDE, H.; H. AKIYOSHI, Y. MINATO, H. OKUDA & S. FUJII: Gann 68: 553~560, 1977
- 2) 藤田 浩, 小川カツイ: 臨床薬理 12: 233~243, 1981
- 3) ISHITSUKA, H.; M. MIWA, K. TAKEMOTO, et al.: Gann 71: 112~123, 1980
- 4) 藤田 浩, 高尾亜由子, 岡本公彰, 木村啓代二: 癌と化学療法 13: 2199~2207, 1986
- 5) MUKHERJEE, K. L. & C. HEIDELBERGER: J. Biol. Chem. 235: 433~437, 1960
- 6) FUJII, S.; K. IKENAKA, M. FUKUSHIMA & T. SHIRASAKA: Gann 69: 763~772, 1978
- 7) 藤井節郎, 北野静雄, 池田一裕, 白坂哲彦: 癌と化学療法 6: 377~384, 1979
- 8) FUJII, S.; S. KITANO, K. IKENAKA & T. SHIRASAKA: Gann 70: 209~214, 1979
- 9) IKENAKA, K.; T. SHIRASAKA, S. KITANO & S. FUJII: Gann 70: 353~359, 1979
- 10) 田口鐵男, 中野陽典, 藤井節郎, 白坂哲彦: 癌と化学療法 5: 1167~1172, 1978
- 11) KIMURA, K.; S. SUGA, T. SHIMAJI, M. KITAMURA, K. KUBO, Y. SUZUOKI & K. ISOBE: Gostroenterologia Japonica 15: 324~329, 1980
- 12) 福井好彦, 今林伸康, 西 正晴, 間島是武, 山村学, 日置敏士郎, 山本政勝: 癌と化学療法 7: 2124~2129, 1980
- 13) 白坂哲彦, 藤井節郎: 癌と化学療法 11: 760~768, 1984
- 14) 藤井節郎, 池田一裕, 前原喜彦, 白坂哲彦: 癌と化学療法 8: 1548~1553, 1981

- 15) 斎藤達雄, 田口鐵男: 癌と化学療法 11: 143~156, 1984

2. 薬剤感受性の立場から

田口鐵男・藤田昌英・楠山剛紹

大阪大学微生物病研究所附属病院外科

癌化学療法の理念から、薬剤の投与にあたり感受性のあるものを選択しなければならないことは当然である。制癌剤感受性試験は、1950年代から種々のものが検討されてきた。感受性試験法は、その作用機序から5つのカテゴリーに分けることができる。すなわち、1) 細胞培養または器官培養により細胞障害を形態学的に見る方法、2) 細胞代謝阻止を測定する方法、3) 放射性前駆物質摂取の阻止を測定する方法、4) 腫瘍細胞からのクローン産生細胞を算定する方法、5) *in vivo* の方法 (nude mouse を用いる方法、Subrenal capsule assay) であり、それぞれ特色と欠点がある。

1) の単層培養、器官培養法を利用して腫瘍を培養し、薬剤の影響をみるのは、第一に培養そのものの成功率が高くなく、成績定量化の困難性がある。また、悪性細胞と非悪性細胞、ことに fibroblast がともに培養されることが問題である。

2) の細胞代謝阻止を測定する方法は、CAP 法、INK 法、SDI 法、APD 法、MNG 法、ATP 法など多数の工夫がなされているが、薬剤の種類によっては検討困難なことがあり、特に増殖能力を有しない細胞をもつての判定には問題がある。抗癌性がない多くの薬剤でも陽性に出てくるので、特異性に乏しく普遍的な方法とはいえない欠点がある。

したがって、本講演では、3) 放射性前駆物質摂取の阻止を測定する方法、4) Human tumor clonogenic assay (HTCA)、5-①) nude mouse 皮下移植法、5-②) Subrenal capsule assay 法について、各研究者のデータを織りまぜて概説する。

〔放射性前駆物質摂取の阻止を測定する方法〕

この方法は、わが国では東ら、市橋らによって研究されてきた方法であり、制癌剤に対する癌細胞の細胞障害の有無、あるいは程度を、放射性前駆物質の摂取率を測定することにより薬剤の細胞に対する感受性の指標とする方法である。³H-thymidine, ³H-uridine, ¹⁴C-formate などが用いられている。市橋らのデータでは、感受性テストおよび臨床とも感受性なし (true negative) は 90% を超えるのだが、テスト・臨床双方ともに感受性あり (true positive) は 47% と低い。これは、1) non-malignant cell の混入、2) *in vitro* の増殖率の低

さ、3) *in vitro* の薬剤濃度、その接触時間、4) re-growth や reproductive death をひき起こす細胞などの問題点に起因するものと考えられ、true positive rate が 50% 前後というのは、臨床家にとっては不満足な数字である。

〔Human tumor clonogenic assay (HTCA)〕

stem cell の概念は MCCULLOCH & TILL により 1961 年に示され、1977 年に SALMON らによりアガール内でクローニングするシステムが開発され、各国の研究者によって追試された。本 assay は、腫瘍細胞を 2 層軟寒天培地で短期間培養し、腫瘍細胞の生死をコロニーの形成により判定する方法であり、腫瘍細胞を培養前に一定時間各濃度の制癌剤と接触させ、その後のコロニー形成阻止率より、制癌剤の抗腫瘍効果を定量的に表わす方法である。各研究者によって工夫改良がもたれ、わが国においても谷川ら、星ら、平木ら、久保田ら、その他多くの研究者および我々の教室でも検討されてきた。しかしながら、初代培養細胞を用いた感受性テストの成功率は必ずしも高くなく、臨床効果との相関においても true negative rate は非常に高いのであるが、true positive rate は低い結果に終わっている。これは、1) colony を形成するのは malignant cell のみならず、non-malignant cell でもみられる、2) 薬剤濃度、接触時間の問題などに起因すると思われる、本法の適用に関しては、ある程度の結論がでたと考えられる。本法は今後、むしろ新しい薬剤に対する preclinical screening や *in vitro* phase II study としての応用が期待される。

〔ヌードマウスを用いた制癌剤感受性試験〕

ヌードマウスにヒト癌を移植する試みは、RYGAARD と POVLSEN が最初に成功して以来、多数の報告がなされている。わが国においても、野宗ら、藤田ら、その他多くの研究者によって検討されてきた。この assay 系は、腫瘍増殖の場での薬剤の影響をみているという特徴を有している。藤田らは、各種のヒト癌移植を多数試み、その生物学的特徴を明らかにする研究をすすめ、継代に成功した株において腫瘍提供患者の感受性試験と臨床との相関を調べた結果、感受性試験において高い inhibition rate を得たものは、臨床においても PR、MR の成績が得られ、臨床相関との一致をみている。しかしながら、ヌードマウスを用いるシステムは、ヒト癌のヌードマウスへの生着率は 40~50% であること、tumor の増殖に長期間を要すること、特別の施設を要することなどの理由により、各患者一人一人について、この assay を実用化することは難しい状況にある。むしろ、継代を重ねても、原腫瘍のもっていた形態学的、機能的性格を保持している特徴を生かし、新しい薬剤の臓器指向性を目指す

preclinical screening test として広く応用するのがよいと思われ、我々の教室でも検討を重ねている。

〔Subrenal capsule assay 法 (SRC)〕

1979年、BOGDEN らによって始められた Subrenal capsule assay 法は、優れた感受性試験として脚光を浴びている。その特徴としては、1) 少量の癌組織小片にて assay 可能であり、短時間に効果判定可能な *in vivo* 感受性試験である、2) 既存の感受性試験に比べ評価可能率が高い、3) immunocompetent なマウスが利用できる、などが挙げられる。方法としては、1mm 角移植片をマウス腎被膜下に移植し、移植翌日より5日間薬剤投与し、移植後6日目に肉眼的測定にて効果判定を行なうものである。1983年、BOGDEN らは、1,000例の SRC assay を施行し、その評価可能率は86%と高く、臨床との相関を対比できた62例に関しても true positive rate 82%, true negative rate 94% と非常に良いデータを発表した。BOGDEN と VON HOFF との間で、SRC assay 法と HTCA 法と同一材料にて検討した結果、評価可能率は SRC 89%, HTCA 42% であり、HTCA 法では assay、臨床ともに感受性なしの true negative rate は高いものの、true positive rate は低く、SRC 法は true positive rate および true negative rate とともに高く、臨床相関との高い一致性のデータを報告している。我々の教室でも追試検討した結果、評価可能率は78%と高いものの臨床効果との一致は BOGDEN の値ほど高くなく、移植腫瘍片に対する宿主反応が大きく影響していることが判明した。ヌードマウス移植ヒト癌株を用いての基礎実験にても、immunocompetent なマウス腎被膜下は、移植腫瘍片が増殖する場というには程遠く、被膜を介する拡散作用により腫瘍組織片が何とか生かされ、それが変性退縮をしていく過程をみているにすぎないという結果を得た。そこで、何とか移植腫瘍増殖の場で感受性試験を行なえないかという見地より、免疫抑制剤 Cyclosporin, Bredinine の使用およびヌードマウスの使用など検討中である。その他にも数多くの問題点を有しており、充分な基礎的検討が必要である。

以上述べたように、制癌剤感受性試験は多くの研究者によって数多くの方法が開発され施行されてきたが、未だに実用的な方法が開発されていないのが現況である。どの方法をとっても、初代培養において腫瘍を順調に増殖させることの困難性のために、実用化ができない状態にある。また、腫瘍組織の heterogeneity という問題が、絶えず感受性試験の成績と臨床における化学療法の効果との相関について疑問を投げかけている。したがって、制癌剤感受性テストは experimentally investigational stage にあるといわざるをえない。

3. 制癌剤副作用の立場から

太田 和雄

愛知県がんセンター

癌化学療法の問題点とその克服として制癌剤の副作用の立場から述べる。

制癌剤の副作用というのは、その主作用である抗癌作用に対し、正常細胞に対する有害作用を指すものであるが、正常細胞と癌細胞とで基本的な生物学的差異がない以上、これは癌化学療法にとって避けることのできない宿命的なものである。制癌剤と名がついている以上、癌細胞に対してできるだけ選択毒性の高い抗癌効果をもつ物質を選別して作られた薬剤であるから、正常細胞に障害を与える用量と、抗癌作用を発揮する用量との間には幅があり、その幅の大きな、すなわち化学療法係数の大きいものが副作用の少ない優れた制癌剤といえる。また、ひとりに副作用といってもその程度はまちまちで、最近では副作用の記載を科学的に比較可能な程度に分けて表現するようになってきた。それによって制癌剤、あるいは癌化学療法のレジメンの副作用の程度が科学的根拠をもって比較可能になってきた。

制癌剤の副作用は薬剤の臓器、細胞親和性の違いによって異なる。各種の副作用を起こす主な制癌剤と、その副作用を軽減する目的で改良された誘導体について整理してみると、制癌剤の副作用で消化器系のものが非常に多いが、口内炎は口腔粘膜細胞の増殖抑制によるもので、メソトレキセート (MTX)、アドリアマイシン (ADM) が最も強く、これに対しては前者にはロイコボリンによる中和療法、後者に対しては投与法の改良によって解決される。また悪心嘔吐は制癌剤に多くみられる副作用であり、特に問題になるのはシスプラチン (CD-DP) による強い嘔吐である。一方、下痢は大腸粘膜細胞の再生障害によるもので、5-FU 誘導体に特徴的である。特に5-FU の誘導体の中で腸粘膜で活性化が起こると下痢が起こりやすい。肝障害は6-MP、Lアスバラギナーゼに認められる薬物障害である。造血器系の副作用は骨髓造血幼若細胞の増殖抑制によるもので、癌細胞の増殖を抑制する制癌剤で、骨髓抑制のないものは非常に少ない。その副作用が比較的少ないことを特徴とするものに CDDP とブレオマイシン (BLM) がある。これらの制癌剤は骨髓毒性が少ないことから併用療法として用いるには非常にメリットがある。しかし、後述する CDDP の腎毒性を軽減する目的で開発された誘導体カルボプラチンでは骨髓毒性が出てきた。また BLM の肺毒性を軽減する第3世代の誘導体リプロマイシンでも骨

髄毒性が出てきた。このような誘導体によって副作用の種類が変わってくることは非常に興味深いことである。心毒性としては心筋障害によるうっ血心不全を来す ADM が有名で、これを軽減する目的で誘導体アクリルピシン、エビルピシン、THP-ADM が作られ、これらでは心毒性は少なくなってきたが、抗癌作用もまた落ちてきているように思われる。肺毒性は BLM によって起こる。これは急激にくる急性びまん性間質性肺炎の形のもの、徐々にくる肺線維症の形による呼吸不全のものがある。前臨床試験で肺毒性の少ない誘導体ベプロマイシンが作られたが、臨床的には BLM より抗癌作用はむしろ増強され、その分、用量を少なくしないと肺毒性が出現する危険性がある。そして泌尿器毒性として、尿細管障害を来して腎毒性を起こす CDDP については、大量の補液、また5日間の分割投与、あるいは持続静注など投与方法の研究により、この副作用の強い、重金属の薬剤が長年かかって臨床応用可能になった。現在、腎毒性の少ない CDDP 誘導体の開発が盛んであり、臨床的に最も進んでいるのがカルボプラチンである。確かに腎毒性は軽減され、普通の点滴静注が可能となり、外来通院患者でも投与できるというメリットがでてきた。しかし、別の副作用として血小板減少が dose limiting factor になってきた。また1回 600 mg くらい使わねばならないところから白金の cost から考えても非常に高価な薬となり、また臨床的な抗癌スペクトラムの変化についてもある癌にはメリットもあり、またデメリットもあり、CDDP 誘導体開発もいろいろ難しい点がある。エンドキサン (EX) やイフォスファミド (IFS) 膀胱障害については、SH 化合物の膀胱内投与で防止されるが、これを防止する興味深い薬剤がある。MESNA, 2-mercaptoethane sulfonate を EX や IFS 投与時、4時間、8時間後に静注することによって、血中では抗癌作用を損なわず、尿中に排泄された活性代謝物やアクロレインと速やかに結合してこれを不活化し、膀胱刺激症状を防止する。神経系の副作用としては、末梢神経障害として代表的なものはビンクリスチン (VCR) である。ビンカアルカロイド誘導体にはビンブラスチン (VLB)、VCR、そしてビンデシン (VDS) があるが、VLB は末梢神経障害は少ないが、骨髄抑制が強く、また VCR は骨髄抑制は少ないが、末梢神経障害が強く、VDS は骨髄障害、神経障害ともに VLB、VCR の中間的である。しかし、この三者は抗癌スペクトラムがそれぞれ異なり、それぞれ適応疾患が異なり、誘導体開発の一つの良い方向を示すものである。中枢神経障害は blood brain barrier のため出現し難いものであるが、脂溶性を高めた 5-FU 誘導体ではこれが現われ、例えばカルモフルによる頻尿、

熱感やテガフルによるめまいなどがこれによるものである。熱感、頻尿に対しては対症的治療法があるが、めまいは時に重篤なものに進行することがあるので、直ちに中止しなければならない。また、神経系の副作用に聴力障害があり、CDDP によって起こる。最後に脱毛は毛根の細胞の再生障害によるものであり、ADM、VCR、EX に頻発する。その最も強い ADM については、THP-ADM など誘導体によって脱毛は軽減されるが、抗癌作用が保たれていれば臨床上メリットは大きいといえる。

造血器障害の対策について述べる。造血器障害は制癌剤による骨髄細胞の増殖抑制によるものであるが、癌細胞と正常骨髄細胞の薬剤感受性の差を利用するフトラフルなどの小量長期投与では、骨髄障害が起こらない。ADM やニトロソ尿素などの場合効果を発揮する投与量では骨髄障害を避けることはできない。したがって癌細胞と正常骨髄細胞の細胞回転の差を利用するところの大量間歇投与を行なうことにより、制癌剤休止期間中に正常骨髄は早く回復し、骨髄障害の程度は軽くすむ。免疫療法剤の中で、溶連菌製剤ピシバニールは白血球増多作用があり、制癌剤と併用する目的として、免疫賦活作用のほかに骨髄刺激作用をとりあげ、白血球減少が防止されることが報告されている。また、最近、非特異的免疫療法として mulamyl dipeptide 誘導体が研究されているが、その一つで、わが国で開発された DJ-7041 の作用に白血球増多作用が認められ、これを制癌剤の白血球減少防止に役立てようとする研究が現在行なわれている。我々は悪性リンパ腫患者における一定の化学療法時に cross over して本薬剤を併用し、本剤の効果を検討し、1日 200 mg 6回投与2例と 400 mg 3回投与9例について、一定の基準により効果を判定すると、効果判定不能2例を除き、9例中6例有効 67% に白血球減少防止ないし回復促進効果が認められた。本剤は macrophage を刺激し CSF を産生し、白血球数増多を来すものと考えられ、制癌剤による骨髄抑制よりの回復を促進させ、次の化学療法を遅延することなく投与可能にすることができる作用があるように思われる。

また、白血球数増多に関し、colony stimulating factor (CSF) を直接投与する方法が研究されている。CSF ではヒトの尿から抽出した P-100 については、既に急性白血病の骨髄移植時の正常白血球の立ち上がり、明らかに早いことが認められている。また、CSF を精製純化し、遺伝子組換えによって作られた G-CSF についての臨床的研究が始められ、その成果が期待される。

4. 免疫療法の立場から

野本 亀久雄

九州大学生体防御医学研究所免疫学部門

1) 免疫療法の含む意味

狭義の免疫は、リンパ球による非自己抗原決定基の識別を基盤とする現象に限定される。したがって、免疫の癌への応用をこの狭義の免疫に限定して考えると、癌特異抗原を対象とする方法にのみ限定されることになる。しかし、癌への応用においては、免疫は広義の意味に用いられ、生体防御機構を意味している。

癌における生体防御の利用を、治療にのみ限定して考えてみよう。生体防御の活用は、癌細胞あるいは癌病巣への攻撃へと向けられるものと、癌患者の生体防御の維持すなわち延命へと向けられるものに大別されよう。前者は癌細胞へのアプローチ、後者は癌患者へのアプローチともいうことができる。

癌細胞の排除へと向けられるアプローチでは、攻撃に働く防御因子としては、1) 非特異的体液性因子(インターフェロン, TNF), 2) 非特異的細胞性因子(NK細胞, LAK細胞, マクロファージ), 3) 体液性免疫, 4) 細胞性免疫があげられる。比較的大きい原発巣であれ、小さいサイズの転移巣であれ、これらの防御因子が腫瘍細胞あるいは癌病巣に選択的に集合することが、この方向でのアプローチの前提条件となる。癌特異抗原やそれ以外の膜構造の変化が、異物として識別されることが出発点となるので、ヒトであれ、実験動物であれ、自然発生腫瘍におけるこの異物性の弱さが、この方向のアプローチの展開をさまたげている。

癌患者へのアプローチは、癌の存在自身のみならず、栄養不全、抗癌療法の副作用などのために引き起こされる生体防御の低下を回復させることを目的とする。生体防御機構の回復が癌細胞への攻撃力の回復に直結することもあるが、微生物や自己老廃産物の処理を活性化して、患者の延命をめざすことに基盤がおかれる。

2) 癌免疫療法の歴史的展開

1950年代にマウス実験腫瘍について、正常細胞のものない抗原の存在が示され、1960年代には細胞性免疫の低下している新生時胸腺摘出マウスを用いて、一部の腫瘍特異抗原は細胞性免疫への刺激として働き、腫瘍発生の過程が細胞性免疫によってコントロールされていることが示された。この腫瘍特異抗原の存在は当然、抗体産生、標識抗体による癌の診断と治療の試みへと研究を展開させた。同種あるいは異種の動物を免疫して作製した抗腫瘍抗体(ポリクローナル抗体)を用いて、一部の

実験腫瘍では治療に成功したが、ヒトへの展開でつまづき、この時点での試みは挫折した。

1960年代後半から、いわゆる非特異的免疫療法が始められ、生体防御の回復と維持あるいは制癌化学療法剤の副作用軽減という面からの効果も含めてうけとめられ、ヒトへの応用へと展開した。

1980年代に入ると、いわゆる非特異的免疫療法の有効性が認識されるとともに、その有効性の限界も認識されるようになり、再びより強力な有効が期待される治療法が本格的に模索されるようになった。この背景には、生体内で微量に産生される活性物質群が、バイオテクノロジーの活用によって大量に生産されるようになったことがあげられる。

3) 癌患者へのアプローチの有効性の程度と限界

ヒトであれ実験動物であれ、担癌個体では血清中に細胞機能を抑制する高分子、低分子の物質(免疫抑制物質群)が出現する。また、Tリンパ球、マクロファージにも、とくに免疫系へ抑制的に働く機能亜集団が現われる。さらに栄養不全、制癌化学療法や放射線療法の副作用が重なり、感染防御機能の低下という表現型で生体防御不全が現われることが多い。このようなマイナス面は、制癌療法の効果も打ち消すことになる。

このような担癌個体の生体防御不全は、1) 非特異的免疫療法剤による生体防御の回復または活性化、2) 栄養不全の改善、3) 制癌療法の軽減などによって回復させることができる。とくに栄養不全に対し、高栄養の補液が行なわれるようになり、身体のベースの能力を高めるため、栄養改善自身の効果のみならず、非特異的免疫療法剤の効果も現われやすくなってきた。

非特異的免疫療法剤には作用機序の異なる多くのものがあげられるが、その作用機序の両極端は、1) 血清中に出現する生体防御系への抑制因子に対して拮抗的に働くもの(例:PSK)、2) 好中球、マクロファージ、T細胞へと展開する生体防御の流れに刺激的に働くもの(例:OK-432)にあろう。いずれの作用をもつものでも、併用する制癌療法を適切に選ぶこと、栄養不全の改善に心がけることで、癌患者の延命という点では有用性を示している。しかし、治療を受けた母集団中の5年生存率の上昇という形での効果であり、一人一人の癌患者にはっきりと有効性が認められる形にはならない。

4) 癌患者へのアプローチの打開策

この方向のアプローチでは、一つの目標点は、「癌との共存」、「癌の慢性疾患化」にあろう。脳内への転移巣でも、手術による摘除の対象となる現時点では、この目標もナンセンスなものではなくなりつつある。従来の非特異的免疫療法剤の系列でより優れたものが開発される

ことや、栄養管理の改善もその力になることはいうまでもない。しかし、抜本的な新しい方向性も模索されるべきであろう。

そのような新しい試みの一つが白血病における徹底的な制癌化学療法と骨髄移植の組み合わせである。HLA抗原の一致した健全なドナーからの骨髄移植が行なわれれば、癌患者の白血病細胞を思いきって徹底的にたたき除くことが可能となる。しかし、HLA抗原のみならず minor な組織適合抗原も一致しているドナーをさがすことは容易ではなく、他の解決法が要求される。一つの方法は、癌患者自身の骨髄細胞を治療の前に取り出して凍結保存しておき、制癌化学療法によって白血病細胞、骨髄細胞を徹底的にたたき、保存している自家骨髄細胞を返すというやり方である。この混在している白血病細胞の除去のためには、抗腫瘍単クローン抗体（マウス起源）などが採用され、成果をあげ始めている。

5) 癌細胞の排除へのアプローチ

腫瘍特異抗原が癌細胞膜表面に固定した形で存在しているタイプのマウス実験腫瘍では、この抗原を用いて抗原特異的免疫を誘導し、癌細胞への攻撃を行なわせることも可能である。しかし、ヒトの悪性腫瘍の多くものでは、膜に固定した形で、強力な腫瘍特異抗原が検出されることはなく、この方向の試みは成功していない。また、抗腫瘍単クローン抗体を放射性同位元素や制癌化学療法剤で標識して用いるいわゆるミサイル療法も、抗原性の不安定さを背景にして、実際の応用には進んでいない。

この方向での最近の展開は、LAK療法にある。癌患者自身のリンパ球を試験管内に取り出し、免疫抑制のかからない条件下で IL-2 と培養し、増殖し、あるいは活性化されたリンパ球を本人にもどす方式である。この方式の問題は、試験管内で誘導された LAK 細胞には抗原特異的識別が期待され難い点にある。しかし、LAK 細胞の使用が癌患者の生体防御の全体的な回復、活性化に強力に働くことは、この療法の普遍化を期待させるものである。

6) 癌細胞へのアプローチの打開策

免疫系の最終的なエフェクターである抗体分子や感作リンパ球は、必須の構造として非自己抗原決定基に選択的に結合する部位をもっている。抗体分子の変部や T 細胞レセプターの変部は厳密に結合すべき相手を識別するので、機能を発揮すべき場は自動的に選択されている。しかし、免疫系以外の防御因子は、体液性であれ、細胞性であれ、異物識別について免疫系のような厳密さを備えていない。また、免疫系の細胞集団やその他の細胞性防御因子の産生に働く活性物質群（いわゆるインタ

ロイキンを中心とする）も、機能発揮のための識別能力はそれ程強いものではない。それにもかかわらず、防御因子群の産生や分化に働く活性物質はしかるべき場でのみ機能を発揮し、防御因子も無選択的にどこでも機能を発揮するのではない。抗体分子や感作リンパ球以外の因子が選択的に機能を発揮する仕組みを「場選択性」としてとらえ、その機序を明らかにするとともに、生体防御の癌への応用をより効率よくさせる必要がある。

場選択性の考え方を利用して、生体防御の癌への働きをより効率よくさせる例の一つとして、IL-2 の生体内投与の工夫をあげてみよう。IL-2 は異物の持ち込んだ非自己抗原を保持している抗原提示細胞膜上という微小環境においてヘルパー T 細胞から、感作リンパ球の前駆 T 細胞へと受け渡される。IL-2 自身には抗原特異的識別能力はないにもかかわらず、特定の非自己抗原に対するクローンの感作リンパ球のみを増殖させ、分化させる背景である。この抗原提示細胞膜上という微小環境の他に、IL-2 は抗原刺激を受けて IL-2 レセプター陽性となった T リンパ球にのみ結合する、その場から拡散する IL-2 は速やかに代謝されて機能を失うという仕組みによって、場選択性を保っている。この仕組みを利用すれば、IL-2 も生体内投与によって十分な効果をひき出すことができる。マウスの実験腫瘍では、腹腔内へ炎症をおこさせ、IL-2 レセプター陽性となった T リンパ球を集合させた後、腹腔内へ IL-2 を投与すると、遠隔部の皮下腫瘍を消滅させることができる。ヒトでは、癌性胸水中へ IL-2 を投与すると、胸水内の癌細胞が消失するのみならず、末梢血中に活性化したリンパ球集団が出現する。

（おわりに）

新しい治療法や薬剤の開発はもちろんのことであるが、既存のものもさらに有効に働くよう工夫を重ねること、一步一步進める以外、癌へのたたかいはないようである。

5. 集学的治療の立場から

服部 孝雄
広島大学原医研外科

（はじめに）

癌化学療法の問題点を集学的治療の立場から考える場合、まず免疫療法をどのように位置づけるかが問題となろう。timing あるいは、後か先かという順序など、いろいろと問題はあるにせよ、免疫療法は多くの場合制癌化学療法と併用して、免疫化学療法と考えても、大きな誤りはないように思われるので、一応、免疫療法は化学療

法と一緒に考えることにして、これに、さらに重ねて行なう治療法としては、手術、放射線療法、内分泌療法、温熱療法などが考えられる。これらの一つまたは二つ以上を、免疫化学療法と上手に組み合わせて使っていく上での問題点を考えることになる。

これらの多くの組み合わせを、いろいろの臓器病別に分けて論ずることは、時間の制約からも不可能であるので、ここでは我々の最も多くの経験のある、胃癌と食道癌に限って述べたい。

[I] 胃癌の集学的治療と問題点

ここでは主に根治手術のできた症例に対して、再発予防を目的とする補助療法について述べたい。いわゆる surgical adjuvant (immuno) chemotherapy である。わが国における胃癌に対する surgical adjuvant chemotherapy をふり返ってみると、大きく三つの時期に分けて考えることができる。

第I期においては、わが国ではまだ prospective randomized controlled trial になじんでいなかったの、少なくとも前半では必ずしもすべての成績が信頼すべきデータとはいえなかった面もあったが、年とともにこの trial の主旨が理解されるようになり、漸次形をととのえた trial がなされ、信頼すべきデータが示されるようになってきた。第I期の一つの結論として、胃癌の手術にマイトマイシンC (MMC) を併用することは意味があり、その投与方法としては4 mg あて8~10回間欠的に投与し、総量を30~40 mg あたりまでもっていく方法と、必要な20~30 mg を術直後の1~2日間に投与してしまう方法の、二つの方法が広くわが国に定着するようになった。

第II期は1975年から1980年までの5年間で、この時期はMMCによる術後の短い期間の induction therapy に、さらに長期間の維持療法を重ねることの是非が論議された。この場合の維持療法としては、長期にわたるので外来的投与となり、それに適した方法として経口投与による制癌剤が選ばれたわけである。すなわち、胃癌の根治手術にMMC (またはMMCを含む多剤併用) を重ねる群を対照群として、これに、さらに長期間の経口制癌剤テガフル (TG) の投与を併用する群を実験群とする、多くの臨床比較試験が行なわれた。

第III期は1980年以降現在に至る時期で、この時期には第II期に得られた成績に加えて、さらに、いま一つ免疫賦活剤を組み込むことのは非が論議されており、現在多くの臨床比較試験が進行中である。

これらの多くの study の成績から、一つのはっきりした傾向を指摘することができる。すなわち、stage I あるいは stage II という、比較的早い時期のものに対し

ては、adjuvant chemotherapy の効果はなかなかきれいに示しがたい。MMC の術直後の投与は、早期胃癌あるいは pm 胃癌に対しては、むしろ逆効果となつて、成績を悪くする。しかし、stage III あるいは stage IV のような進行期の胃癌に対しては、adjuvant chemotherapy の効果は歴然としている。たとえば、1963~1966年頃の trial の成績と、1973~1977年頃の trial の成績をみると、stage III の5年生存率は前者で30%をすこし上回る程度であったが、後者では60%近くまで向上していることが示されている。もちろんこの間に、胃癌研究会の規約にも若干の手直しがあり、また麻酔、術前後の管理、あるいは外科栄養など多くの面でこの進歩が関与しているが、adjuvant chemotherapy に限って言えば、前者はMMCの時代であり、後者は(MMC+TG)、または(MMC+TG+免疫賦活剤)の時代である。これら制癌剤あるいは免疫賦活剤が、この成績の向上に貢献している度合も、決して小さなものとは思えない。

以上の多くの trial から胃癌の adjuvant chemotherapy の問題点を列挙すると次のようになる。

1) 早期胃癌に対する adjuvant chemotherapy は現在殆ど行なわれていない。それでも数パーセントの患者に再発がみられる。これらの患者は運の悪い患者とあきらめてしまつてよいのか。

2) pm 癌、あるいは ss 癌などのような So の胃癌でも、根治手術のみでは20%近くの再発が出る。現在これらを一ぱひとからげにして、adjuvant chemotherapy を行なっているの、良い成績が出ない。将来再発をするであろう、いわゆる悪性度の悪い者だけを選び出して、強力な adjuvant chemotherapy を考えるというような、キメの細かいプロトコルを用意する必要がある。しかし、いかにして悪性度の高い症例を選び出すか。何かよいパラメーターを見付けることが急務である。

3) 予想される再発型式、すなわち腹膜播種型か、肝転移型か、位のグループ分けをして、それぞれに見合ったプロトコルを用意する必要がある。

4) adjuvant chemotherapy をどれだけの期間やったらよいのか。適正な量と期間の決定がまたれる。

[II] 食道癌の集学的治療の問題点

食道癌に対しては、手術術式すらまだこれならという、一定の方法が定まらない。各自がおのれの信ずるところによって、一番経験の豊富な術式を患者に施行している現状で、胃癌のような prospective randomized controlled trial を行なう段階にまだ至っていないといわざるを得ない。放射線治療を優先させる考え方も、現状で否定することはできない。しかしながら放射線治療を

加えた集学的治療では、しばしば呼吸器系の障害が大きな問題点となる。老人が多い上に、一般に栄養状態が悪く、加えてしばしば好んで併用されるブレオマイシン(BLM)の相乗効果も加わって、肺線維症という重篤な合併症を起こす。ここに至らぬまでも、肺炎はしばしば起こる合併症であり、これが放射線療法の併用を大きくさまたげている。現在我々が行なっている食道癌の治療の問題点を、手術可能症例と再発または手術不能症例に分けて列挙すると次のようになる。

- A. 手術可能症例
 1. 術前
 - a. 低下した栄養状態および免疫状態を改善する。
 - b. 術後合併症を増加させない合併療法を行なう。
 - c. リンパ節転移を考慮した合併療法を行なう。
 2. 術中
 - a. 根治性を落さなければ過大な手術侵襲は加えない。
 - b. リンパ節転移を考慮した合併療法を行なう。
 3. 術後
 - a. 手術によりさらに低下した栄養状態および免疫状態を改善する。
 - b. 進行度や悪性度および予想再発形式を考慮した合併療法を行なう。
- B. 再発または手術不能症例
 - a. 経口摂取を可能にする。
 - b. 低下した栄養状態および免疫状態を改善する。
 - c. 放射線照射、温熱療法、免疫化学療法をそれぞれの欠点を補いつつ集学的に治療する。

シンポジウム (II)

薬剤の体内動態、病態との関連性

司 会

三 木 文 雄

多根病院内科

名 出 頼 男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

抗菌薬の有効性を左右する因子として、抗菌力とともに薬物の体内動態とくに病巣内濃度が重要であることはいまさら言をまたない事実である。したがって、新しい抗菌薬の開発に際しては、吸収・排泄、体液・臓器内濃度、代謝など、薬物の体内動態についての検討が充分実施されるのが通例である。

このように抗菌薬にとって重要な体内動態は、その薬物の吸収・排泄・代謝臓器の異常によって影響を受ける

ことが知られており、生体の諸種の条件下における抗菌薬の体内動態に関しても、いままでも多くの検討が行なわれてきた。

しかしながら、抗菌薬の薬効発揮にとって最も重要なのは感染病巣内の濃度であり、その感染病巣内濃度は感染にともなう臓器の病変、感染を発症する以前から存在したその臓器の形態学的ならびに機能的異常などによって、かなりの影響を受けるであろうことは想像に難くないにもかかわらず、いろいろな病態においての、感染病巣内濃度を中心とした抗菌薬の体内動態を解明した成績は、その検討の困難さも相まって、未だ多くをみないのが現状である。

本シンポジウムにおいては、呼吸器感染症、尿路性器感染症、胆道感染症をとりあげ、治療上重要な抗菌薬の体内動態について、その臓器の感染症自体の病態や基礎疾患・合併症などとの関連性を、可能な限り検討していただいた。また一部病巣内抗菌薬濃度の治療的意義についても検討していただいた。今回の検討成績が化学療法の適正化に極めて大きな意義を示すものと期待している。

1. 呼吸器疾患

山 口 恵 三

長崎大学医学部附属病院・第二内科

理想的な化学療法を施行するためには、まず目的とする菌の薬剤感受性を参考に、さらにその薬剤の移行性、安定性および選択毒性などを総合的に勘案した上での抗菌剤の選択が要求される。そのなかでも、目的臓器への薬剤の移行性および安定性は極めて重要で、感染部位における一定量以上の薬剤濃度の存在に加えて、その抗菌活性が充分発揮される状態にあるか否かが、優れた臨床効果を得るためには重要である。

このことは呼吸器感染症においても同様で、投与した薬剤がどの程度肺実質や気道に移行するかが化学療法の成否を左右する重要な因子の一つとなっている。薬剤の移行性は、肺の部位や薬剤の種類によっても異なるが、これに感染による炎症反応や、臓器の器質的な変化などが加わることによって、その体内動態はさらに複雑となってくる。

肺は血行に富んでいるところから、肺炎などの炎症性変化が存在する場合には、肺実質においては、薬剤の移行性は極めて良好になるとされている。一方、気道には多数の分泌腺が存在しており、これを介した気道内への薬剤の分泌が考えられるが、薬剤の種類によって、その移行性に差がみられることから、Blood-Bronchus Bar-

rier の存在を唱えた論文も幾つかみられる。

今回は、各種抗菌剤の細胞や気道への移行性についての特異性を、ヒト多形核好中球や、呼吸器感染症患者を対象に検討し、それが各種疾患における病態とどのような関連性を有しているかについて若干の解析を試みるとともに、マウスを用いた感染実験モデルにおいて、肺への薬剤の移行性についても検討を加えた。

また、 β -lactamase 産生菌が関与した呼吸器感染症における、一部薬剤の不活化現象に関しても併せて報告する。

[各種抗菌剤の好中球および喀痰中への移行性]

新しく開発された抗菌剤を評価する際に、当教室で行われた喀痰中薬剤濃度測定の結果を基に、各種薬剤間での移行性を比較してみると、従来からいわれているごとく、マクロライド系抗生剤、アミノ配糖体、 β -lactam 系抗生剤の順位に高い移行率が認められ、近年における開発が著しいいわゆるニューキノロン系抗菌剤も優れた移行性を示した。この成績は、*in vitro* の実験で観察された好中球への移行性とかなり高い相関性を有し、脂溶性の薬剤ほど優れた移行性が認められた。

[病態と薬剤移行性]

1. 炎症時における移行性：慢性気道感染症患者の急性増悪時と安定期における気道の喀痰中への移行性の比較では、症例によって程度の差はあったが、一般的に炎症時の方が高い濃度で移行し、血液を混じたものでは、それがより著明であった。

肺実質への移行性については、マウスにおける感染実験モデルを用いて、肺ホモジネートおよび肺胞洗浄液などについての検討を加えたが、本実験においても感染マウスの肺組織の方に高い薬剤濃度が認められた。

2. 肺の器質的障害度と移行性：選択的肺胞気管支造影によって、気道におけるフリッジ、壁不整、粘液貯留、分泌腺肥大、鋸歯状あるいは蛇腹状変化などから器質的障害度の程度を把握するとともに、肺動脈末梢造影による末梢肺動脈の観察ならびに気管支動脈造影による気管支栄養血管の状態の観察を行ない、それと薬剤移行性についての関連性を検討した。

慢性気道感染症患者の気管支壁の障害度は症例によって様々であり、急性期には血管の新生が著明であった。

LCM や CAZ では、肺の器質的障害が著明なほど移行性は高い傾向にあったが、AMPC-Na の場合には一定の傾向は認められず、これには喀痰中に存在する β -lactamase 産生菌が一部関与しているものと考えられた。

3. β -lactamase 産生菌が関与した感染症：先の経験より、AMPC が喀痰によって不活性化されている可能

性が示唆されたことから、慢性気道感染症の患者 15 名を対象に、これらの患者喀痰による *in vitro* での PCG および CER の不活性化現象と、*in vivo* での AMPC の喀痰中への移行について検討を加えた。

その結果、喀痰中に β -lactamase 産生菌が存在する場合には、AMPC がたとえ充分量気道へ移行したとしても、そこで分解されることによって、実際にはかなり低い濃度となり、臨床的にはあまり効果が期待できないことが示唆された。

2. 気管支肺胞洗浄法によるヒトおよびラットでの検討

加藤 政 仁

名古屋市立大学医学部第一内科

呼吸器感染症における抗生剤の炎症巣への移行は、喀痰中濃度や気管支ファイバースコープなどにより採取された気管支分泌中の濃度を測定し検討されている。しかしながら前者には、炎症巣からの分泌物が喀痰として喀出されるまでの時間的ずれや、患者個々の喀痰喀出能力の差などの問題があり、後者には充分量の気管支分泌液を採取するには症例が限定されるなどの問題がある。そこで私は、抗生剤の気管支肺腔内移行を検討する目的で、ヒトおよびラットで気管支肺胞洗浄（以下 BAL と略す）を行ない、回収された BAL 液中の抗生剤濃度を測定し病態との関連性について検討した。

[I] ヒトでの検討

呼吸器系基礎疾患の精査目的で、気管支ファイバースコープを施行した感染症状が明らかでない患者を対象とした。検討薬剤は SBPC (19 例)、CTM (15 例)、FOM (29 例) であり、それぞれ 2g を one shot で静注した。BAL の方法は病変のない中葉または舌区の区域枝あるいは亜区域枝にファイバースコープを挿入し、1回 50 ml の生食を鉗子口より注入後、手圧にて回収した。BAL は 3 回行ない、それぞれを第 1 液、第 2 液、第 3 液として個々に抗生剤濃度を測定した。また BAL 液中のリゾチームおよび細胞成分の結果から、第 1 液は主として気管支系の、第 3 液は主として肺胞系の濃度を反映すると考えた。

[結果]

A) 抗生剤投与後 BAL までの時間は SBPC 群 42.3 ± 18.5 分、CTM 群 42.0 ± 16.4 分、FOM 群 39.0 ± 10.2 分であり、それぞれの平均 BAL 液中濃度は SBPC 群 $0.20 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ 、CTM 群 $0.03 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、FOM 群 $0.46 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ であり FOM が高い濃度を示した。

B) 抗生剤投与後 BAL までの時間が 40 分未満である群とそれ以上の群とで移行率を比較すると, SBPC では気道系を反映する第 1 液の移行率は 40 分以上群が高いことから, SBPC は血中濃度の推移よりも遅れて気道系へ分泌されると考えた。FOM では第 1 液の移行率は 40 分未満群が高いことから, FOM は早くから気道系に分泌されるが, 気道系への親和性が低いためか, そこに停滞しにくいと考えた。一方, 第 3 液では SBPC, FOM ともに時間による移行率に差がないことから, 肺胞系では血中濃度の推移と平行すると考えた。

C) 1 日喀痰量が 5 ml 未満の群とそれ以上の群とで移行率を比較すると, SBPC, FOM ともに第 1 液で差がみられる 5 ml 以上群が高い値を示したことから, 炎症がなくても喀痰量の多い群では抗生剤の気道系への分泌が亢進していると思われた。第 3 液では FOM だけに差がみられたことから, 肺胞系ではバリアーの閾値は両者間に差があり, 少量の喀痰というバリアーのわずかの変化に反応して FOM のみの移行率が上昇したと考えた。

[II] ラットでの検討

全肺洗浄を行なった。すなわち腹部大動脈より脱血後, 気管切開にて挿管し, 生食加リン酸バッファー (PBS) を 15 cmH₂O 圧で自然落下により肺内に注入し, 落下終了後直ちに 15 cmH₂O 圧の自然落下により回収した。10 回行ない個々に抗生剤濃度を測定した。1 群 5 匹とし正常群と感染群とを比較した。感染ラットは *P. aeruginosa* IFO-3445 10⁹/ml, 20 ml 噴霧により作製し, 18-24 時間後に実験に供した。なお, 使用した *P. aeruginosa* は β -lactamase をわずかに産生するが本実験系においては無視できる程度であった。検討薬剤は ABPC, SBPC, PIPC, ASPC, FOM, CEZ, CET, CEC, CMD, CTM, CFX, CPZ, CZX, LMOX, CRMN, AZT, CFS であり, それぞれ 100 mg/kg 筋注, 30 分後に BAL を施行した。

[結果]

A) 経気道的に投与した ABPC の BAL による回収状況を検討すると, 3 回の BAL により気管支肺胞腔内に存在する ABPC はほとんど回収された。全身投与では, 正常群, 感染群ともに経気道投与と異なり, 4 回目以降にも回収された ABPC は高い濃度を示した。これより, BAL により回収される抗生剤は気管支肺胞腔内に存在するもののみでなく, BAL の際に間質から上皮細胞を通して BAL 液中に拡散したものも含まれると考えた。

B) BAL による回収量

Penicillin 剤

正常群: SBPC > ASPC > ABPC > PIPC

感染群: ASPC > SBPC > ABPC > PIPC

Cephem 剤

正常群: CFS > AZT > LMOX > CRMN = CEZ =

CEC = CZX > CTM = CMD = CPZ > CFX = CET

感染群: CFS = AZT > LMOX = CEZ = CEC > CZX

= CRMN = CTM > CPZ = CMD > CFX = CET

C) 血液から BAL 液中への移行は抗生剤の親水性の程度と相関関係を示したが, 蛋白結合や分子量との相関は認めなかった。

D) 検討した薬剤すべてにおいて, 感染群は正常群より高い BAL 液中濃度を示した。

E) Penicillinase 高度産生 *K. oxytoca* 噴霧による感染群では, *P. aeruginosa* IFO-3445 感染群に比して BAL 液中 ABPC 濃度は低下した。

肺炎は肺実質である肺胞腔内に炎症の主座があり, その他同部への抗生剤の移行の良否は肺炎治療に重要な意味をもつ。BAL は気管支肺胞腔内に存在する物質を洗い出すため, BAL 液中の各種成分の測定は気管支肺胞腔内の情報を得るのに適している。しかし今回の成績から, BAL により回収される抗生剤は気管支肺胞腔内に存在するもののみではなく, BAL の際に間質から移行したのも含まれるため厳密な意味では気管支肺胞腔内のみの情報ではない。しかし肺炎は肺胞腔内に炎症性浸出液が充満した状態であり, BAL 液で満たされた肺胞と似た状態であると考えられることができるため, 気管支肺胞腔内のみの情報よりも BAL 液中移行の方がより臨床で意味があると考え以上の実験を行なった。

3. 尿路閉塞状態における抗菌剤の尿中排泄ならびに抗菌剤による治療成績の検討

兼松 稔・坂 義人

岐阜大学医学部泌尿器科

尿路感染症に対し化学療法が効果的に行なわれるためには, 抗菌剤が十分な濃度で感染病巣へ移行することや尿中へ排泄されることが重要である。これに対し, 感染宿主の腎機能低下や尿流通過障害の存在は, 抗菌剤の尿中排泄レベルの低下をもたらし, 治療効果に悪影響を及ぼす。

今回我々は, 尿流通過障害という病態のひとつとして水腎症をとりあげ, 抗生物質を静注し一定時間後の障害腎の尿中濃度を測定し, 健康成人における測定値と比較した。また下部尿路通過障害の指標として重要と思われる残尿をとりあげ, 残尿の存在と化学療法の成績との関連性についても検討した。

水腎症の症例は、腎結石や尿管結石が原因であるものが6例、先天性の腎盂尿管移行部狭窄が原因であるものが1例計7例で、単腎結石の1例を除きいずれも総腎機能は正常であった。投与薬剤として Cefmetazole (CMZ) を選び、基礎疾患に対する手術あるいは検査の直前に CMZ 1g を静脈内に bolus injection した。採尿は尿管カテーテル法、術中尿管穿刺、超音波ガイド下経皮的腎盂穿刺などの方法にて行ない、同時期に採血した。CMZ の体液内濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法を用い、尿の希釈にはリン酸緩衝液 (pH 6.8)、血清の希釈にはコンセラ[®]を用いた。

CMZ 1g 静注後から採尿 (採血) に至るまでの時間は最短 25 分、最長 90 分で平均は 54 分 (約 1 時間) であった。患側腎の尿中濃度は、造影剤の排泄能や水腎の程度といった線線学的所見の違いにより大いに差がみられた。たとえば結石が尿管に嵌頓後半年以上経過したと思われる症例では、CMZ 静注 50 分後の尿中濃度は測定限界以下であった。また、尿管結石があっても尿の流出が良好な症例では、CMZ 静注 40 分後の尿中濃度は 1,240 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。腎盂腎杯の拡張が中等度にみられる例の尿中濃度は 800~1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度であった。CMZ の血中濃度は総腎機能障害例を除くと、約 1 時間後の値で 45~76 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、平均 62 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

以上の結果を健康成人 6 名の成績 (斎藤ら: Chemotherapy, 1978) と比較してみた。健康成人では CMZ 1g 静注 1 時間の血中濃度は 42~57 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、平均 49 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、障害例と大差はないが、0~2 時間における尿中濃度は 5,500~8,500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、平均 6,900 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と極めて高い値であった。したがって尿の通過障害がみられる腎における抗菌剤の尿中濃度は、静注 1 時間前後の値では健康成人に比べてかなり低い値であった。しかし低値とはいえ、抗菌力の優れた薬剤であれば充分殺菌効果を示すレベルであり、また通過障害のある腎の尿中濃度は持続時間が長い傾向がみられるので、上記の差異が直ちに患側腎の治療効果にマイナスとなるか否かについてはさらに長時間の検討が必要と思われる。ただし造影剤の排泄も観察できないような高度な障害腎では、治療に必要な最低レベルの濃度も得られないので、化学療法単独治療の限界を知る必要がある。

次に、尿路感染症に対する化学療法の効果を残尿の有無という観点から検討した。検討材料は、最近全国的規模で行なわれた複雑性尿路感染症を対象とした 5 種類の well controlled study の成績を利用した。検討薬剤は 5 つの trial とも静注用 β -lactam 系抗生物質で、症例数は UTI 薬効評価基準による効果判定が可能な 1,210 例であった。これらの症例を case card の記載に従って「残

尿あり」「残尿なし」「測定せず・不明」の 3 群に分けて検討した。

総合臨床効果をみると、「残尿あり」は 307 例中 217 例が有効以上で総合有効率は 70.7% であったが、「残尿なし」は 279 例中 161 例が有効以上で総合有効率は 57.7% で、有意に「残尿あり」の有効率が高かった。また膿尿の正常化率、細菌尿陰性化率について比較しても、いずれも「残尿あり」の成績が有意に優れており、残尿がある方が治療成績が良いことになり、一般常識とは逆の結果が得られた。そこで、これらの背景因子を検討してみた。UTI 基準に従って第 1 群から第 6 群までの UTI 病態群に分けて成績を検討してみると、「残尿あり」の有効率が有意に高いのは、第 5 群すなわち複数菌感染症におけるカテーテル留置症例の群のみであった。カテーテル留置群すなわち 1 群と 5 群においては、「残尿あり」の有効率は 63%、「残尿なし」の有効率は 38.5% で有意差がみられたが、カテーテル非留置群においては有効率に有意差はみられなかった。さらに尿路感染症の基礎疾患についてみると、カテーテル留置群における「残尿あり」の症例には、前立腺肥大症を基礎疾患とするものが有意に多く、しかも、これらの症例の有効率が優れている点が「残尿あり」の臨床成績に好影響を与えているように思われた。背景因子に比較的差がない群すなわち第 4 群について、残尿の有無と臨床成績との関係を見ると、残尿の有無に有意の差はみられなかった。

残尿が存在すると感染尿が完全排泄されないため、voiding defence mechanism の理論からいえば化学療法の成績は低いと考えられるが、今回の検討ではこの点が明らかにできなかった。残尿の有無により患者の基礎疾患の分布に大きな差がみられ、さらには原因菌分布、感受性分布の問題もからんでくるので、治療成績の単純比較は困難である。また今回の検討対象症例は、抗菌力が極めて強く尿中排泄率が高い薬剤を使用したものばかりであるので、残尿の影響が反映され難かったのかも知れない。今後、背景因子のそろった条件下で、比較的体液内濃度が低い薬剤たとえば経口抗生物質投与例などについて検討してみることも興味深いものと思われる。

4. 前立腺炎に対する化学療法

—抗菌剤の前立腺移行と細菌学的反応—

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

前立腺炎と診断されている疾患群のうち、化学療法の

対象となるものは、細菌性前立腺である。これは病型として急性型と慢性型に区別されている。起炎菌は *E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌 (GNR) である。この他にグラム陽性球菌 (GPC) では、*E. faecalis* が認められている。治療にあたっては、これらの細菌を target とした有効な抗菌剤を投与する必要がある。

抗菌剤の前立腺への移行は各薬剤によって大きな差がみられる。これを決定する因子としては、1) 薬剤の脂溶性、2) 血中でのイオン分子と非イオン分子との比率 (pK_a)、3) 分子の大きさ、4) 蛋白結合率、5) 前立腺の pH、などがあげられている。こうした条件によく合致するものとして、諸外国の文献では ST 合剤、TCs、MLs などがあげられていて、臨床でも有用との報告がみられる。反面これらの薬剤は、通常注射剤として用いられるものがなく、急性期における治療としての適応性に欠けている。MLs は GNR に抗菌活性がないのでこれだけでも急性期には不相当である。

一方、病型、特に急性期と慢性型における薬剤動態の検討をヒトで行なった報告はみられない。前立腺で抗菌剤の移行をみる場合、組織または分泌液を検体とした時、いずれも通常急性期を対象とすることはまず不可能である。いうまでもなく菌血症を招くおそれがあるからである。したがって一般には慢性期の患者を対象とした成績が主体となる。組織移行をみる場合は、前立腺肥大症を対象とすることが多く、比較的血液移行の低い腺腫組織を検体としているので、前立腺炎患者 (一般に腺腫を伴わない) の病像とは異なったものを観察している懸念がある。分泌液内への移行は、前立腺圧出液 (expressed prostatic secretion, EPS) を採取する。この方法は比較的容易であるが kinetic study ができないこと、検体採取にあたり尿の混入を招くおそれがあることなどの欠点がある。

我々の施設ではこれまでに多くの抗菌剤の EPS への移行を、投与1時間後に測定してきた。このうち一般に臨床で頻用される CEPs と新キノロン系の抗菌剤の成績についての成績をとりあげた。CEPs の EPS への移行は血中濃度のおよそ1~10%程度で、血中濃度に比べて低い。絶対濃度でみると CEPs 1g 投与で 0.3~2.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2g では 0.7~5.3 $\mu\text{g/ml}$ 程度である。したがってこの濃度と前立腺炎の主たる起炎菌である *E. coli* の MIC とを対峙させると、CEPs のうち第3世代のものが有効性が高いことが示唆される。実際に急性症を中心とした治療を LMOX, CZX, CAZ などを用いて行なったところ、高い有効率を示した。最近開発された単環系抗生物質 Aztreonam (AZT) も同様に優れた成績を示したが、imipenem は抗菌活性が優れている割には効果が劣

った。これは投与量が 0.5g \times 2/日と少なく、有効濃度に達していないためと思われた。CEPs に比べると PCs は一般に移行は低く、例えば CEZ と ABPC とを比較すると、ABPC は CEZ の 1/25 程度である。

新キノロン系4剤についてみると、OFLX, ENX の2剤は、200mg 投与後 EPS の濃度はほぼ血中濃度と同レベルの高い移行を示した。NFLX, CFFX の2剤は先の2剤に比べて血中濃度にも差があるように、EPS への移行もそれに対応して低かった。NFLX では、200mg 投与1時間で EPS 内濃度が 0.16 $\mu\text{g/ml}$ ($n=6$) であった。これで15症例の前立腺炎に対する治療を1日600mg 投与で行なったところ、ほとんどが4~10日間で除菌され、3週間後では15株中14株、93% が除菌された。分離菌の MIC とを比べると15株中13株が MIC を下回る感受性を示していた。内服の CEPs の一つである CXM-AX では、キノロンより除菌効果が劣り、有効率は11株中6株、55% であった。これは移行の差を示しているものと考えられた。ただし、本剤は *S. epidermidis* をはじめとする GPC には除菌効果が優り、10株中9株、90% が除菌された。

以上のことから、細菌性前立腺炎の化学療法では、起炎菌の MIC を上回る EPS 内濃度移行を示す抗菌剤が有効であることが示唆された。急性症と慢性症での EPS への移行の差については LMOX を用いて検討を行なったが、両群間に有意の差を認める成績を得なかった。

5. 閉塞性黄疸時における抗菌剤の胆汁中移行

水野章

名古屋市立大学医学部第一外科

黄疸をきたす外科的疾患には閉塞性のものが多くを占めており、主として総胆管結石症、膵頭部領域癌、胆嚢および胆管癌など胆汁流路の狭窄あるいは閉塞をきたす疾患が多い。この鬱滞胆汁に感染を伴うと化膿性胆管炎、敗血症などの重症感染症あるいは DIC などを合併し、病態を悪化せしめることがしばしば認められる。

当教室における1981年から1985年の5年間に、術中、胆嚢および総胆管胆汁の細菌検査が行なわれた280例の胆道疾患は、胆嚢胆石症179例、総胆管結石症68例、胆管癌12例、膵臓癌8例などとなっており、その胆汁中から細菌の証明された症例は118例で、全体の有菌率は42.1%となった。疾患別には胆嚢胆石症が最も低く25.1%で、総胆管結石症、膵臓癌、乳頭部癌は75%以上の高い有菌率を示した。年齢別胆汁細菌の検出状況を見ると、良性疾患では263例中107例で

40.7% の有菌率に対して悪性疾患では 28 例中 18 例で 64.3% と高く、良性疾患の有菌率は 40 歳代以上では加齢とともに増加する傾向を認めた。これらの症例から検出された細菌は、グラム陽性球菌では *Enterococcus* が 28 株で最も多く、グラム陰性桿菌では *E. coli* 26 株、*Klebsiella* 24 株が多く検出され、以下 *Enterobacter* 14 株、*Pseudomonas* 13 株、*Citrobacter* 10 株などとなり感染が遷延すると *Pseudomonas*, *Enterococcus* がよく検出されるようになった。

黄疸時には抗菌剤の胆汁移行が不良であることは既に知られているが、我々も臨床症例で黄疸および肝機能障害時の CTM および CPZ の胆汁中移行の状態と胆汁中細菌の菌数変化を調べた。PTBD あるいは外胆嚢腫などの減黄処置をして黄疸が改善しても 3~4 週間は抗菌剤の胆汁中移行は回復しない現象を捕えた。さらに初期減黄時には、むしろ日ごとに胆汁中移行が悪化していた。また菌数においては、MIC 値をはるかに超す抗菌剤の胆汁移行を認めても結石などが存在する場合は胆汁中細菌は消滅せず、4~6 時間で減少した菌数は 8~12 時間で再び増加し、抗菌剤の継続的投与とドレナージ、および結石の除去が望まれた。

抗菌剤の胆汁中移行の程度を表わす肝機能検査として直接、間接ビリルビン値、Al-P, γ -GTP, GOT, GPT などが挙げられるが、ICG 試験もその指標になると指摘されており、同様の結果を得た。

実験的に 2.5 kg から 3.0 kg の正常家兎、48 時間総胆管結紮黄疸兎、さらに内瘻化兎に 0.5 mg/kg のジアグノグリーンを投与して、その血中停滞率と抗菌剤の胆汁中移行を調べた。正常家兎の TB は 0.07 mg/dl, GOT 31 IU, GPT 52 IU, Al-P 119 IU で、ICG 血中停滞率 R (15) は 22.0% で、黄疸家兎は TB 6.5 mg/dl, GOT 1,472 IU, GPT 646 IU, Al-P 712 IU, ICG (R 15) は 49.5% であった。また内瘻後 4 日目兎では TB 0.7 mg/dl, GOT 132 IU, GPT 179 IU, Al-P 294 IU であった。CTM 50 mg/kg を one shot 静注し胆汁移行をみると、正常家兎では C_{max} 460 μ g/ml, T_{max} 2 時間で極めて良好な胆汁移行を示した。しかし黄疸兎では α 相の無い、低移行カーブで C_{max} は 20 μ g/ml となった。さらに総胆管、十二指腸内瘻化後 4 日目に胆汁移行検査を施行すると ICG の改善、肝機能の改善にもかかわらず胆汁中移行は予測したほど改善せず C_{max} 48 μ g/ml, T_{max} 1 時間であった。以上臨床的にも実験的にも黄疸時の抗菌剤の胆汁中移行は極めて悪く、ドレナージによって肝機能が改善されてもなおしばらくは胆汁移行が回復しない現象が確認された。

次に FMOX, CBPZ, AZT の胆汁中移行と各種肝機

能検査値との関係を調べた。胆汁中の C_{max} 40 μ g/ml 以上を高濃度移行群、それ以下を低濃度移行群と分けみると、低濃度移行群には悪性疾患が多く、直接、間接ビリルビン値、Al-P, γ -GTP が高い傾向を認めた。これらの各移行群における肝機能の平均値を t 検定をすると、CBPZ の Al-P, γ -GTP, AZT の GPT に 5% 以下の危険率をもって有意の差を認め、さらに CBPZ の直接、間接ビリルビン値においては 1% 以下の危険率をもって有意の差を認めた。

以上の結果より、抗菌剤の胆汁移行に的確なパラメーターはない。ICG の相関性を指摘する説もあるが、まだ今後臨床症例を重ね検討する必要がある。しかし血中ビリルビン値は比較的良い指標になるようである。また今回病理組織の検討はしなかったが、担癌生体や慢性的に閉塞性黄疸をきたし、ミクロレベルの肝細胞障害を起こしていると推察されるものは胆汁移行が低下していた。

抗菌剤の胆汁排泄機構はまだ不明な点が多いが、抗菌剤の胆汁移行を良くするには肝有効血流量を増すために血圧維持、脱水の補正、Na ポンプを十分に回すよう Na の補給、アノキシアの回避、胆汁酸プールの保持と胆汁酸腸肝循環の改善、栄養の補給、低蛋白血症、貧血の補正などが必要である。かくして全身状態の改善とともに胆道感染の治療を進める必要がある。

6. 高齢者における抗菌剤の体内動態

鈴木 幹三

名古屋市厚生院内科

老化は極めて多様な生理的、形態的变化をとまなり現象であり、それに対応した薬剤の体内動態を把握し、適切な投与方法を設定する必要がある。そこで、これまでに検討した各種抗菌剤の体内動態の成績をもとに、生体内での吸収、分布、代謝、および排泄の高齢者における特徴について考察し、高齢者に適した新しい治療デザインを含め報告した。

寝たきり状態で血管確保が困難な高齢者への適応を求める目的で、CRMN 500 mg 筋注時の血中濃度推移を高齢者 3 名で検討した。患者背景は、平均年齢 80 歳、体重 30 kg, BUN 18.1 mg/dl, Ccr 45.5 ml/min であった。症例ごとに異なった血中濃度推移を示した。各薬動学的パラメーターの平均値を新薬シンポジウムにおける成人例の成績と比較すると、高齢者で C_{max} はやや高く、 $T_{1/2}$ は 2.2 倍に延長し、AUC は 2.6 倍増加した。高齢者が低体重であり、したがって単位体重当りの投与量は成人の約 2 倍であったことを考慮すると、高齢者における筋注局所での吸収性はやや低下し、 $T_{1/2}$

AUC は全身循環動態、潜在性腎機能障害の影響を反映した成績と考えられた。臨床的にも、高齢者のグラム陰性菌感染症において、筋注薬としても優れた成績を示した。

新キノロン剤 OFLX 200 mg 食後経口投与時の体内動態を高齢者 4 例 (平均 80 歳, 平均体重 34 kg) で検討した。全例寝たきりで、BUN は平均 14.6 mg/dl, Creat. 1.0 mg/dl であった。血中濃度推移は、high concentration group と low concentration group 各 2 例の 2 群に分れ、血中濃度の平均は投与後 1 時間 5.9 μ g/ml, 6 時間 3.3 μ g/ml, 24 時間 1.2 μ g/ml であった。尿中濃度は投与初期から長時間にわたり高濃度を維持し、投与後 2~4 時間で最高 282 μ g/ml を示し、12~24 時間でも 65 μ g/ml であり、投与後 24 時間までの尿中排泄率は 52.1% であった。各症例の薬動学的パラメーターは、症例ごとに差異がみられ、その平均値を新薬シンポジウムにおける成人での成績と比較すると、 T_{max} はほぼ同じ結果であったが、 $T_{1/2}$ は 2.4 倍延長し、 C_{max} は 3 倍、AUC は 5 倍の高値を示した。これらの結果より、高齢者における OFLX の吸収性は成人と同程度、あるいはそれ以上と考えられ、新キノロン剤が腎排泄型であることから、 $T_{1/2}$ の延長と AUC の増大は主に潜在性腎機能障害によると推定された。体内動態の成績に加え、OFLX が幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌性を有することから、本剤 200 mg 1 日 1 回で臨床的検討を行なった。尿路感染症および中等症以下の呼吸器感染症に優れた成績が得られ、さらに結果的に *E. coli* による敗血症であった症例にも著効した。本剤以外にも NY-198 は、*C. amaloniticus* による敗血症に奏効した。このように、新キノロン剤で高齢者の敗血症が治癒したことから、これらの薬剤の消化管からの吸収性は良好であると推察される。

新キノロン剤以外の経口剤として、新しいセフェム剤 CS-807 200 mg 食後投与時の血中濃度推移を高齢者 3 名 (平均 83 歳, 平均体重 31 kg) で検討し、健康成人の成績と比較した。高齢者の C_{max} の平均は 3.29 μ g/ml でやや高値を示し、 T_{max} は 6 時間、 $T_{1/2}$ は 3.3 時間で約 2 倍の延長、AUC は 2 倍の高値を示した。同じ経口剤でも薬剤ごとに異なった動態を示したが、これは、薬剤自体の性質のほか、患者側の因子も大きく関与すると考えられるが、現時点ではこれらの諸因子はほとんど解明されていない。

新キノロン剤あるいは新経口セフェム剤の登場により、高齢者においても各種感染症にその適応が広がったが、高い血中濃度を得るためには、静注用の抗生剤を選択しなければならない。最近 CTT, CPM, CTRX と半

減期の長い抗生剤が登場し、高齢者においてはこれらの半減期はさらに延長すると考えられる。そこで、83 歳の女性 (体重 28 kg) で CTRX の体内動態を検討した。CTRX 1 g を 30 分で点滴静注した場合、 C_{max} は 64.8 μ g/ml, 24 時間後 11.0 μ g/ml, 48 時間後 3.2 μ g/ml, 72 時間後 1.1 μ g/ml の血中濃度を示し、 $T_{1/2}$ は 13 時間、72 時間までの AUC は 1,549 μ g·hr/ml であった。尿中排泄は、48 時間後までは高濃度で持続し、60~72 時間においても 3.0 μ g/ml を示した。これらの成績より、肺炎に対しては 3 日に一度本剤 1 g を点滴静注し、UTI には本剤 1 g 1 回のみ点滴静注する新しい治療デザインを設定し、臨床的検討を行ない、これらの有用性を確認した。

加齢にともなう変化する薬物動態をまとめると、血中薬物濃度は基本的には投与薬物の吸収、分布、代謝、排泄といった薬物動態によって規定され、その上、薬物差、個体差といった要因が加わり、多様な変化を示す。個体差は、老化の過程で生じた生理的パラメーターの変化の差によって決定される。老年者特有の薬物動態としては、代謝、排泄の低下であり、脂肪親和性薬物では分布容量が増加し、一方、水分可溶性のものは低下する。吸収に関しては、詳細は明らかではないが、今回の成績からはほぼ不変と考えられた。

今回用いた薬剤は主に腎排泄型であり、潜在性腎機能障害をもつ高齢者とくに低体重の患者に対して、静脈内に投与する場合は、高い血中濃度が長時間持続する可能性が考えられ、投与量、投与間隔の面で配慮が必要である。また、同一系統の薬剤であっても、患者の病態によって体内動態はそれぞれ異なるため、各種薬剤の高齢者における様々な病態での体内動態の特徴を把握した化学療法が望まれる。

7. 感染症における抗生物質と食細胞

—*in vivo* と *in vitro* の系における検討—

中 牟 田 誠 一

佐賀医科大学泌尿器科

薬剤の体内動態・病態との関連性というテーマを、抗生物質の体内動態を感染症という病態との関連性を、炎症の場の局所において検討を加えた。感染症の治療の局所では、抗生物質の細菌に対する直接作用に加え、補体や抗体または多核白血球や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、抗生物質が多核白血球やマクロファージなどの食細胞に与える影響について *in vivo* と *in vitro* の系において実験した。

実験に用いた菌は、*P. aeruginosa* PAO-1 株と臨床付

離株の *K. pneumoniae* 163 株である。抗生物質は Carbenicillin (CBPC), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), Cefpimizole (CPIZ), Cefodizime (THR-221), Aztreonam (AZT), Carumonam (CRMN), Fosfomycin (FOM), 抗菌剤の Pipemidic acid (PPA), Enoxacin (ENX) である。CPIZ は *in vitro* 効果より *in vivo* 効果が優れていると評価されている抗生物質であり、THR-221 は現在臨床治験中の新セフェム系注射剤であり、これも *in vivo* 効果が優れているといわれている。食細胞は、株化マクロファージとマウス骨髄細胞より得た多核白血球である。マウスは BALB/c 系 8 週齢雌を用いた。

実験は *in vitro* の系として、(1) 試験管内で抗生物質と食細胞と細菌との関連を検討し、*in vivo* の系として、(2) マウス腹腔内感染にてマウスの生死を観察し minimal lethal dose (MLD) を求め、(3) マウス腹腔内での、抗生物質と食細胞と細菌との関連を検討した。

実験(1): 1/8 MIC または 1/4 MIC 濃度の抗生物質で 30 分間前処理した菌をポリスチレン試験管内に浮遊させた食細胞に加え一緒に培養し、時間ごとに試料を抜き取り、蒸留水で食細胞を破壊し、培養液中の生菌数を測定した。

多核白血球による緑膿菌の殺菌作用の成績は、前処理していない正常菌では多核白血球と一緒に培養してもコントロールと同様に増殖した。この条件下では、多核白血球は緑膿菌を殺菌しなかった。1/8 MIC CPIZ で前処理した菌でも生菌数は増殖したが 1/4 MIC で前処理した菌では減少し、前処理することにより緑膿菌は多核白血球で殺菌されると考えられた。マクロファージによる緑膿菌の殺菌作用の成績は、各抗生物質の 1/4 MIC 前処理菌と比較すると、CPIZ, THR-221, AZT, CRMN は殺菌作用に及ぼす影響が他剤に比べ強い方であり、CPZ, FOM, PPA, ENX は弱い方であり、CBPC は中間であった。マクロファージによる肺炎桿菌の殺菌作用の成績は、CTX と THR-221 で検討した。本菌に対する $10^6/\text{ml}$ の MIC は、CTX は $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$, THR-221 は $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。マクロファージによる殺菌作用は、CTX では 1/8 MIC 前処理菌では無処理菌と同様に生菌数は増加したが、1/4 MIC では生菌数は減少しよく殺菌されていた。THR-221 では、1/8 MIC でも殺菌されており、1/4 MIC では著明に生菌数は減少していた。マクロファージによる肺炎桿菌の殺菌作用は、CTX より THR-221 の方がより低濃度で殺菌されやすいことが判明した。

実験(2): マウスに実験 2 日前に 10% プロテオセプトンを 1 ml 腹腔内に注射し食細胞を誘導し、誘導

マウスとした。実験日の腹腔内の食細胞は、70% がマクロファージ、30% が多核白血球であった。このマウスに、1/4 MIC CTX または THR-221 で前処理した菌の菌数を 5 段階に希釈調整し腹腔内に接種した。1 群 5 匹ずつとし、5 日間観察し、5 日目までに全マウスが死亡する最小の菌数を minimal lethal dose (MLD) とした。*in vitro* の系で用いた緑膿菌で MLD を求めたが、 $10^6/\text{マウス}$ 接種しても 5 日目まで全マウスが生存し、MLD は 10^7 以上と高く薬剤による違いを比較するのには不相当と考えた。菌種を肺炎桿菌に代え実験を行なった。MLD は、1 時間前処理菌で誘導マウスにおいて、THR-221 は $4.4 \times 10^8/\text{マウス}$, CTX は $1.8 \times 10^8/\text{マウス}$, 無処理菌は $1.3 \times 10^8/\text{マウス}$ であり、THR-221 が生体における効果が良かった。2 時間前処理菌では、THR-221 は $3.8 \times 10^4/\text{マウス}$, CTX は $1.8 \times 10^4/\text{マウス}$, 無処理菌は $3.0 \times 10^8/\text{マウス}$ で、その差は明らかとなった。MLD が処理時間で差がみられた原因は、細菌の形態的变化をみると、1 時間では一部しか伸長しておらず、ほとんどが正常の菌と変わらず、2 時間ではすべての菌がよく伸長しており、このように処理時間による菌の形態的变化によるものと考えられた。

実験(3): マウスに実験 2 日前に 10% プロテオセプトンを 1 ml 腹腔内に注射し食細胞を誘導し、誘導マウスとした。このマウスに、1/4 MIC CTX または THR-221 で前処理した肺炎桿菌を腹腔内に接種した。各群 3 匹ずつで、時間ごとにマウスを屠殺し、腹腔を PBS にて洗浄し、生菌数を測定した。

抗生物質で前処理していない無処理菌では、無処置マウスでも誘導マウスでも同様に腹腔内の生菌数は増殖した。CTX 前処理菌では、接種菌数 5.4×10^8 では誘導マウスでも生菌数は、無処置マウスに比較して低いものの増加していた。 9.0×10^8 では、どちらのマウスにおいても、4 時間まで生菌数は増加し、8 時間では接種菌数とほぼ同様であった。THR-221 前処理菌では、接種菌数 1.8×10^4 では誘導マウスでも生菌数は増加したが、 7.0×10^8 では無処置マウスより誘導マウスの方が著明に生菌数は減少していた。 2.0×10^8 ではどちらのマウスにおいても生菌数は減少した。接種菌数を MLD 付近で両薬剤を比較すると、THR-221 の方が腹腔内の生菌数は著明に減少し、特に誘導マウスにおいて明らかであった。すなわち THR-221 は、CTX に比べて優れた *in vivo* 効果を示した。

以上、*in vitro* と *in vivo* の系の実験をまとめると、緑膿菌の *in vitro* の系では抗生物質によりマクロファージの殺菌作用に及ぼす影響が異なることがわかった。CPIZ やモノバクタムはその影響が強い方であった。肺

炎桿菌で、CTX と THR-221 を比較した。*in vitro* の系の試験管内におけるマクロファージの殺菌作用、*in vivo* の系における MLD と腹腔内生菌数においていずれも THR-221 の方が食細胞の殺菌作用に優れた影響を与えた。

感染症の治療の場において、抗生物質と食細胞との関連を検討した。感染したマウスが生存するか死亡するか、すなわち感染症が治癒に向かうかどうか、大きなポイントは、感染を受けてから数時間内の菌の増減によることが判明した。この時期において抗生物質による食細胞の殺菌作用に及ぼす影響が重要であると思われる。

抗生物質の種類、菌種や動物種による違い、また、今回は実験を単純化させるためあえて検討しなかった補体や抗体など、*in vivo* と *in vitro* の系を関連させるには多数の問題がある。今後、さらにこの点に関し研究を進めていきたいと考えている。

一般演題

001 β -lactam 耐性緑膿菌に対する Nolfroxacin, Gentamicin, β -lactam 3 剤の *in vitro* 併用効果

渡辺貴和雄・力富 直人

ヨニユットジタロバ・松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

目的：緑膿菌による難治性感染症の問題点は、本菌が抗生物質に耐性を獲得しやすきことである。AGs と β -lactam 剤の併用は本菌感染症に有効であるとされている。一方、新ピリドンカルボン酸系薬剤は尿路以外にも全身臓器への移行が良く、ピリドンカルボン酸系抗生剤と他の抗生物質との組み合わせによる治療の可能性も考えられるので、*in vitro* において NFLX と GM, β -lactam 薬剤の併用効果を 2 剤、3 剤併用により比較し、興味ある知見を得たので報告する。

方法：臨床分離の緑膿菌を中心とした 10 株を用い、microdilution 法による NFLX と β -lactam 剤(PIPC, CTRX, CAZ, CFS) および GM と β -lactam 各薬剤の 2 剤併用の効果を比較した。また 1 株の高度 β -lactam 耐性菌に対し、NFLX+ β -lactam 各薬剤+GM の 3 剤併用効果を比較した。効果判定は FIC (Fractional inhibitory concentration) 係数で表示し、 $FIC \leq 0.5$ (相乗)、 $0.5 < FIC < 1$ (相加) とした。

成績：1) 緑膿菌 10 株に対し GM+ β -lactam 各薬剤では 30~70% が相乗的であったが、NFLX+ β -lactam 各薬剤では 0~40 に止まった。2) 高度耐性菌 1 株に対

する 3 剤併用の効果は、NFLX+GM+ β -lactam 各薬剤は、殆どが NFLX+ β -lactam 各薬剤や GM+ β -lactam 各薬剤 2 剤併用より良い相乗効果を示した。3) NFLX+ β -lactam 各薬剤+GM の 3 剤併用において、GM の濃度の違いによる併用効果の差の検討では、GM を 1/4~1/32 MIC まで変えてみると、FIC 値を最小にする濃度は各組み合わせで違っており、その中で NFLX+PIPC+GM 1/8 MIC の組み合わせの時で FIC 0.25 であり、その他の組み合わせでは最小 FIC 値は 0.31~0.53 であった。また、いずれの組み合わせでも拮抗作用は認められなかった。

考察：NFLX と GM, および β -lactam 剤の 2 剤、3 剤による併用療法の有用性が示唆された。

002 Aztreonam とアミノ配糖体抗生剤の併用効果

杉原 芳樹・勝 謙政

森山めぐみ・紀藤 恭輔

エーザイ株式会社筑波研究所

目的：モノバクタム系抗生剤 Aztreonam (AZT) とアミノ配糖体抗生剤の *in vitro* および *in vivo* 併用効果を臨床分離株を用いて検討した。

方法：*In vitro* 併用効果は、1) *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *Enterobacter* spp. 各 24~26 株を対象に、AZT と AMK または DKB を併用した FIC index の測定、2) 増殖曲線に及ぼす影響、3) 位相差顕微鏡観察、について検討した。

In vivo 併用効果は、ICR 系マウスを用いた実験の全身感染症に対する治療成績より FED index を求め検討した。

結果：*In vitro* で FIC index を測定した結果、*P. aeruginosa* に対し AZT-AMK の併用で全株中の 75%、AZT-DKB では 66.7% の菌株が相乗効果を示した。*S. marcescens* に対し、AZT-AMK の併用で 45.8%、AZT-DKB では 33.3% の菌株が相乗効果を示した。*C. freundii* および *Enterobacter* spp. に対しては、*P. aeruginosa* や *S. marcescens* ほどの相乗効果は示さなかった。また、いずれの組み合わせにおいても拮抗作用は観察されなかった。

増殖曲線に及ぼす影響では、各薬剤単独に比較し、併用することにより急激な菌数の減少がみられた。

位相差顕微鏡観察の結果、併用時には伸長化した菌に、菌体内内容物が漏出したと思われる像が観察され、併用効果を認めた。

In vivo における *P. aeruginosa* 実験感染に対する治