

第 36 回日本化学療法学会総会

会期：昭和 63 年 6 月 9 日～11 日

会場：神戸ポートピアホテル，神戸国際交流会館

会長：小林 裕（神戸市立看護短期大学学長）

シンポジウム (III)

遠隔成績からみた癌化学療法

司会のことば

涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

古賀 成昌

鳥取大学医学部第一外科部門

癌治療に化学療法が導入されて約半世紀が経過した。その間に本療法は種々の抗癌剤の開発，およびそれらの薬剤の作用機序をはじめとする薬理学的知見の集積，抗癌剤併用の理論的基盤の解析に基づいた薬剤投与法の改善，さらに他治療法の合併療法（集学的治療法）の開発など，多くの努力，工夫の積み重ねにより著しく進歩した。その結果，化学療法によって治癒の望みを托し得る腫瘍もみられるようになり，癌治療における意義も次第に明確になってきている。

しかし周知のように，昭和 56 年以降わが国における死因の第 1 位になった癌死は，その後も増加の一途を辿り，昭和 61 年における癌死亡数は，191,602 人を数えるに至っている。このことは癌治療，特に化学療法の効果を一層増強させる必要があることを物語るものである。

癌化学療法効果の評価は，腫瘍の縮小効果と延命効果，さらに最近では quality of life の面からもなされているが，直接効果ではかなり良好な成績が得られているにもかかわらず，延命につながらないものも多い。また，化学療法導入の初期にみられたように，逆効果をもたらすことすらあるかもしれない。このような現状において，化学療法の遠隔成績の実態を把握するために，このシンポジウムが企画されたことは，癌化学療法の今後のあり方，工夫に多くの示唆を与えるものとして，意義深い。

このような意図において企画された今回のシンポジウムにおいては，癌化学療法のための施行例の生存期間の推移，ならびに急性白血病，肺小細胞癌，乳癌，食道癌，胃癌および大腸癌に対する化学療法の遠隔成績，それに影響する因子，対策など，次の 7 名の演者の報告およびそ

れらに関する討議を通じて，癌化学療法の一層の発展への足がかりをつかむことができたと願うものである。

1 アンケートによる癌患者の生存期間

齊藤 達雄・中尾 功

癌研究会附属病院内科

私達は 1972 年から 1979 年と全国的に化学療法施行例の延命成績を発表してきた。アンケートの条件は白血病を除く悪性腫瘍患者の化学療法施行対象例で，放射線療法施行例は除外した。1962 年から 1971 年の 62 施設の回答の集計結果では，2 年生存比で 7,919 例中 177 例 2.2%，5 年生存比は 4,535 例中 17 例 0.37% であった。また 1962 年から 1987 年の 92 施設からの回答の集計結果では，2 年生存比は 26,861 例中 648 例 2.41%，5 年生存比は 15,544 例中 88 例 0.57% であった。

今回はその 3 回目として 1962 年から 1986 年までの 24 年間のアンケートを行ない 69 施設の回答を得，その結果を前 2 回の成績と比較検討した。2 年生存比では，27,201 例中 1,127 例 4.14% であり，その内訳では，最も生存比の高いのは前立腺癌で 120 例中 53 例 44%，次いで睾丸腫瘍で 23%，乳癌 18%，卵巣癌で 16%，膀胱癌 14%，以下頭頸部腫瘍，皮膚癌，子宮頸癌，大腸癌，肝癌，腎癌，肺癌などの順位になっており，胃癌，膀胱癌では非常に低率であった。その他，絨毛癌で 16%，また，悪性リンパ腫 17%，骨髄腫 29% であった。

次に 5 年生存比では，全体として，21,571 例中 189 例 87%，約 1% 弱の値であった。その内訳は第 1 位は前立腺癌で 98 例中 17 例 17%，第 2 位卵巣癌 7%，次いで膀胱癌 6%，睾丸腫瘍 5%，乳癌 4%，頭頸部腫瘍 3%，皮膚癌 3%，大腸癌，腎癌で 1%，肺癌 0.7%，子宮頸癌 0.5% 等となっており，胃癌，膀胱癌では同様に低率であった。その他絨毛癌で 17%，また，悪性リンパ腫 9%，骨髄腫 12% であった。

以上のことから化学療法対象癌患者の生存期間の長いものは前立腺癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，乳癌で，所謂ホルモン依存性の悪性腫瘍に属するものであり，次に泌尿器癌そして頭頸部腫瘍がこれに次いでおり，呼吸器，消化

器癌では最も短い群に属している。

この成績を過去2回の成績と比較し、統計学的検討を行なった。2年生存比全体の推移としては今回の伸びが統計的に有意であり、個々の疾患としては、前立腺癌、卵巣癌、膀胱癌、睾丸腫瘍、大腸癌、肺癌、肝癌、メラノーマで今回の生存比の上昇が統計的に有意であった。また悪性リンパ腫、骨髄腫については、前々回との比較で生存比の上昇が有意であり徐々に延命成績の向上が得られているといえる。

同様に5年生存比について検討を加えると、全体の生存比は上昇傾向がみられるが、統計的には有意差は得られなかった。個々の疾患別では、卵巣癌、大腸癌、絨毛癌で今回の生存比の有意の上昇がみられたのみであった。

次に生存年限を検討すると、全体として6年7年の生存例が多くみられるが、個々の疾患については前立腺癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、悪性リンパ腫、骨髄腫では10年～5年とかなり長期生存例がみられたが、これはnatural historyの長いことも推測される。前々回のアンケートでは長期生存例は非常に少なく組織像の上でも稀な型に属するものが多くみられたが、今回の結果では症例数も多くなりその傾向は明らかではなかった。

次に5年以上の長期生存例に対して行なわれた治療法をみると、前立腺癌に対してはcastration, hormon療法など、乳癌に対してはCAF, CMF, そしてhormon療法が主であり、胃癌、大腸癌に対してはMMC 5-FUを中心に、また肝癌、大腸癌、胃癌の肝転移に対しては動注による局所療法などが行なわれている。絨毛癌に対してはmethotrexate療法が主であり、悪性リンパ腫に対しては, cytoxan, vincristin, prednisonなどを中心とした併用療法、骨髄腫にはmelphalan, cytoxanが主な治療法となっている。しかし、これらの療法に関してどの程度計画的に行なわれており、また、それが生存にいかにか寄与していたかは不明である。

結語：以上、化学療法施行例の癌患者の生存期間について7年ごとの3回の成績を検討して次の結果を得た。

1. 2年生存比は前2回の成績と比較して今回の成績は全体として統計的に有意に上昇がみられた。個々の疾患別では、前立腺癌、卵巣癌、膀胱癌、睾丸腫瘍、大腸癌、肺癌、肝癌、メラノーマで今回の生存比の上昇が有意であった。

2. しかし、5年生存比については前2回の成績と比較して今回の成績は全体として増加傾向はみられたが、統計的に有意ではなく、個々の疾患別で卵巣癌、大腸癌、絨毛癌の今回の生存比が統計的に有意の上昇を示したのみであった。

3. これらを考察するに延命の要因としては、一つには診断技術の進歩とその普及、第二には治療法の進歩、特にcisplatinの導入、肝腫瘍に対する抗癌剤の動脈注射あるいはtrans arterial embolization (TAE)などの局所療法の普及などが主なものと考えられる。しかし、2年生存比と5年生存比の差についての解釈は大変難しく、今回得られた2年生存比の延長が3年後に5年生存比の延長に連なるのか、あるいは癌化学療法による生命の延長が2年程度が限界であることを示すものかは、今後に残された重要な問題であると考えられる。

文 献

- SAITO T, YOKOYAMA M, NAKAO I: Results of life prolongation by cancer chemotherapy: Comparison of the results of two surveys carried out seven years apart. Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.,-C, Vol. 31, Nos. 1-4, 1984

2 急性白血病の5年以上生存例

—第8次(1982年)および第9次(1988年)

全国調査成績に基づいて—

山 田 一 正

名古屋大学分院内科

川 島 康 平

名古屋大学第一内科

近年、急性白血病では新抗癌剤の臨床導入と治療法の開拓により寛解導入率は成人で80%以上、小児で90%を超えるに至り、かかる化学療法の進歩は5年以上長期生存症例の増加に反映されている。1964年の第1次調査に始まり1982年に第8次調査として、また、1988年には第9次調査として全国医療施設(病床数200床以上)約1,400か所に5年以上生存例につき問い合わせ、更にアンケート方式による調査を施行した。調査内容は生存期間、寛解期間、導入療法、維持療法期間、中枢神経系白血病予防治療、再発、生死などである。症例のデータはコード化し、大型コンピューターにて解析し、生存曲線はKaplan-Meier法にて求め、その有意差検定はgeneralized WILCOXON法によった。

1988年度調査による症例数と病型分布は、小児1,443例、成人524例、計1,967例であり、1982年度調査時の小児例681例、成人例181例、計862例に比べ小児で2.1倍、成人で2.9倍の増加を認めている。

病型分布では小児でALLが1,247例中86.4%と多数を占めるのに比べ、成人ではANLLが414例中79.0%とその比率は逆転している。

1988年度長期生存例1,967例の年齢構成は0歳より

84歳に及び、3歳児にて260例、2歳児209例、4歳児187例とピークを示し、15歳以上では各年齢層で20症例前後とほぼ均等な分布を示した。なお最高齢者は84歳のANLLであった。

診断年次からみた本邦での最初の長期生存例は小児例で1957年、成人例では1961年の各1例であった。小児ALLは1970年以降漸増し、1975年以降では年間100例以上、1982年では133症例が報告されている。一方、成人例のANLLは1970年以降徐々に増加し1982年では年間74例のピークを示した。なお、これら症例での診断後の最長生存例は33年の小児ALL例である。

長期生存例の寛解導入療法を検討してみると、小児例ではvincristine+prednisolone療法すなわちVP療法が全症例1,355例中57.2%、ALL症例のみの群では1,247例中775例62.1%を占める。一方、単剤でなされた76例のうち小児は59例(77.7%)を占め、このうちsteroid hormone, 6MP, L-Asp, dannomycinなどであった。

一方、成人例ではDCMP, BH-AC・DMP療法に代表される四者併用療法がそれぞれ34.9%、7.4%計52.2%と治療の主体を占めた。

初回寛解導入療法にて単剤療法と併用療法との間に予後の違いがあるか否かを知るため、両群の生存曲線を求めた。小児例では両群間に有意差は認められず、小児では診断後約8年にて生存率65%レベルのプラトーに達している。

一方、成人例の初回寛解導入療法の単剤、および併用療法の別生存期間も有意差が認められていない。以下に第8次調査成績につき述べる。

長期生存例の再発について検討するに、小児では再発無し群311例(54.3%)、有り群261例(38.3%)で、109例は不明、成人では無し群98例(62.0%)、有り群56例(33.6%)、不明24例であった。

不明を除いた症例での病型別にみた初回再発部位を検討した。小児では骨髄再発103例(18%)、中枢神経系再発が93例(16.2%)と両者ほぼ同等の再発率を示し、生殖系も93例(7.5%)と比較的高率に認められた。上記再発部の2か所に同時再発をみた症例は18例であった。ANLLではALLに比べて骨髄再発が高率であった。

一方、成人ではANLL43例中1例を除いて全例が骨髄再発を示した。ALLも中枢神経系再発は2/16(12.5%)に認められている。まれな再発部位としては乳房、皮膚、頬部での腫瘤形成であった。

維持療法が白血病再発にいかなる意味があるかを検討

するため、その維持療法の期間により5群に分け各群の再発率、生存期間を比較検討した。維持療法中に再発した症例はそれ以後も化療が続けられるので除外し、また5年以上群でも、維持療法がすべて中止された症例のみとした。

ALL: ANLLの再発率は小児で23%:9%、成人で28%:16%であった。

維持療法非施行群では小児で14/20(70%)、成人で4/6(66.7%)と高率である。維持療法を2年以内で中止した群で、再発率は小児で12/21(57.1%)、成人で6/7(35.3%)。2~5年の中止群での再発率は小児で38/145(26.2%)、成人で9/45(20%)であり、5年以上持続群では小児10/163(6.1%)、成人2/48(4.2%)と著く再発率は低下する。

維持療法期間と生存期間との関係を見ると、小児例では維持療法期間が長くなるほど、生存期間の延長が認められ無維持療法群の50%生存率が11年であるに比べ、5年以上維持療法群では15年を超えて生存率95%を維持している。この傾向は症例数の少ない成人例においても認められている。

以上、本邦における急性白血病長期生存例の実態と要因につき報告したが、1) 寛解導入療法は小児のVP、成人のDCMP療法が主体ではあったが単剤導入療法が57例あり、その生存曲線には有意差なく、長期生存例における白血病細胞の薬剤感受性が示唆され、2) 維持療法期間についてはその期間が長ければ長い程生存期間は有意に延長し、5年以上の治療期間の重要性が示された。

文 献

- 1) KAWASHIMA K, NAGURA E, YAMADA K, HAMAJIMA N, Other cooperative investigators: Leukemia relapse in long-term survivors of acute leukemia. *Cancer* 56: 88~94, 1985
- 2) 川島康平, 名倉英一, 山田一正, 濱島信之: 5年に亘る初回完全寛解後に白血病再発をみた59症例の検討。日本血液学会雑誌 49(7): 1354~1359 11. 1986

3 肺小細胞癌

大 野 泰亮・木村 郁郎

岡山大学医学部第二内科

はじめに

肺小細胞癌(SCLC)は肺癌の15~20%を占めるが、この癌は発育速度が速く、早期から広範に転移する傾向が強いことから、化学療法はその治療の中で最も重要な役割を受け持つ。

無治療の場合、SCLC患者の生存期間中央値は、limi-

red disease (LD) で4か月, extensive disease (ED) で2か月程度とされていたが, 1960年代に行なわれた二重盲検試験の結果, この腫瘍に対する CTX の効果が明らかにされ, 新薬剤の開発とあいまって, 1970年代以降多併用療法が積極的に行なわれるようになった。その結果, 生存期間中央値には3~4倍の延長がもたらされたが, 長期生存率の向上は1980年代に至り plateau に達しつつあり, 現状打開のため種々の方策が試みられつつある。演者はこの機会に, 約10年間にわたって試みてきた我々の治療成績を提示し, その治療法に対する考え方を述べる。

対象と方法

1976年から1987年の間に protocol study に登録された SCLC 183例を検討の対象とした。1976年からの5年間は, COMP (CTX, VCR, MTX, PCZ 併用) が行われ, 39例 (LD 22例, ED 17例) が治療された。1981年からの6年間は, COMP-VAN (VP-16, ADM, ACNU 併用) 交替療法により112例 (LD, ED 各56例) が治療された。また1986年以降は, CAV-PVP hybrid (CTX, ADM, VCR: 第1日投与, CDDP, VP-16: 第8日投与) によって32例 (LD, ED 各16例) が治療された。LDにおける胸部照射の併用は, COMP 症例では option で, COMP-VAN 症例には比較試験の形で, CAV-PVP 症例には mandatory に行なわれた。また予防的脳照射 (PCI) は, COMP 症例には行なわず, COMP-VAN では完全寛解 (CR) 症例を対象に比較試験として行なった。CAV-PVP 症例には, 比較試験の結果に基づいて CR および良好な部分寛解を得た症例には mandatory に与えた。

成績ならびに断案

治療別の奏効率: CR 率は, COMP において 24% (LD 33%, ED 13%), COMP-VAN において 44% (LD 56%, ED 32%), CAV-PVP では 53% (LD 63%, ED 44%) であり, 治療が強力になることと並行して CR 率の向上が認められた。

LD 症例を対象として行なわれた COMP-VAN と胸部照射併用に関する比較試験における CR 率は, 併用群 65%, 非併用群 46% であり, 胸部照射併用による近接効果の増強が示された。

治療別の生存期間: まず LD 症例についてみると (Fig. 1), COMP 症例の生存期間中央値 (MST), 3生率は, それぞれ 10 か月, 5%, COMP-VAN 症例のそれは 14 か月, 16% であった。また, CAV-PVP 症例については, その追跡期間中央値が 14 か月のため断定できないが, 16 例のうち 13 例が生存中であり, COMP-VAN 症例よりもさらに優れた遠隔成績を期待

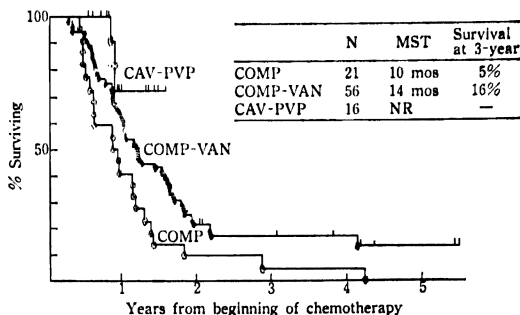


Fig. 1. Historical comparison of survival of LD patient: COMP vs COMP-VAN vs CAV-PVA

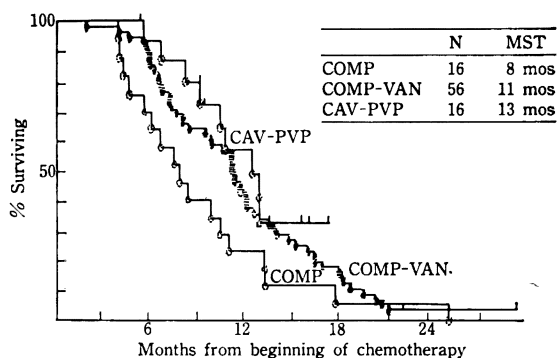


Fig. 2. Historical comparison of survival of ED patient: COMP vs COMP-VAN vs CAV-PVP

しうと思われた。LD 症例の胸部照射についての比較試験の結果をみると, 生存期間中央値は両群ともに14か月であったが, 3生率は, 非照射例 (COMP-VAN 療法のみ) 10%, 照射併用群 22% であり, 推計学的有意差には至らなかったものの, 胸部照射の有用性を示唆する結果を得ることができた。

次に, ED 症例の生存期間について得られた成績を Fig. 2 に示す。MST は, COMP 症例の8か月から COMP-VAN 症例の11か月へと延長がみられたが, 2生率はそれぞれ 5%, 3% にとどまり, 交替療法の意義を明らかにすることはできなかった。CAV-PVP 症例の追跡期間は短いため, 2生率を評価するに至らないが, その MST は13か月と前二者との比較において優れており, 2生率の向上も期待しうと思われる。

PCI について: 対照群 (非 PCI 群) では 23 例中 5 例が脳 (1 例は髄膜) を初発とする再発をきたしたが, PCI 群ではそれが 23 例中 1 例に出現したのみであった。このように PCI は脳転移発現に対し明らかに抑制的に作用したが, 延命への寄与は現段階では乏しいもの

と思われた。原発巣をはじめとして中枢神経系以外の部位からの再発を完全に防止しえなかった現行治療の不備を反映するものであると考えられた。

4 乳癌の化学療法

森 本 健

大阪市立大学医学部第二外科

乳癌の治療において外科療法は最も重要で、化学療法の水準をもってしても取って替わることはできない。しかし、外科療法の及ばない領域において如何に化学療法を利用して乳癌の治療成績を向上させるかが今日の課題である。すなわち、進行・再発乳癌、乳癌術後の再発予防に化学療法がどの程度役立っているのか、また、逆に予想していなかったような弊害が生じてはいないか、大阪市立大学第二外科で行なっている十数年にわたって実施してきた化学療法の方法と成績を検討した。

〔動注療法〕

進行乳癌に対して動注療法をその有力な治療法の一つとして取りあげ、昭和47年以降、原発進行乳癌に対し、主として adriamycin (ADM) を用いた。

動注療法の対象は T4b あるいは N3 による stage III b の乳癌、すなわち、極めて進行した症例のみとし、昭和50年から62年までに70例に施行した。同時期の T4b 症例80例の5年生存率は42.4%、そのうち動注療法を行なった42例では20.9%であった。また、T4bn2例27例の5年生存率は15.5%、そのうち動注療法を行なった19例では9.5%と動注療法の利点を認めなかった。これは健存率においても同様、動注療法に不利な結果であった。

遠隔再発が先行した時には打ち切り例として Kaplan-Meier 法を試算した場合の、n1β 症例に限って、動注療法群の局所再発は遠隔再発に先行することなく、5年局所健存率は100%と、非動注群の81.4%に対しての有用性を認めた。しかし、他の層別で動注療法の有用性は見出されなかった。

進行癌であっても比較研究の形式が必要であった。術前動注療法を行った場合 n0 例が混入し、本来比較の予後良好と考えられる症例にも本療法が加えられていたことになる。動注療法は術後に n 因子も考慮した方がよい。

〔補助化学療法〕

補助化学療法とは臨床的な担癌状態が一旦解除された後に再発の予防を目的として行なう化学療法であり、対照群との間で生存率の差を評価せねばならない。

昭和44年以降、無作為の割り付けによる乳癌術後補

助化学療法の比較研究を行なってきた。第一次法では cyclophosphamide (CPA) 長期投与、5-FU の短期投与と無投与の3群の比較検討を行ない、5年健存率は CPA 長期 72.7%、5-FU 短期 46.7%、無投与 50% で CPA 長期投与の有用性を認めた。

また、第二次法では CPA 長期投与、5-FU 長期投与の2群で比較検討を行ない、5年健存率は CPA 長期 75%、5-FU 長期 68.1% CAP の成績の再現性を確認し、5-FU の長期投与にも手ごたえを得た。

昭和53年からは carboquone (CQ) の長期投与を行ない、無投与の対照群と CQ に免疫賦活剤である PSK を併用する3群の比較研究を開始した。割付け状況は無投与で n+ 症例が少なかったが、5年健存率は CQ 群、84.9%、無投与群では 63.1% と CQ 長期投与の有用性を確認した。n+ 例での生存期間でその差は更に顕著となったが、PSK 併用の有用性は見出せなかった。

昭和55年からは CPA に tamoxifen, levamisole を併用し、非併用群との比較を行なった。健存率は一、二次法で得られた成績よりやや良好な結果を得たが、tamoxifen, levamisole 併用の有用性は認められず、3群の健存率はほぼ等しかった。ER (+) に限っても tamoxifen 併用の効果は見出せなかった。

補助化学療法では研究者にとって実施しやすく、薬剤の有用性の評価も確実であること、さらに無作為の割り付けに抵抗が感じられないように protocol が組まれるべきである。

〔再発乳癌の治療〕

昭和46年1月より55年12月までの乳癌再発例84例について昭和58年12月まで追跡した。

5年以内に84例中80例(95%)が死亡し、再発後の平均生存期間は23.3か月で、9例の5年生存例を経験した。ADMによる長期生存例はなかった。

乳癌再発形式の中で最も頻度が高い肺・胸膜転移例での再発後治療効果別生存期間は、有効例において無効例に比べて明らかに延長していた。特に内分泌療法有効例で延長していたが、化学療法有効例では無効例と同等であった。

〔考察〕

久保らによる第41回乳癌研究会のアンケート集計¹⁾の結果の一つは、乳癌再発例の再発後生存期間は化学療法が行なわれた場合、かえって短くなっていることを証明した。また、富永²⁾は化学療法効果別の生存期間を検討し、有効例の生存期間は無効例の生存期間と全く差を認めないこと、また、同時に内分泌療法の有効例では生存期間が延長することを示した。

これは種々の背景から生じた結果であって、内分泌療

法が化学療法に比べて優れているなどと結論することはできない。しかし、化学療法の効果は腫瘍の縮小のみでなく担癌宿主の生存期間の延長についても検討する必要があると考える。

文 献

- 1) 乳癌研究会：再発後生存期間に関するアンケート基本集計，第41回乳癌研究会久保完治日癌治誌21(5)：226～272，1986
- 2) 富永 健：特集：乳癌の薬物制癌療法，進行・末期乳癌をどうするか，1. 化学療法。乳癌の臨床1(1)：25～38，1986

5 食道癌

桑野博行・大野真司・杉町圭蔵

九州大学医学部第二外科

食道癌では発見時すでに外膜浸潤やリンパ節転移を伴った進行癌が多いことに加えて、手術侵襲が大きくリンパ節郭清などにより術後肺合併症が比較的高率に発生することなどの特殊性から、手術根治性が制約されることも少なくなく、治療成績向上を図るためには適切な合併療法を確立する必要がある。教室では食道癌遠隔転移向上のために、その集学的治療に関する一連の研究を重ね、その一環として、術前には高温・化学・照射療法(hyperthermo-Chemo-Radiotherapy, 以下 HCR 療法と略)を、術後には術後長期癌免疫化学療法(postoperative long term cancer chemotherapy, 以下 PLCC と略)を行ってきたので、その方法と成績について報告する。

〔対象〕

昭和40年以降61年までに教室で切除された胸部食道癌症例は314例である。術前 HCR 療法に関しては、これら314例より、術死、腺癌および評価不能症例を除いた271例を対象とし、これらを HCR 療法施行群65例、化学照射法施行群(以下 CR 群と略)125例、および術前非治療群81例に分類し比較検討した。また PLCC については、314例中、術死、腺癌および評価不能症例を除いた233例を対象とし、これらを PLCC 群154例、対照群79例に分類し検討を行なった。

〔方法〕

HCR 療法は教室で開発した食道腔内加温用アンテナを腫瘍の部位に挿入し、radio frequency 波を発振させ、癌を42～43℃に30分間加温し、同時に bleomycin 5mg またはシスプラチウム 25mg を静注し、これを週2回、計6回行なう。同時に1日200radの照射を週5回、計3,000rad 施行し、治療終了後10日目以降に手術を行なうものである。

〔結果〕

対象例271例全例の術前治療別予後をみると、HCR 群の5年生存率は31.9%と、術前非治療群の20.4%、CR 群の14.6%に比べ良好であった。外膜浸潤度、すなわち a 因子からみた術前治療別予後をみてみると、組織学的に癌が外膜に達していないもの、すなわち a₀、および癌が外膜に達し、さらに他臓器に浸潤しているもの、すなわち a₁ においては、HCR 群でいまだに5年生存例は得られていないが、少なくとも術後3年の時点では、HCR 群が他に比べて良好な予後を示しており、癌の外膜浸潤が疑われるもの a₁ および明らかに外膜に浸潤している a₂ においても HCR 群は他群に比べ、予後の良好であった。すなわち、HCR 療法は癌の深達度を問わず、良好な予後をもたらしてリンパ節転移、すなわち n 因子からみた術前治療別予後は、n(-) 例では HCR 群の5年生存率は36.7%と、術前非治療群の31.5%、CR 群の13.2%に比べ良好であり、また n(+) 例においても、術後2年の時点で31.8%と、術前非治療群の20.1%、CR 群の13.5%に比べ良好であった。治癒切除例における予後では、HCR 群の3年生存率は14.0%、術前非治療群で6.1%、CR 群で10.9%であった。さらに、stage ごとに術前治療別予後をみてみると、stage 0 から II においては、HCR 群の予後は5年生存率58.0%と、術前非治療群の49.5%、CR 群の21.4%に比べ良好であったが、stage III, IV においては HCR 群の3年生存率は13.6%と、非治療群の15.2%、CR 群の20.3%と比べ、その効果は明らかではなかった。さらに術前治療別に、病理組織学的所見に基づいた治療奏効率を、「食道癌取扱い規約」による効果判定規準からみてみると、切除標本にて生残し得ると判断される癌細胞が全く認められない著効例(Ef₀)は HCR 群では12例(18.5%)に、CR 群では17例(13.6%)にみられた。また、生存し得ると判断される癌細胞が1/3以下を占めるに過ぎない有効例は、HCR 群では34例(52.3%)、CR 群では45例(36.0%)であった。すなわち、HCR 群では Ef₂ 以上の有効および著効例が70.8%を占め、CR 群の49.6%に比べ高頻度となっていた。

一方、術後には照射療法に加えてテガフル系の制癌剤と PSK などの免疫賦活剤を長期間服用する術後長期癌免疫化学療法、PLCC を昭和47年より施行してきた。対象例233例の PLCC の有無別の予後をみてみると、PLCC 群の5年生存率は20.5%と対照群の18.2%に比べやや良好であった。これを外膜浸潤度、すなわち a 因子別にみてみると、a₀ における PLCC 群の5年生存率は46.7%、対照群は43.1%、a₁ および a₂ では

PLCC 群 24.8%, 対照群 16.4%, さらに a₀ 症例では PLCC 群 6.3%, 対照群 0% とおおむね PLCC 群が対照群に比べ、やや良好であった。リンパ節転移, n 因子別にみえますと, n(-) 例での PLCC 群の 5 年生存率は 31.4%, 対照群 31.1% であり, n(+) 群では PLCC 群 10.2%, 対照群 10.9% とともに PLCC の有効性は明らかではなかった。治癒切除術および非治癒切除術が施行された症例における分析では, 治癒切除例では PLCC 群の 5 年生存率は 33.3%, 対照群で 34.8% と PLCC の有効性は明らかでなく, 非治癒切除例では PLCC 群 9.0%, 対照群では 0% であった。stage ごとに PLCC と対照群とを比較すると, stage 0 から II では PLCC 群の 5 年生存率は 35.4% と, 対照群の 42.6% に比べてむしろ悪く, stage III および IV では, PLCC 群 16.1%, 対照群 11.2% であった。さらに術前治療, すなわち, HCR 療法を施行した症例および照射化学療法のみ症例における PLCC の予後をみると, 術前に HCR 療法を施行し, 術後に PLCC を行なった例の 5 年生存率は, 46.3% と良好であった。

〔結語〕

以上をまとめると, 術前 HCR 療法群の 5 年生存率は 31.9% と, 照射化学療法群の 14.6%, 術前非治療群の 20.4% に比べ良好であった。術後合併療法に関しては, PLCC 群の 5 年生存率は 20.5% と, 対照群の 18.5% に比べ, やや良好であった。さらに, 術前 HCR 療法を施行し, 術後 PLCC を行なった症例の 5 年生存率は 46.3% となり, これらの治療と組み合わせることが, さらに良好な予後をもたらすものと考えられた。このような結果より, 食道癌治療における集学的治療の重要性と意義が, さらに明らかになったものと考えられた。

6 遠隔成績からみた胃癌の化学療法

新 本 稔
広島大学原医研外科

進行胃癌切除術後の補助化学療法がいかに行なわれてきたかをみるために, わが国で行なわれてきた trial を振り返って検討してみると, 胃癌の化学療法は, 歴史的に大きく 3 つの時期に分けられる。

第 1 期は, 1960 年代に胃癌の手術のみの群と, 胃癌術後に mitomycin C (MMC) を主とする補助化学療法が検討されている。代表的なものとしては, 胃癌根治手術を対象群として, これに MMC を重ねる群を設けて検討されており, これらの研究としては国立病院共同研究, 国立がんセンター外科の研究, 今永班共同研究などがある。1963 より 1965 年までに国立がんセンター外科にて

行なわれた trial では, 胃癌手術の後に, MMC の大量投与を併用することの意義を検討しており, 有為差とはなっていないが, 手術単独よりは化学療法を, それも MMC の大量を手術に接して投与することの方が優れていることが明らかにされた。

第 2 期では, MMC による術後の短期の induction therapy に加えて, 長期間の経口投与可能な制癌剤を用いた維持療法を重ねることの意義が検討されている。この期間における代表的な研究としては, 胃癌手術の補助化学療法研究会(胃手化)の, 第一次および第二次の研究がある。第一次の胃手化の投与スケジュールは, 1 法では MMC 中等量間歇投与に加えて FT-207 の投与の併用効果について, また 2 法では MMC の大量投与に加えて FT-207 の併用投与の意義について検討したものである。この結果からは, MMC にさらに長期間の経口制癌剤の投与を併用する群に生存率が高くなっていた。また, 胃手化の第二次研究は, MMC のみの投与群と FT-207 のみの投与群, さらに両者を併用した 3 群から成り立っており, この成績を stage III および IV における生存率でみると, stage III では, MMC に長期間の FT-207 を投与する B 群に生存率の延長が認められている。

この第 2 期の時期に, 私達の教室でも胃切除後の導入療法としては, mitomycin C を使用した後に, 免疫化学療法を行なう trial を行なっており, この遠隔成績より胃癌の治療法を考えてみた。

対象および方法: 昭和 48 年 6 月より 59 年 4 月までの間, 当科における胃癌切除症例は 880 例であり, この期間の早期胃癌を除く 299 例 (34%) が術後補助免疫化学療法を行なっており, 3 つのプロトコルに組み入れられている。このうち 168 例 (56.2%) が死亡症例であり, 他病死を除く癌死亡症例は 134 例 (44.8%) であった。用いられた制癌剤としては mitomycin C (MMC) と FT-207 (FT) がベースとなっており, また biological response modifiers (BRM) として PSK, levamisole, bestatin が使用されている。

3 つのプロトコルの 5 年生存率を比べてみると, プロトコル 1 では PSK+FT の併用群が, さらにプロトコル 2 では levamisole を, またプロトコル 3 では bestatin などの BRM を使用した group にやや 5 年生存率が伸びている傾向がうかがわれた。

今回対象とした, 3 つのプロトコルによる癌死亡症例 134 例の死因を検討すると, 2 年以内に癌死亡する症例が多くなっており, 癌死亡は全体の死亡例 168 例中 134 例 79.8% を占めている。再発形式では腹膜再発が全体の 65.7% を占めており, 最も多い再発形式となっ

ており、1年以内の再発症例がかなり認められる。肝転移再発症例もほぼ同じ率で起こっている。リンパ節再発は少なく、そのほかの再発としては肺転移が5例、骨、脾転移が3例、脳転移が2例、不明が1例の計14例であった。腹膜再発症例を治療群別にみると、1年以内に再発する症例はプロトコール1のP群、F群、プロトコール2のlevamisole(-)群およびプロトコール3のbestatin(-)群などのbiological response modifiersを使用しない群に多くなる傾向がある。PSK+FT-207群、levamisole、bestatin群においては腹膜再発を抑える傾向があると考えられる。

腹膜再発と予後的漿膜面因子psとの関係を見ると、ps(+)の症例では、192例中84例(43.7%)に認められるが、プロトコール3のbestatin投与群では、腹膜再発の頻度が少なくなっており、bestatin投与群では腹膜再発を抑える傾向が窺える。腹膜再発の次に多い肝転移再発症例では、それぞれの治療群において肝転移が起こるのは2年以内に起こる症例が多い傾向にあり、28例中19例(67.9%)を占めていた。腹膜再発と静脈侵襲(v)を検討してみると、プロトコール3においてはbestatin投与群が、v(+)症例のP再発を抑制しており、同様の傾向はリンパ管侵襲ly(+)症例においても認められた。

手術時の腫瘍を用いて制癌剤感受性試験を行なったstage IIIの症例についてみると、感受性陽性薬剤を使用した群に生存率が高くなる傾向が認められ、これからは感受性のある制癌剤を使った術後の補助化学療法を考へることも必要であると思われる。

以上をまとめてみると、1) 胃癌切除後の腹膜再発例では、ps(+), ly(+)の症例が多く、次いで肝再発が多くなっており、これらはいずれも術後2年以内に再発する症例が多くなっていった。

2) また、ps(+), ly(+)の症例での腹膜再発例では、MMC+FT-207+bestatin群において有意に再発を抑制していた。

3) 制癌剤感受性試験においては、感受性陽性薬剤使用群に生存率が高くなる傾向にあった。

7 遠隔成績からみた大腸癌の化学療法

加藤知行

愛知県がんセンター消化器外科部

愛知県がんセンター消化器外科部で行なわれた大腸癌に対する化学療法の成績を報告し、その問題点とあり方について検討した。

1) 治癒切除後の補助化学療法については厚生省班研

究の成績を中心として報告した。すべて randomized controlled study である。

1966年から今永班2次研究として米国のUniversity groupが行なった術直後の静注とRousselotが5FUで好成績を上げた腹腔内投与が行なわれた。A群はMMC 0.4 mg/kgを術中に、0.2 mg/kgを翌日に静注、B群はMMC 0.4 mg/kgを術中腹腔内と0.2 mg/kgを門脈内に投与、翌日0.2 mg/kgを静注、C群は無投与群である。各群の5年無病率は、A群60.9%、B群31.6%、C群69.4%で、対象群と比べてA群は差がなく、B群は不良である。ここで予後を大きく左右するリンパ節転移について、各群の頻度をみると、C群で転移陽性例が少ないのであるが、転移の有無別に再発率をみても治療群が良いとはいえなかった。

1968年からの今永班3次研究は、A群はMMC 0.2 mg/kgを術中門脈内投与し、0.2 mg/kgを腹腔内散布する。B群はそれにEx 100 mgを40日間、15週ごとの経口投与を9回続ける。C群は直腸癌に対してMMC 0.4 mg/kgを術中、上直腸動脈内投与し、0.1 mg/kgを腹腔内散布を行なう。D群は無投与群である。それぞれの5年無病率は、A群66.8%、B群84.6%、C群51.9%でD群の39.1%と比べてどの群も良好で、リンパ節転移の有無別に再発率をみても、転移陰性例ではA 3/14 (21.4%)、B 0/5、C 0/4でD 4/7 (57.1%)と比べ再発率は低く、転移陽性例でもEx長期投与を行なったB群の再発率は2/8 (25%)でD群8/12 (66.7%)と比べて明らかに低値だった。この研究での問題点は長期投与に際して2年半もの間患者の協力を得ることが難しい点である。

1971年からの今永班4次研究は直腸癌を対象として、3次研究で有望視された動注と、胃癌の補助療法で好成績をあげた間歇静注をとりあげた。投与群はMMC 0.1 mg/kgと5-FU 10 mg/kgを術中に上直腸動脈内へ投与し術後MMC 0.04 mg/kg、5-FU 10 mg/kgを週2回、計8回静注するものである。投与群の5年無病率は65.2%、無投与群は54.3%で変わらず、リンパ節転移別でも再発率に差はない。

今永班の研究成果をもとに1975年から梶谷班の研究が行なわれた。A群は術中にMMC 0.2 mg/kgを、直腸癌には上直腸動脈内へ、結腸癌には門脈内へ注入し、術後はMMC 0.08 mg/kgを週2回、計4回静注し、tegafur 800 mg/日を3か月間経口投与する。B群はMMC 0.08 mg/kg週2回計6回静注とtegafur 800 mg/日の投与、C群は無処置群である。直腸癌では、リンパ節転移陰性例の5年無病率はA群23.1%、B群38.9%、C群40.0%と薬剤の効果はみられないが、転

移陰性例ではA群 77.8%, B群 81.8%, C群 66.7%と投与群, 特にB群の予後が良好だった。結腸癌ではA群 75.0%, B群 84.6%, C群 77.4%で, リンパ節転移再発率は転移陰性例で投与群の予後が良好である。これは北條博士による梶谷班報告と同じ結果だった。

1979年からの草間班では直腸と結腸を層別し, A群は術前にMMC 0.2 mg/kg, 術後はADM 0.4 mg/kgの静注とtegafur 800 mg/日の3か月間投与を行なった。B群はそれに加えてOK-432を用いた免疫化学療法を取りあげた。C群は無処置群である。5年無病率はA群 80.4%, B群 87.0%, C群 80.0%で差はなく, リンパ節転移別の再発率からも投与の効果はみられなかった。この投与方法の問題点は, 術前にrandomizeするため手術結果により除外例が増える点である。

以上5つの研究から術中, 術後の短期投与では, リンパ節転移陰性例のみで有効であり, 更に長期投与を加えることで転移陽性例の再発も防止できるのではないかと思われた。しかしこの長期投与の適切な期間については今後の問題として残った。治療切除後の補助療法は, その他薬剤の選択, 投与方法などの問題も解決していないが, 治療切除が行なわれた場合半数以上は手術のみで治療するために, 副作用を恐れて強力な化学療法を行なわなかったことが効果をあげ得なかった一つの原因かと考えられる。そこで, 対象を再発高危険群に限定して強力な化学療法を行なうこと, 再発形式を予想して投与方法を選択すること, 放射線治療など他の治療法との併用を考慮することなどが必要と思われる。

2) 進行, 再発癌に対する化学療法については, 主要な転移・再発形式である肝転移と局所再発について報告した。

1980年までに肝転移に対して長期全身投与, 短期全身投与, 肝動注(+放射線治療)が行なわれたが, 中でも長期全身投与+MMC 20~30 mg 間歇肝動注例と, これに20~40 Gyの照射を加える方法とが有効であった。1981年からは切除不能肝転移症例に対して3つの肝動注療法が行なわれた。皮下埋込み式リザーバーから2週に1回MMC 10 mgを動注し, HCFU 300~600 mg/日で維持する1法はNC 2, PD 4, 体外動注ポンプで5-FU 167 mg/m²を持続動注し, MMC 2.7 mg/m²を2週に1回, 間歇動注する2法は10例中PR 5, 更に2法に加えてADM 20 mg/m²を4週に1回動注する3法は36例中CR 1, PR 20で有効率58.3%の成績である。

局所再発に対する治療効果の判定は難しいところがあり, 腫瘍縮小のみでなく, 症状の寛解も有効として, 各種治療法の有効率と生存期間をみると, 化学療法の有効率は24%で放射線治療の40%よりも悪く, 生存期間

中央値も9か月で放射線治療の12か月より短いのであるが, 化学療法と放射線治療を併用することにより, 有効率は55.6%と増加し, 生存期間も17か月に延長している。単剤では特にFT, UFT, HCFU, 多剤併用療法ではMMCとフッ化ピリミジンの組み合わせであるMF, MFC, FAMで有効率が高く, MTX-5-FUは無効だった。局所再発に対してもMMC 20~30 mgの間歇動注は有効であり, 現在は5-FU 250 mg/24 hの持続動注+MMC 4 mg/2 wの間歇動注を行なっており, 症例数は4例と少ないが, 全例有効である。

進行・再発癌に対して, 現在我々は, 肝, 局所に限らず切除可能なものに対しては切除することを第一選択としている。この場合の化学療法の役割は再々発防止の目的となる。切除できないものについては, 放射線治療との併用や動注など投与方法を工夫することで, より一層の効果が期待できるものと考えている。

ま と め

涌井 昭・古賀 成昌

7名の演者の発表終了後, 約50分にわたり総合討議が行なわれたが, 各演者の発表内容および討論を通じ, 今回とりあげた癌腫に対する化学療法も遠隔成績からみて, 相当の進歩がみられ, その進歩をもたらした各演者の工夫, 努力のあとがうかがえた。また, これらの癌腫に対する化学療法の遠隔成績を左右する種々の予後因子もかなり明らかにされつつある印象を受けた。

しかし, 他方において比較的予後良好と考えられていた癌腫においても, 化学療法からみてその制圧には, 特に薬剤耐性をはじめとする癌細胞の生物学的性質の理解, 癌・宿主・薬剤相関の理解など, 多くの難問が山積しているため, これらを解明し, 癌化学療法の効果を一層増強させる必要が痛感された。いずれにしても, 本シンポジウムを企画された小林会長, 各演者ならびに最後まで活発な討議に参加頂いた方々に深謝したい。

最後に, この種のシンポジウムが近い将来再び本総会で行なわれることを期待したい。

シンポジウム (IV)

小児の化学療法—基礎から応用まで

司 会

藤 井 良 知
帝京大学名誉教授本 廣 孝
久留米大学医学部小児科

Indian Journal of Pediatrics の編集長 Verma 教授から“Chemotherapy for Mother and Child—Need and Usefulness of a Research Group”の表題の寄稿を依頼された。日本における小児化学療法、殊に新生児対象の研究で 1693 年創立され、本学会の中で活動をつけてきた母子化学療法研究会の研究成果と、その研究組織としてのグループ活動の効率性の高さに着目され、このような研究組織の導入が開発途上国において効率をあげ、国民の健康に寄与できると確信された上での要望であった。論文は今夏には掲載されるであろう。シンポジウム・小児の化学療法—基礎から応用まで—の演者はすべて小児科領域のグループ研究構成の一員として長年研究討論をともにしてきた研究者である。グループ研究の必要条件是研究者が共同作業に同様な関心と熱意を持ち、またその理解と知識が一定水準以上であることであるが、小児化学療法研究の効率の良さはその条件を満たしているからであろう。参加シンポジストはすべての項目について同じ水準と理解ならびに意見の一致をみてきたのであるが、特に長年得意とされた領域での深い経験あるいは知識を提示されるように分担して頂いた。なかには岩井氏へのように全く新しい命題を司会者より企画してお願いした項目もある。

昭和 51 年藤井が第 24 回総会の会長をつとめてから実に 12 年ぶりの本学会 2 人目の小児科医による会長が、前期グループ研究の主要メンバーである小林裕会長なのである。会長企画のこのシンポジウムで私はまず 3 つの目的を置いた。

第 1 はこの肥大化した学会が専門分化して平素は小児の特殊性を広く伝えることができないために、小児科以外の会員に現在の小児化学療法がどのように高いレベルに達しているかを知って頂きたい。またメーカー関係の会員には将来の小児化学療法剤の開発に資する内容を伝えることである。第 2 は進歩した新しい小児化学療法を日常小児診療に携わっている医師に伝え、明日からの実地の診療の向上に役立てることである。このためには小林会長の尽力で神戸市医師会、小児科医会からの参加を

得ることができた。第 3 は小児化学療法専門家の間で切磋琢磨し将来の学問的發展のために、問題点を明らかにし、貴重なヒントを得ることにあった。幸い本学会へは招待講演者として、G. H. McCracken Jr. 教授と J. D. Williams 教授を私のなかだちと会長の英断で招くことができた。ICAAC と ISC の President, President Erect を同時に日本の学会に並べるのは恐らく空前絶後と思われる。したがってこの貴重な機会を利用し、同時通訳をつけてシンポジウムの最後までお二人に参加を願う貴重な発言を頂くことにした。したがってシンポジスト間の討論を節し、場内からの発言を優先的に求めた後、専ら特別参加の外人教授の意見開陳という変則的演出によったのは全く上記目的を達成するためであった。

(藤井)

1 薬物動態の面から

豊 永 義 清
山梨赤十字病院小児科

新生児期を含めての小児期における抗生剤の投与設計は、各年齢時におけるそれぞれの薬剤の Pharmacokinetic parameter を知った上で、対象とする起因菌および疾患、そして患児の基礎疾患の有無などの因子を考え、薬剤を選択し、その投与量、投与間隔、投与方法を決定すべきであるのは、衆知の事実であると思われる。演者が示した血中濃度推移は、感染部位の組織内濃度をそのまま反映してはいないが、その組織内濃度を測定し得ない臨床の場において、使用する各薬剤の濃度推移を知った上で、得られる各 parameter を知っておくことは重要と思われる。演者は、数種の CEPs を主として取りあげ、各年齢時の濃度推移を示し、原因菌の MIC₉₀ をからめて、得られた各 parameter より薬剤の適性投与量、投与間隔について口演した。

1) 各年齢時における血中濃度推移

新生児期を 0～3 日、4～7 日、8 日以上で 3 群に分け、また小児を 6 歳未満、7 歳以上の 2 群に分け、成人とも濃度推移を比較検討した。更に新生児期を成熟児、未熟児に分けて比較検討を行なった。IPM 20 mg/kg 1 時間点滴静注、CAZ 20 mg/kg one-shot 静注時、TOB 1.5 mg/kg 30 分点滴静注をとりあげ、新生児期から成人までの濃度推移を比較した際、いずれも C_{max} は小児期と成人ではほぼ同様の値をとるが、新生児期では低い値を示していた。しかし、半減期は年齢が幼若なほど明瞭に延長していることが認められた。CTX および CTRX を例にとり、成熟児、未熟児を比較したが、同日齢ではいずれも未熟児の半減期は延長しており、成熟児

0～3日と、未熟児8日以降の群の半減期がほぼ同様の値を示す傾向であった。

2) 薬剤の投与量依存性および薬剤間における濃度推移の比較

AZT, IPM を例にとり、10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, あるいは 40 mg/kg の濃度推移を示したところ、小児においては明瞭な dose response を認めた。また CTM, CAZ, CTRX を同量投与した場合の濃度推移は明らかに半減期の違いによる有意な差を示していた。

3) Effective AUC (濃度漸減曲線での MIC_{80} 以上の AUC の面積), Time above MIC_{80} および C_{max}/MIC_{80}

(1) 対応する菌種が異なれば、その薬剤の適応菌種でも、上記の3つのパラメーターは非常に異なった。

(2) 菌を限定して、数種の薬剤で各パラメーターを比較した場合、薬剤の投与量がいくら同じでも、3つのパラメーター値は異なった値を示していた。

(3) 同一の薬剤で、投与方法を変えた場合、ここでは AZT をとりあげたが、 C_{max} が変わっても、eAUC は静注よりも点滴静注が優り、time above MIC_{80} は変化しないなど、有意な差は得られなかった。

(4) 各年齢別のパラメーターを知るために CTX で日齢別に比較したが、日齢が幼若な程、各パラメーター値が大きくなることが確認された。成熟児 4～7日、未熟児 22～28日の値が同程度であった。

(5) 複数の菌に対して、IPM, CAZ をとりあげ、各パラメーター値を比較した場合、両剤の MIC_{80} 値、半減期の差により、IPM は *S. aureus* に対してのみ CAZ よりも高い値を示した。また、呼吸器感染症の原因菌に多い *Klebsiella*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* に対して、CTM と CAZ によって比較した場合、CTM の MIC がいずれも高く、 C_{max} が低いため、CTM の各パラメーターはいずれも小さい値を示した。

(6) Eagle の理論に合わせ、1日3回の投与の濃度推移を AZT, CAZ により示したところ、理論的にも AZT での適応がない。*S. pneumoniae* に対しての AZT の各パラメーター値は小さく、投与量、投与回数は不十分であることを確認したが、他は理論的にも満足の結果を得た。

(7) 経口薬について、CCL, CFIX, RKM をとりあげ、CFIX は1日2回、他剤は1日3回のそれぞれの濃度推移を示し、数種の菌に対する各パラメーター値を、Eagle の理論に合わせて解析したところ、CCL では *Klebsiella*, *H. influenzae* に対して time above MIC_{80} が2時間に至らず、1日3回投与は理論的には有効でないことを示唆し、CFIX では適応菌種に対しては2回

投与で充分であることが確認された。また RKM では、10 mg を 15 mg/kg にすることにより、適応菌種に対して、理論的にも有効であることが各パラメーター値より確認された。

以上より、投与設計にかかわる factor は、演者が述べた3つのパラメーターだけではないと考えるが、これらを知っておくことで、選択すべき薬剤を限定し、適切な投与量、投与間隔を考える一助になると思われる。

2 薬物の構造・代謝の面から

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

今回は小児に化学療法剤を使用する場合の問題点のうち、抗生剤の構造上の面からは腸内細菌叢への影響、テトラゾールと出血傾向を、代謝の面からは cefotaxime とその代謝物の体内動態、抗菌力を選び報告した。

1) 抗生剤投与と腸内細菌叢

成人に比べ小児（特に1歳以下）では抗生剤の投与によって腸内細菌叢が変動しやすく、この結果として下痢や菌交代症、ビタミンK産生腸内細菌の減少による出血傾向の危険が増加することになる。

構造上の問題として、第1に腸管内では活性がない、いわゆるプロドラッグ剤と従来の抗生剤の腸内細菌叢への影響を比較してみた。

プロドラッグとしては cefpodoxime-proxetil を、従来の薬剤として cefixime を選び、その小児用製剤を1回体重 1 kg 当り 3 mg を目標にして cefpodoxime は1日3回、cefixime は1日2回投与し、投与前・中・後の糞便 1 g 当りの細菌数を測定した。

Cefpodoxime を投与した4例では、投与中に下痢が起こり、糞便より活性型である R-3763 が 114 $\mu\text{g/g}$ 検出された1例を除き、腸内細菌叢に大きな変動は認められなかった。

Cefixime を投与した10例では、大きな変動が認められなかった症例はわずか3例で、残りのうち2例は好気性菌が著しく減少し、5例は好気性菌、嫌気性菌のいずれもが著しく減少した。嫌気性菌の変動が大きかった症例では、5例中4例に糞便から cefixime が 30.6～1272 $\mu\text{g/g}$ 検出された。

小児用経口抗生剤の投与と下痢の頻度を調べてみると、腸内細菌叢の変動の最も大きい amoxicillin とクラバン酸の合剤で下痢の頻度が最も高く、腸内細菌叢の変動の少なかった cefpodoxime では抗生剤の投与がなされていない対象群とはほぼ同程度であった。

2) テトラゾールと出血傾向

抗生剤に伴う出血傾向の発現には、経口摂取の低下や腸内細菌の減少に付随するビタミンKの補給の不足とともに、テトラゾール基の存在によるビタミンKの再利用障害が指摘されている。

我々の実験では通常のマウスに methyl-tetrazolythiomethyl 基 (MTT) を 100 mg/kg, 1日1回, 7日間投与した後もヘパラスチ値に変化はなかったが、ビタミンKの含まれない餌で飼育したマウスや腸内細菌叢を持たない無菌マウスでは、MTT 投与後ヘパラスチンテストの延長がみられた。

臨床で5例に cefoperazone を 20 mg/kg 静注した時の血中 MTT を測定すると、15分に0.9~2.9 µg/ml のピークがみられ、またウサギでは CPZ を1回 200 mg/kg 1日2回 10日間連日の投与すると2日目から MTT の蓄積傾向が認められた。MTT を含む他の薬剤でも同様の傾向があり、臨床でこれらの薬剤を大量に投与する時には注意が必要と考えられた。

ビタミンK欠乏時に出現する PIVKA-II の陽性率を新生児で栄養法別・抗生剤別に検討すると、構造中に MTT を有する薬剤の投与例では PIVKA-II 陽性例がみられるが、MTT を持たない抗生剤の投与群では陽性例がみられず、禁乳やビタミンKの含有が少ない母乳が与えられた例ではビタミンKの多い粉乳が与えられた例に比べ PIVKA-II 陽性率は高いとの結果であった。

3) MTT と血小板機能

感染症で入院した小児は、非感染症例に比べて ADP による血小板凝集能が低下しており、症状の軽快とともに凝集能も改善する。

この改善の程度を使用抗生剤の MTT の有無別に検討すると、MTT を持たない薬剤では明らかに改善が見られるが、MTT を持つ薬剤では抑制が見られる症例があった。

4) 代謝

CTX と des-CTX の抗菌力、相乗作用の有無について検討すると、臨床分離の大腸菌 50 株では MIC は CTX, CTX+des-CTX (1:1 配合), des 体の順になり、des 体にも抗菌力があり、synergy は7株, partial synergy は 25 株であった。

ブドウ球菌 52 株については、大腸菌に比べ抗菌力は全体的に劣り、synergy はなく、partial synergy が6株と、代謝されると抗菌力が悪くなるとの結果であった。

CTX の体内での代謝については、成人では CTX 投与後の体内動態は2時間以降に desacetyl-CTX の方が高い濃度になるが、新生児では CTX の半減期が長く、6時間まで CTX 本体の方が高い値を示した。乳幼児は、3時間までは CTX の方が高いとの結果であり、学

童は成人と同じで 1.5 時間で des 体の方が高い値となり年齢により代謝が異なるとの結果であった。

代謝については今後更に検討を重ね、改めて報告したいと考えている。

3 薬物の競合の面から

藤田 晃三

旭川医科大学小児科

競合という言葉は狭義には、ある結合部位を2つの薬剤が争うといった意味であるが、ここでは化学療法剤が色々な場面でほかの物質と相互に作用し、臨床的な問題を起こしてくる場合と、広義に解釈して概説する。

化学療法剤の競合を機序の面から考えると、1) 蛋白結合のかかわる問題 (組織・臓器移行, ビリルビン代謝など), 2) 肝酵素を介する相互作用, 3) 神経・筋終板における受容体の競合, 4) 腎臓における受動・能動的分泌・再吸収における相互作用, 5) ビタミンKやディゴキシンなど腸内菌叢を介するもの, 6) メチルテトラゾールチオール基の凝固系・エタノール代謝への影響, 7) 経口化学療法剤の腸管吸収にかかわるもの, などがあげられる。また、個体側の面から考えると、こうした問題が起こる可能性が高いのは、新生児・未熟児のほか、心臓、腎臓、神経、呼吸器、血液・悪性疾患などなんらかの基礎疾患のある患者における感染症の場合である。時間の制約もあり、これら多くの問題の中から、新生児のビリルビン代謝、肝酵素を介するエリスロマイシンとほかの薬剤との相互作用、化学療法剤の腸管吸収に与える食事の影響、の3つの問題について以下に述べる。

未熟児の核黄疸の多発の原因が、スルフィソキサゾールの予防投与によるという報告が SILVERMAN らによってなされ、それがアルブミンと結合したビリルビンの薬剤による追い出しによるという発見は歴史的な事実である。それ以来、化学療法剤を含め多くの薬剤についてその危険性が論じられている。新生児の高間接ビリルビン血症患者における遊離ビリルビン値は総ビリルビンのわずか 5~10% であり、蛋白結合したビリルビンの 10% が薬剤より追い出されれば、遊離間接ビリルビンは倍以上になり、理論的には 15% の追い出しがあれば危険といわれる。この場合総ビリルビンに動きはなく、黄疸の増強といったことに反映されない点に臨床的な観察の難しさがある。現在では SILVERMAN らが行なったような観察は不可能で、その経験をもとに、*in vitro* の実験系でこの種の危険を予測することになる。その方法は色々発表されているが、最近になって、BRODERSEN の発表した薬剤のビリルビン追い出しをみるペルオキターゼ法

と、アルブミンのビリルビン予備結合能の低下をみる方法を用いて、新しく開発されたセフェム系抗生物質などについての成績が発表されている。報告によると、危険性のある薬剤はセフトリアキソン、モキサラクタムなどで、セフォタキシム、セフトゾキシム、セフトチディムなどは危険性が少ない。また、イミペネム、アズトレオナム、アズロシリンなどでは追い出しが認められない。今後開発される薬剤では、この種の情報が不可欠で、臨床的には黄疸のない新生児に薬剤が投与された時のアルブミン予備結合能をみて、*in vitro*の実験成績と一致するかどうかの検討が必要で、危険といわれる薬剤については黄疸のある新生児には使用を控える必要がある。

エリスロマイシンとカルバマゼピンの相互作用は、痙攣のある子供にカルバマゼピンが投与されていて、感染症罹患に伴いエリスロマイシンが投与され、傾眠、運動失調、眼振房室ブロックなどカルバマゼピン中毒が出現した症例が報告されている。薬物動態の上で両薬剤を併用すると有意にカルバマゼピンのクリアランスが低下し、その代謝酵素系であるチロクローム p 450 系の競合的阻害と考えられている。エリスロマイシンとテオフィリンの相互作用については、喘息患者がテオフィリンを連日投与されていて、感染症でエリスロマイシンを投与された時に嘔吐などの出現が報告されている。小児では喘息でテオフィリン連日投与療法を受けている子供に、エリスロマイシンを1週間併用した群と投与前の薬物動態を比較し、投与後は有意にクリアランスが減少し、血中濃度が上昇したとの報告がある。併用時には注意が必要である。

経口抗菌剤の吸収に対する食事の影響については、新しい薬剤では開発の段階でこの種の検討がなされ、わが国でも多くの報告がなされている。これまでの成績をまとめると、吸収の低下するものとしてベネシリン V、ベニシナーゼ耐性ペニシリン、アンピシリン、セファレキシン、テトラサイクリンなど、吸収が遅れるものとしてアモキシシリン、セフラジリン、セファクロール、サルファ剤など、影響を受けないものとしてサイクラシン、バカンピシリン、新しい経口セファロスポリン剤、エリスロマイシンエステルなど、吸収が逆によくなるものとしてエリスロマイシンエチルサクシネートがあげられる。投薬の指示が難しい乳幼児ではこうしたことを考慮した薬剤の選択も必要である。

小児では競合により実際に臨床的な問題に至った報告は少なく、あくまで可能性として起こり得るということが多いが、知識としてこうした情報を得ておくことは重要である。

4 小児用製剤の問題点

岩井直一
名鉄病院小児科

小児用製剤の問題点として、服用性の問題をとりあげ、若干検討した成績について述べた。

まず、薬剤およびそれにかかわる医師、保護者、それぞれの問題点と役割が何であるかをさぐるために、0～6歳児の保護者と小児科医を対象にした2種のアンケート調査を実施した。回答結果の概略を示すと、①医師の小児用抗生剤の処方形態は、3歳以下のものに対しては“こな薬”処方、“水薬”処方が半々で、4歳以上のものには大多数の医師が“こな薬”処方である。また抗生剤と他の薬剤との混合については、約6割の医師が混合すると回答している。②保護者の投与方法は、“こな薬”処方では、“水薬”にして服用させているものが0歳児では8割、3歳児では5割、6歳児では2割前後を占めており、3歳以下では半数以上がこうしたのませ方をしている。一方、“水薬”処方では、約9割のものはそのまま服用させていると答えている。また服用の際に使用するものとしては、水が圧倒的であるが、0～1歳児ではミルク、1～3歳児ではジュースが1～2割に用いられている。なお、砂糖、はちみつ、ヨーグルト、アイスクリームなどを用いるものはごくわずかである。③服用拒否、困難については、医師の回答では3歳以下に多く、この年齢層では10名弱の医師が“しばしば経験する”と答えている。一方、保護者からの回答は、“どの薬のものめない”と答えたものは各年齢を通して3%を超えることはなく、また“薬によってはのめない場合がある”と答えたものは1歳児が最高で、“こな薬”処方で26%、“水薬”処方で15%である。なお、この頻度はどの年齢においても“水薬”処方で低い傾向にある。④服用拒否、困難の理由として医師があげているのは、“こな薬”処方ではどの年齢も“にがい”、“におう”、“こな薬がいや”、“量が多い”が多く、これに“ザラザラする”が続いている。また“水薬”処方では“におう”、“にがい”、“水薬がいや”が多い。一方、保護者があげている理由は“こな薬”処方、“水薬”処方ともに“にがい”が最も多く、その他には“こな薬”処方では“におう”、“量が多い”、“ザラザラする”、“水薬”処方では“におう”が目立っている。⑤このような服用拒否、困難に対する医師の対処方法は大きく3つに分けられ、最も多いのがのませ方の指導で、これに続くのが保護者、子供に薬の必要性を説く、そして薬剤、剤型、製剤などの変更となっている。⑥服用の正確性については、指示通り服用させていると回答した保護者は0歳児で約80%、1歳以降で

は60~70%である。服用が中断する理由は、各年齢を通して“症状がなくなったから”、“のみ忘れた”が多く、3歳以降では“幼稚園、保育園に行っていたから”が多くなる。⑦保護者が希望する処方剤型は“こな薬”および“水薬”が多いが、どちらかといえば3歳以下では“水薬”、4歳以上では“こな薬”をより希望しているといえる。なお、錠剤の希望が5歳で10%近くみられる。⑧一般のシロップ剤についての医師の使用状況は、約35%の方は3歳以下のものには“よく使う”と回答している。⑨錠剤、カプセル剤に関しては、医師の約半数は既に5歳で小さい錠剤を、6歳で小さいカプセル剤を使用している。また保護者は、小さい錠剤は3歳で1/4、5歳では半数がのめ、小さいカプセル剤は5歳で1/4がのめると答えている。⑩小児用製剤に関して小児科医が望んでいることは、大きく3つに分けられ、一つは小児の好みといったものを見直してほしいということ、一つは多様な対応ができるように、種々の剤型、製剤を開発してほしいということ、そして最後の一つは保護者に親としての自覚をしかともっていただきたいということである。以上の回答結果からさぐりえる問題点については、シンポジウムで述べた通りであるが、その要点は上にあげた医師の要望、意見に凝縮されているように思われる。

次に、既存の小児用製剤を用いて、“小児がどのような製剤を好むか”といった点について、若干の検討を行った。結果については常識の域を出ていないが、実施したものの感触として強調しておきたいことは、子供達が粒子の大きさや口の中に入れた時の溶解性、ゼラつきといった点に極めて神経質であること、色、におい、味などは既存の製剤と大きくかけ離れない方が無難なのではないか、更に小児用製剤においてはフレーバーのもつ意味がとりわけ大きいのではないかとしたことである。

5 坐剤の臨床

阪田保隆

久留米大学医学部小児科

小児での抗生物質投与の場合、経口投与での服薬困難例、筋肉注射での大腿四頭筋短縮症の問題、静注投与での血管確保の困難例がある。そこで、現在市販されている抗生物質坐剤の内、ABPCおよびCZXの坐剤をとりあげ、両剤の体内動態、臨床効果の検討を中心に述べる。

1. 体内動態

ABPC 坐剤：125 mg, 250 mg 剤投与後の平均最高血

漿中濃度は、ともに投与後15分で、各々4.8, 7.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、平均半減期はそれぞれ0.65, 0.72時間で、同量の経口投与例での平均最高濃度と比較すると、約4倍の高い値を示した。また、成人でのABPC 250 mg 1回筋注時の平均最高血漿中濃度は6.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、小児の同量坐剤投与時の値に匹敵した。ABPC 同量の坐剤、経口剤、静注剤投与における尿中濃度、回収率（投与後6時間まで）の比較検討では、125 mg 投与の場合、坐剤投与群では、0~2時間の尿中濃度が高く、回収率は45.6%で静注群と類似した。250 mg 投与では、尿中濃度は静注群より低値で、経口剤群に匹敵し、回収率は24.7%であった。

CZX 坐剤：125 mg, 250 mg 剤投与後の平均最高血清中濃度は、ともに投与後30分にみられ、各々4.6, 8.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、平均半減期はそれぞれ0.67, 0.79時間で、ABPC 坐剤投与の場合に類似した。投与6時間までの尿中回収率は、125 mg, 250 mg 投与群で各々31.3, 32.2%であった。

2. 臨床効果

ABPC 坐剤：一般臨床試験での453例では、有効率は93.8%で、細菌学的効果では、分離菌の消失率はグラム陽性球菌で90%、グラム陰性桿菌で72.2%、全体で80.5%であった。坐剤投与群と、主に咽頭炎、扁桃炎、気管支炎の急性呼吸器感染症におけるABPC 経口投与群（同量）、細菌性肺炎におけるABPC 静注投与群（半量）および急性化膿性中耳炎における経口ABPC 投与群（同量）の比較検討試験では、臨床効果の有効率、細菌学的効果、副作用において有意差はみられなかった。

CZX 坐剤：一般臨床試験での248例では、有効率95.2%で、細菌学的効果では、分離菌の消失率は *S. aureus* 88.9%、*E. coli* 95.8%、*H. influenzae* 83.3%、全体で83.1%であった。また、細菌性肺炎における坐剤投与群（50~100 mg/kg/日）とCZX 静注投与群（60 mg/kg/日）との比較検討試験では、臨床効果の有効率、細菌学的効果、安全性において有意差はみられなかった。急性化膿性中耳炎に対する一般臨床試験での臨床効果は有効率73.7%、分離菌の消失率は88.2%であった。

3. 副作用および臨床検査値異常

ABPC 坐剤投与群（478例）では下痢3.6%、軟便1.3%で、CZX 坐剤投与群（314例）の方に下痢頻度（8.6%）が高いが、両群ともに坐剤投与にみられる肛門部疼痛、肛門周囲発赤、びらん以外は、従来の β -lactam系抗生物質投与と比較して、副作用の症状、臨床検査値異常の出現率は変わらなかった。

また、小児における ABPC 坐剤投与時の糞便内細菌叢への影響を、同量の ABPC 経口投与時の場合と比較して検討したが、両投与群ともに著しい細菌叢の変化はみられなかった。

4. 坐剤投与に関する調査

ABPC 坐剤投与での 130 例の回答において、使用頻度に関しては、多く使用しているのは 6% で、時々使用が 62% と最も多く、まれに使用は 30% であった。また、内服および注射に比べて使いやすさとの回答は各々 63, 95% であった。CZX 坐剤投与 72 例での、その投与理由では、内服を嫌う 49%, 内服困難あるいは不能 31%, 確実に投与できる、血管確保困難、入院できないが 12.5~9.7% と続いた。

ABPC, CZX の両坐剤は、いずれも良好な血中濃度と有効性、安全性を有していることより、 β -lactam 系抗生物質の経口剤、静注剤の使用と比較して利点が多いと考えられた。

6 経口剤の臨床一中等症までの気道感染を中心に

目黒英典

帝京大学医学部小児科

外来の急性気道感染症（普通感冒から肺炎まで含む、以下カゼと略す）の約 90% が非細菌性であるとされる。カゼの抗生剤使用法において最も大切なことは、ウイルス性カゼには抗生剤を乱用しないことである。しかし、典型的な例はウイルス性、マイコプラズマ性あるいは細菌性と臨床診断できるが、鑑別不可能な例も多いことが問題である。したがって微生物学的検査をうまく使いながら、必要と思われる例に抗生剤を開始し、菌陰性なら中止、陽性なら適合剤を継続するというのが一法である。

具体例として、演者が 1987 年 7 月より 10 か月間に行なった外来での抗生剤使用状況を報告する。帝京大学小児科週 3 回、川口市内 S 病院 小児科週 2 回の外来で 10 か月間に延べ 5,561 人の有病受診者を診療した。このうち急性期に演者が診療し、抗生剤を処方すべきか否かの決定を要したのは 3,056 例であった。

カゼおよび麻疹 2,408 例の 638 例 (26.5%), 急性不明熱 103 例の 14 例 (17.5%) に抗生剤を用いた。以下臨床診断別に示す。

普通感冒およびインフルエンザ様感冒 1,101 例では 127 例 (11.5%) に処方し、このうち 42 例に *H. influenzae* (以下 Hi), 13 例に *S. pneumoniae* (以下 Sp), 5 例に *S. pyogenes* (以下 GAS) を有意菌として検出し、

中耳炎合併、リンパ節炎合併などを合わせて 84 例 (66.1%) は処方が適当と判断した。使用薬剤は乳幼児の Hi 感染症を目標に、AMPC または藤井分類 6 群 CEP が主体であった。

急性咽頭炎 530 例では 246 例 (46.4%) に処方し、このうち 71 例 (31.4%) に GAS, 29 例に Hi, 6 例に Sp を検出、中耳炎合併 18 例などを含めた 143 例 (58.1%) の処方は適当と判断した。使用薬剤は年長児学童は 1 群 PC, 乳幼児では AMPC を基本としたが、臨床研究中の 6 群 CEP も多用した。

これらの上気道炎で抗生剤を用いなかった例の中から、Sp による化膿性髄膜炎 1 例、大葉性肺炎 3 例が発症した。Sp はウイルス性カゼと鑑別し難い上気道炎を起こし時に全身性感染症に進転するが、その頻度は低く上気道炎全例への予防的抗生剤投与はもちろん肯定できない。発症後速やかに対処する以外に方法はない。

下気道炎 515 例では 130 例 (25.2%) に処方し、このうち 48 例 (36.9%) に Hi, 12 例に Sp を検出したのを始め 76 例 (58.5%) の処方は適当と判断した。乳幼児の下気道炎では Hi を目標とした処方が主体で、AMPC または 6 群 CEP 中心であった。また、細菌性下気道炎のうちの一部は RS などのウイルスの細菌二次感染例であった。

肺炎 115 例では直ちに入院させた者 8 例、抗生剤処方 77 例 (67.0%), 対症療法 30 例であった。病因として RSV 26, Hi 19, *M. pneumoniae* 12, Sp 6 の順の頻度であったが、RSV 例では 10 例で Hi (4 例) または Sp (6 例) の二次感染を伴っており、乳児の *C. trachomatis* 肺炎 2 例を含め、56 例 (48.7%) に抗生剤療法の対象となる病因を見出した。

麻疹 82 例では咽頭または nasal wash の細菌培養を行ない、potential pathogen が検出されたら抗生剤を用いることを原則とした。抗生剤処方、非処方にかかわらず 7 例が入院となったが、いずれも麻疹そのものの重症化が原因であり、抗生剤を処方した 20 例ではすべて細菌感染症が重症化することなく治癒した。

中耳炎 8 例、尿路感染症 3 例、Sp 肺炎 1 例を初診時に鑑別除外した 38°C 以上の急性不明熱 80 例に対して 14 例 (17.5%) に抗生剤を処方したが、結果的には処方群、非処方群に各 1 例ずつ細菌感染症が確定されただけで、ウイルス性上気道炎 (疑い含む) 34 例、突発性発疹症 28 例など、多くはウイルス性のもと思われた。したがって、中等症以下の急性不明熱は抗生剤の使用を急ぐ必要はなく、検査を行なって注意深く経過観察するのが最も良いと思われた。

以上 2,511 例中 651 例 (25.9%) に抗生剤を処方

し、436例(67.0%, 全体の17.4%)の処方は適当であったと自己診断した。

検出菌のうち Hi (201株)の9.5%が ABPC 耐性, Sp (159株)の10.7%が EM 耐性であったが, GAS (437株)では EM 耐性は1株もなかった。 β -ラクタム剤の効果の悪い Sp 感染症3例から β -ラクタム剤低感受性の Sp が検出され, 本耐性菌の増加傾向がうかがわれた。

乳幼児の細菌性カゼでは Hi が最も重要であり AMPC がまだ使用しうろと思われるが, 耐性状況から AMPC/CVA や cefixime が必要な地域もあるだろう。現在の日本では小児のカゼにおいて *S. aureus* はほとんど重要ではないが, 本菌に抗菌力の弱い cefixime 投与後の6例に1例の割合で *S. aureus* が咽頭の優勢菌として検出された。したがって本剤はウイルス性カゼに乱用すると *S. aureus* 感染を誘発する危険性があるかも知れない。

7 注射剤の臨床—化膿性髄膜炎を中心として

春 田 恒 和

神戸市立中央市民病院小児科

生後29日の *E. coli* 髄膜炎例で症状発現18時間後の髄液所見は細胞数 4,080/3, 糖 54 mg/dl, 蛋白 70 mg/dl, 塗抹陰性であったが, 5時間後には細胞数 54,000/3, 蛋白 327 mg/dl と著増, 糖は 4 mg/dl と著減, 塗抹でもグラム陰性桿菌を認め抗生剤投与を開始した。培養では初回 7.5×10^8 から5時間後 2×10^8 CFU/ml に増加した。この間一般状態の悪化はなく全治したが, 本症の初期の変化が急激で, 起炎菌判明を待たずに抗生剤投与開始の重要性が示された。本邦における化膿性髄膜炎の主要起炎菌種は 1966~1978 年の我々の調査および 1979~1984 年の藤井らの調査でも1か月未満と1~3か月未満では *E. coli* と *Streptococcus* sp. が, 6か月以上では *Hemophilus* と *S. pneumoniae* が主要菌と考えられた。この間の3~6か月ではこれら4菌種が混在しており, 菌判明前の第一次選択剤は少なくともこの4菌種に確実に奏功する必要がある。従来第一次選択剤は ABPC と幼児児には GM, それ以後では CP の併用であるがいずれの併用にも種々の欠点があり, 特に4菌種が混在する3~6か月ではどちらを用いても不十分で, 新しい第一次選択剤を見出す必要がある。化膿性髄膜炎の化学療法が困難である主な理由は, 抗生剤の髄液中移行が血液髄液関門によって制限されていることや, 髄液中での感染防御能が乏しいため宿主側因子との協力が

期待できないことで, 抗生剤による殺菌が必要である。DECAZES らの動物実験でも髄液中濃度が *in vitro* MBC をかなり上回らないと髄液中細菌数は有意に減少しないという成績がみられる。IPM を用いた *E. coli* 髄膜炎例で初回髄液中生菌数は 10^8 CFU/ml で CTX を1回投与し 10^6 /ml に減少, この時点で IPM に変更, IPM の髄液中濃度は MBC 0.39 μ g/ml の 37, 21, 14 倍に達していたにもかかわらず菌は消失しなかった。このように *in vitro* MBC を大幅に超えても殺菌できない症例もあるので, 髄液中濃度はできるだけ高いことが望まれる。そこで家兎 *S. aureus* 髄膜炎における各種 β -ラクタム剤 100 mg/kg 静注時の髄液中移行を検討した。現在, first choice の PCG, ABPC と 22 薬剤について2時間までの AUC 髄液血清比百分率を比較すると, PCG の移行は極めて悪く CTT, CTM 以外はすべて PCG より優れている。ABPC の移行は良好であるが, LMOX はさらに優れ, CAZ は ABPC とほぼ同等, IPM, CTRX, CMD, CPZ, CMNX, CYX, CDZM, CXM, CPIZ は 10% 以上である。

抗菌力の面で MIC を新薬シンポジウムの成績から検討すると, AUC 髄液血清比百分率が PCG 以上の薬剤の中で 1μ g/ml 以下で抑制できる臨床分離株の率が主要4菌種すべてに 90% 以上の薬剤は, CAZ, CTRX, CTX, CDZM, CZX, CMX, CZON, FMOX の 8 剤である。この 8 剤の MIC₉₀ をみると, CTRX, CTX, CMX, CZON はほぼ同等, FMOX は 3 菌種, CAZ は 2 菌種, CDZM, CZX は 1 菌種でこれらより劣っている。次に CTRX, CTX, CMX, CZON, CZX 5 剤の主要4菌種に対する MBC を検討した。5 剤の MBC₉₀ と 2 時間までの AUC 髄液血清比百分率をみると, CTRX, CTX, CMX の抗菌力はほぼ同等, CZX は *S. agalactiae*, CZON は *E. coli* でこれらより劣る。一方, 髄液中移行からみると CMX は CTRX, CTX に及ばない。CMX, CZX, CZON も適当な症例にはもちろん奏功するはずであるが, 菌判明前の第一次選択剤とするにはその差はわずかでも奏功率がより高いことが要求されるので, 総合的にみて CTRX, CTX が最も適格と考えられる。新 β -lactam 剤の臨床成績について内外の文献を集計してみても CTX, CTRX はともに高い有効率で第一次選択剤の資格が裏づけられている。

第3世代セフェムが無効で従来の ABPC を主体とした治療なら奏功する菌種にリステリアがある。本邦では1か月未満だけでなく6か月以上の乳児期後期にもピークがある。7か月男児例で初回髄液の塗抹は陰性で CTX を開始, 翌朝グラム陽性桿菌が検出され ABPC へ変更したが間に合わず死亡した症例を経験した。このよ

うな失敗を避けるためには ABPC との併用で開始し菌判明後適切な方を残すはかない。しかし併用によって髄液中移行の低下が懸念されるので家兎を用いて実験した。CTX と ABPC 各 100 mg/kg を同時に投与した場合、CTX, Des-acetyl CTX, ABPC いずれも単独群と併用群の間に有意差がなく、また CTRX と ABPC の場合でも同様であった。すなわち CTX, CTRX は ABPC と併用しても相互の髄液中移行に影響はないと考えられた。しかし 2 剤を併用するならグラム陽性菌は ABPC で、陰性菌は LMOX, CAZ, AZT でカバーしてもよいと考えられる。これらと ABPC 同時投与の場合、これらは両群間に有意差がなかったが ABPC では併用群の方が有意に低下しており併用によって ABPC の髄液中移行が妨げられると考えられた。併用による髄液中濃度の低下が人体でも起こるか否かは分からないが人体での検討は不可能で、本症の特性から考えて不利な可能性のある組み合わせは避けるべきである。

以上、主要 4 菌種に対する殺菌力、髄膜炎家兎における髄液中移行効率、ABPC との併用時の功罪からみて現時点では CTX あるいは CTRX と ABPC の併用で開始するのが適当と考えられる。

8 化学療法の限界

神谷 齊・荒井祥二郎

三重大学医学部小児科

抗菌薬による治療に際しての limiting factor としては、薬剤自体の持つ問題、病原菌の持つ問題、宿主側が持つ問題の 3 つに大別される。薬剤の問題としては体内動態、代謝、競合、剤型、投与方法、抗菌力、副作用などそれぞれに小児特有の問題があるが、他の演者が詳細に報告された。病原菌の問題としては、抗菌薬への感受性、耐性化、病原菌の変遷などがある。特に臨床的に重要な問題は抗菌薬の使用によって起こる耐性化の問題である。患者より実際に得られる病原菌に対し、使用する薬剤が感受性を *in vivo* で有するか否かが当然のことながら重要である。宿主側の問題としては未熟児、新生児という免疫学的に特殊状態が成長過程の中で小児に存在する。また小児の悪性腫瘍、原発性免疫不全児などが持つ免疫不全状態では、感染症の治療も異なってくる。以上のように化学療法の限界には種々の因子が存在するので、今回は新生児および続発性免疫不全状態にしばり、臨床例を中心にして例示し検討を加えた。

未熟児・新生児は成熟児と比較すると、免疫学的未熟性にとり感染防御機能の低下、腸内細菌叢の形成不全、薬剤の吸収、排泄過程に影響する腎機能、肝機能の

未熟性が存在するため、重症感染になりやすく抗菌薬の使用に加え、r. globulin の補充療法などの supportive care が必要になることがしばしば存在する。また小児悪性腫瘍の患者では、腫瘍自体と抗腫瘍剤の副作用によって、生体の感染防御バリアーが破壊されるため、抗菌薬の効果に制限が加えられる。これらの症例の臨床経過中に起こる感染は、抗菌薬の限界そのものを示していると考えられる。

従来、抗菌薬の効果と最も関係の深いものは顆粒球数の変動であり、次いで基礎疾患の治療によって変化する液性および細胞性免疫といわれている。また抗腫瘍剤の副作用による粘膜の障害は、皮膚、粘膜バリアーを阻害して感染症への進展を容易にする。また、小児では歯を持つ率が高いうえに、永久歯へ替わるため歯がぬけることも多く、口腔内の清潔が保ちにくい条件が生理的にもそろり時期である。もちろん臨床症例では、これらの不都合な条件を充分想定して抗菌薬の投与を実施するが、なおかつ感染が成立する現状である。臨床例として 8 歳の急性骨髄性白血病児の歯肉炎、18 歳の末期骨肉腫症例の口内炎、6 歳急性骨髄性白血病児の肺炎で顆粒球輸注が効果を示した症例、8 歳の悪性リンパ腫の肺炎例で、自己顆粒球の回復で感染が改善した症例、1 歳の急性リンパ性白血病でくり返す感染が γ -globulin の補充療法で改善した例をそれぞれ呈示し、臨床症例における化学療法の限界について示した。

また顆粒球の効果を *in vitro* で知る方法として、*S. aureus*, *E. coli* を顆粒球のみ添加、抗菌薬のみ添加、顆粒球と抗菌薬を添加、コントロールの 4 つの条件下に培養し、その生菌数を測定して顆粒球の働きについて示した。

以上示したような症例へどのように対処するかであるが、まず第 1 に抗菌薬を過去のデータに基づき適切に選択し使用することである。化学療法に限界は存在するとしても最も有効な武器である。例えば小児悪性腫瘍の治療中の感染では、敗血症、肺炎、肛門周囲炎、口腔内感染症などが多く、その起炎菌は *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *S. aureus*, *Candida* などが代表的であることは知られており、当然選択すべき薬剤も決まってくる。しかし、しばしばその他の opportunistic pathogen が起炎菌になったり、予想以上に個体の条件が悪化することがあるわけであり、病状をよくみて使用薬を選択することである。

第 2 は補助療法である。小児は体も小さいので、成人一人から採取できる 1×10^{10} 個の顆粒球の輸注により充分効果を示すことはすでに報告した（臨床医 12: 228~233, 1986）また γ -globulin の投与もオプソニン効果と

抗体の補充のために必要である。最近は顆粒球を増やす目的のため、granulocyte stimulating factor (G-CSF) も使用され、顆粒球数減少期間を減らすのに、ある程度の効果があがっており、今後さらに利用される可能性が高い。

第3に感染予防と抗菌薬の使用方法であるが、全身投与については過去にもいろいろ検討され効果は少ないとされている。しかし抗腫瘍剤による粘膜バリアーの破壊に対しては、抗菌薬、抗真菌薬の予防投与がかなり有効であり試みるべき方法である。

以上のように、宿主に免疫学的障害が存在する場合には抗菌薬の効果に限界があることがわかる臨床的事実がみられる。今後抗生物質がどのように改良されてもこの問題は続くものと思われ、この事実をふまえての感染対策が要求される。

9 副作用

本 廣 孝

久留米大学医学部小児科学教室

小児における抗菌剤の副作用は頻度に多少の違いはあっても成人に類似し、薬剤によっては小児特有のものもある。例えば、テトラサイクリン系薬剤を小児に投与した場合には、歯牙の黄染、エナメル質の形成不全、骨発育の抑制、頭蓋内圧の亢進、クロラムフェニコールでは新生児、特に未熟児の出生後早期に投与すると gray syndrome の出現することが知られている。合成抗菌剤の中ではサルファ剤を新生児期に投与すると黄疸の増強あるいは核黄疸を起こすことがあり、ビリルビンと競合する薬剤を新生児期に使用してはならない。キノロン系薬剤では、幼若動物で関節異常が認められており、小児に対してはナリジキシン酸、ピロミド酸以外の薬剤の使用は許可されていない。しかし、両薬剤でも関節異常が出現し矛盾を生じている。現在、某薬剤での臨床試験が開始されており、その成績によってはある程度の年齢まで使用可能になるかもしれない。

Prof. McCracken : Anser and Comment

1. Prof. 藤井の質問 (CPRX の新生児投与について) に対して

新生児期における CTRX の投与は、個人的には好みません。その最も大きな理由は投与経験が少ないことであり、その著しい半減期の長いことにあります。Dr. 藤田が示したビリルビンとの競合の問題は興味ありますが、臨床的な意味はよくわかりません。現在のところ、新生児期にセフェム系薬剤を投与するとすれば、CTX が最も良好な抗菌製剤のひとつと考えています。

2. 次に、各演者に簡単なコメントを述べたいと思います。

(1) 薬物動態に関して：AUC の問題、effective AUC は興味深く思います。その問題は動物実験および臨床においても同様に重要で、感受性 (MBC, MIC₉₀, MIC₉₉) を超える薬物濃度での薬剤の効果は臨床検討にて確かめられなければなりません。

(2) 薬物の構造・代謝に関して：薬剤の糞便内濃度の意義には興味があります。経口剤の場合、腸管からの吸収速度、吸収部位が関与していると考えられます。ABPC が AMPC と比較して下痢がより多いのもそのためと思われます。BAPC は上部消化管より迅速に吸収され、腸内細菌叢への影響は少ないと考えられます。MTT (methyl-thiotetrazole 基) を有する薬剤がビタミンKの合成を低下させることは興味があり、現在米国では、MTT を有する LMOX は使用されなくなりました。

(3) 薬物の競合に関して：EM とカルバマゼパムの競合は最も良い例で、テオフィリンも同様であり、臓器移植時のサイクロスポリン投与時にもみられます。RFP, CP とフェニトイン、フェノバルビタールとの干渉作用は非常に重要です。

(4) 小児用製剤の問題点に関して：成人が良いという味に対して、子供が嫌う場合がありますが、この問題に関しては、やはり薬剤の味と色の検討が良い方法と思われます。

(5) 坐剤の臨床に関して：カプリン酸の直腸吸収促進作用はすばらしく、Prof. 藤井や Dr. 西村らによる比較検討試験においても良好な臨床成績が示されていますが、米国では一般に坐剤は用いられません。今後、米国で坐剤の投与が検討されるとすれば、高齢者における感染症の場合と思われる。

(6) 経口剤の臨床に関して：鼻咽腔洗浄液の培養による分離菌と気道感染症の起炎菌との一致は明らかではありません。CFIX は、米国ではまだ認可されていません。第3世代の経ロセフェム系薬剤として広域の抗菌力を有していますが、*S. aureus* には無効であり、一部の *S. pneumoniae* に対しては効果がないかもしれません。本剤の臨床経験がさらに必要と考えます。

(7) 化膿性髄膜炎に関して：化膿性髄膜炎に対する投与抗生物質は、ほぼ米国のものと同じであり、異なることは生後2~3か月以降の患児にセフェム系薬剤を投与する場合には、ABPC を併用しないことです。*L. monocytogenes* は生後1週間を過ぎれば、非常に稀であり、免疫不全、ブルセラ症や水痘の発症後などの特殊な場合にみられます。IPM/CS の投与には注意深い配慮

が必要で、小児の髄膜炎での本剤投与群は他剤投与群 (ABPC+CP, セフェム系薬剤) よりも瘻癰の頻度が高いと報告されています。したがって、本剤の使用は耐性菌のみに限られると考えています。

(8) 免疫不全状態に関して：顆粒球減少がある発熱患児における抗菌剤の投与の問題として、AMPH の投与時期、 γ -グロブリン製剤の投与時期、抗菌剤の変更時期、免疫賦活剤の開始時期などがあり、統一された考えはなく、今後免疫賦活剤の検討が注目されます。

(9) 副作用に関して：合成抗菌剤による関節障害は幼若動物でみられますが、抗菌力の良好なキノロン系薬剤の小児科領域での検討が現在、Prof. 藤井らのグループで実施されており、おおいに期待しています。

ま と め

藤井 良知・本 廣 孝

8人の予定された演者、ならびに副作用の補足のためのプログラムにはなかった本廣共同座長の提示を含め、予定時間内に行なわれた発表は多くの originality を加えたものであった。小児化学療法の代表者を集めたせい、まず求めた場内よりの手は上がらなかった。座長はまず effective AUC と time above MIC₉₀ の新概念導入に敬意を表わしたが、従来の選択法、併用法の理論同様菌の種のみならず株による差異を考えると確率論的の応用は別として個々の症例で prospective に応用するのは難しい点、また腸内細菌叢の変動と下痢との関連が系統だてられるとともに、副作用としての下痢の定義の樹立の必要を述べた。次いで重要点である競合の問題に入り、MCCRACKEN Jr. の意見を求めたところ長々と意見を述べられ WILLIAMS の極く短い質問時間しか残らない状況となったが、このシンポジウムの企画に際して頭書に記したことはすべて実現し、uniqueness の目的は達し得たと思う。(藤井)

教育パネル

化学構造と活性および体内動態

司 会

石 神 襄 次

神戸大学名誉教授

各種薬剤の化学構造が明らかにされるとともに、構造上のどの部分が、どのような作用機序によって生体内で薬理効果を発揮するかを解明することが、重要かつ興味ある問題となっている。化学療法剤においても、それぞれの構造上の作用点が明らかになり、その基質に化学的

修飾を加えることによって、より有用な薬剤を開発する努力が払われている。かかる開発手段は既にサルファ剤において、その作用の本態がパラ・アミノベンゼンスルファンアミドであることが知られて、その側鎖の修飾から、より抗菌活性の強い、また体内における不活性化を少なくし、呼吸、排泄の面でも有用な製剤が出現したことは歴史的に明らかな事実である。それ以後、その他の抗菌物質においても同様な手段でそれぞれ第2、3世代の薬剤として改良が試みられている。特に β -ラクタム剤、ニューキノロン剤については、化学的に構造上の変化を与えるのみならず、立体異性によっても作用機序に変化のあることから、抗菌活性のみならず、生体内での代謝、標的臓器に対する分布状態、排泄、副作用軽減の面からも考察が加えられ、さらに化学構造上の面から人体実験を施行する以前に各々の特性を予知しようとする試みも行なわれている。今回は、 β -ラクタム剤、ニューキノロン剤について、抄録にみられるように、化学構造と抗菌活性、吸収、排泄との関係を解析する独自の手法を解説していただいた。特に基質の置換による活性の変化を作用機序の面から核磁気共鳴スペクトル、HeLa 細胞の生育阻害値、DNA ジャイレース阻害活性値などから予知する開発方法や光学異性体における活性相関の探索は今後化学療法剤を開発するさいの重要な手技となるものと期待される。特に、今回の教育パネルにおいては、三橋進名誉教授からそれぞれの解説者の研究開発段階における努力を側面より観察された、歴史的経過および今後の進むべき道についても貴重な発言を追加され、基礎、臨床各領域における研究者に重要な指針が与えられたことは、極めて有意義であったと信ずる。

1 β -ラクタム剤の化学構造と活性および体内動態

才 川 勇

富山化学工業株式会社

β -ラクタム剤の開発に当っては、まずリード化合物のデザインが重要であり、次いでその近辺の化学構造と抗菌活性、毒性、薬理作用、体内動態および代謝などの諸データを総合判断し、医薬品としての可能性を追求するわけである。

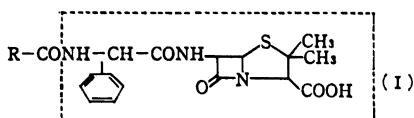
今回、私共が行なった β -ラクタム剤の開発過程を再検証し、構造-抗菌活性ならびに体内動態について検討した。

1. アンピシリン誘導体の構造-抗菌活性

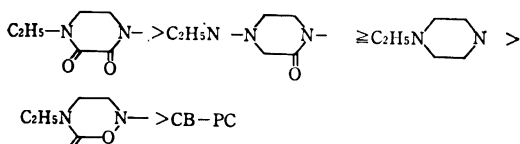
アンピシリンの α -アミノ基にアシル基を導入した

acyl form, さらには mezlocillin で代表される cyclic biureid form とすることにより, 緑膿菌に対し強い抗菌力を示すことが知られていた。

そこで, アンピシリンの α -アミノ基にピペラジンカルボニル基を導入した化合物 (I) をデザインし, これをリード化合物としてピペラジン環にカルボニル基を1個または2個有する化合物を合成し, 構造-抗菌活性を検討した。

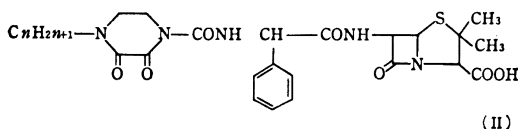


その結果, 構造 (J) において緑膿菌に対する抗菌力は R が



の順で, R が 2,3-dioxopiperazine 環のとき最も強い抗菌活性を示した。

次に, 2,3-dioxopiperazine 環に固定した構造 (II) につき, 4位アルキル基の炭素数 (C数) と MIC の関係を検討した。



その結果, *K. pneumoniae* y-50 および *S. marcescens* w-2 に対する抗菌力は (II) のアルキル基の C数が増すに従い強くなる傾向が認められた。しかし, *p. aeruginosa* IFO 3445 に対しては, アルキル基の C数 1~4 のとき強い抗菌力を示した。

そこで, アルキル基の C数と MIC 値との関係を外膜透過性および PBP との親和性で検討した。

外膜透過性測定に用いた菌の MIC 値は, *E. coli* yA 21, *E. coli* w 3110 および *K. pneumoniae* y-50 ではアルキル基の C数の増加に伴い低下したが, *p. aeruginosa* NCTC 10490 は C数 2~4 で抗菌活性のピークを認めた。これら 4種の菌に対する外膜透過性データは, アルキル基の C数に関係なくほぼ一定であり, 外膜透過性と MIC との関係は否定された。

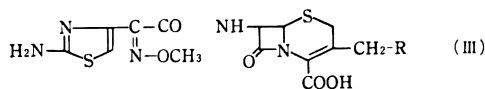
次に, *E. coli* w-3110 および *K. pneumoniae* y-50 の PBP に対する (II) の親和性 (ID_{50}) は, アルキル基の C数が増すに従い著しく小さくなる傾向を示し, 特に PBP-3 では MIC と相関した。また *P. aeruginosa* NCTC 10490 に対する PBP との親和性は *E. coli* および *K. pneumoniae* の場合と異なり, PBP-3 に対する ID_{50} 値はアルキル基の C数 1~4 のところで最も小さく, MIC と相関した。

すなわち (II) の MIC 変化は, 膜透過性の差異ではなく対象菌の PBP に対する親和性の差であると推定された。

2. セフェム系化合物の構造-抗菌活性

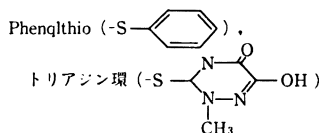
今までは合成された β -ラクタム剤について, MIC を含む各種評価を行なってきたが, さらに一歩進めて β -ラクタム剤の moiety を考える段階で抗菌力と予測することができれば, 研究効率を高めることができ極めて有用と考える。

そこで, 構造 (III) で示すセフェム系化合物について, 3位 R の置換基を変えて構造-抗菌活性を検討することにした。

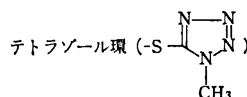


まず, モデル化合物として 3位の R が

n-butylthio (-S-Bu)

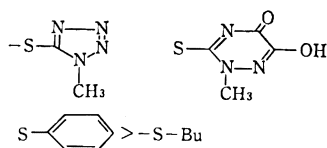


の CTRX および



の CMX を用いた。

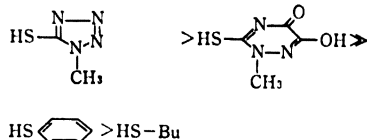
検討化合物の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris* および *P. aeruginosa* に対する MIC は *S. aureus* を除き R が



の順であった。しかし、*S. aureus* ではいずれもほぼ同じ MIC 値を示した。

(Ⅲ) の 3 位 moiety の核磁気共鳴スペクトル (NMR) を測定し、SH プロトンの化学シフト値 (ppm) と (Ⅲ) の MIC 値との関係を検討した。NMR では SH プロトンのまわりの電子密度が高い場合は高磁場側に、また低い場合は低磁場側 (ppm 値が大きくなる) にピークが認められる。

3 位 moiety の化学シフト値は低磁場側から



の順であり、*S. aureus* を除き化学シフト値が大きくなるに従い MIC 値が低くなる傾向を示した。すなわち、セフェム化合物 (Ⅲ) の抗菌力と対応する 3 位 moiety R-H の NMR の化学シフト値との間で相関性が認められた。

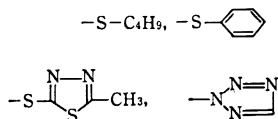
そこで、NMR の化学シフト値に代えて、計算値である量子化学的パラメーターからセフェム化合物 (Ⅲ) の MIC 値の予測可能性を検討した。

解析方法は、CNDO/2 法で求めた量子化学的パラメーターと MIC との回帰式を重回帰分析の後退消去法によって求めた。また量子化学的パラメーターとしては、MIC との相関が認められた電子密度変化 (Δq_H) および最低空軌道エネルギー (E_{LUMO}) を用いた。

(Ⅲ) の 3 位 moiety の SH における Δq_H と対応する (Ⅲ) の MIC 値とはよく相関し、 Δq_H がマイナス側に移行する程 MIC 値は低くなる傾向を示した。ところが 3 位の moiety として SH 化合物以外の、例えば酢酸の CTX や methyltetrazole の Ceftoram を追加して検討すると、 Δq_H と MIC 値との相関が低くなった。すなわち、極めて化学的に類似した moiety では Δq_H と MIC 値が相関し、化学的に異なる moiety と一緒に解析しようとするが無理であることが判明した。

一方、3 位 moiety の E_{LUMO} を求め MIC 値との相関性を検討した。その結果 moiety RH における E_{LUMO} 値と MIC 値の関係では、SH 化合物とその他の化合物とは全く違ったパターンを示した。

そこで、モデル化合物として (Ⅲ) の 3 位 R が



の 4 種および CTRX, CTX, Ceftoram および CMX の合計 8 種の化合物につき、*E. coli* および *S. marcescens* に対する MIC 値と 3 位 moiety の量子化学的パラメーター (計算値) から重回帰分析による回帰式をそれぞれ求めた。

得られた回帰式によると MIC の推測値と実測値とはよく一致した。

すなわち、セフェム化合物 (Ⅲ) の 3 位 moiety について、抗菌力が強くなる条件は、moiety RH の Δq_H および E_{LUMO} がいずれも小となることであり、いかにすれば酸性度が大きく、電子親和性が大きいことである。

以上、moiety からセフェム化合物の MIC 値の推定を試みたが今後とも構造-活性の立場で検討すべき課題と考える。

3. 体内動態

注射用 β -ラクタム剤の開発過程で行なわれる各種動物での体内動態から、ヒトの血中濃度推移あるいは尿中排泄率を予測できれば好都合と考える。そこで、現在までに開発された注射用 β -ラクタム剤を用いて、検討した。

(1) ヒトの体内動態を推定するには、どの動物が適しているか。

(2) その動物の各種パラメーターからヒトの体内動態、特に尿中排泄率の推定が可能であるか。

まず、体内動態に重要な役割を果たすとされている血清蛋白結合に注目し、ペニシリン 8 剤およびセフェム剤 13 剤を用い、ヒトと各種動物の血清蛋白結合率との相関について検討した。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌのうちウサギの血清蛋白結合率が最もヒトと相関した。

そこで、ウサギに β -ラクタム剤 20 mg/kg 静注したときの尿中排泄率を測定し、ヒトに 1 g 静注したときの尿中排泄データとの相関性を検討した。ペニシリン 7 剤およびセフェム剤 12 剤を用いたデータから、CPM を除きヒトとウサギはよく相関した。

次に、ペニシリン 8 剤およびセフェム剤 9 剤合計 17 剤の各種パラメーターを変数として、重回帰分析の前進選択法によりウサギおよびヒトの尿中排泄率の推算式を求めた。

その結果、ウサギ肝臓ホモジネート 10 万 G 上澄液との薬剤結合率と分子量を変数とする推算式が得られた。この推算式を用い、別のセフェム剤 3 剤のパラメーターからウサギおよびヒトの尿中排泄率の推定を試み、いずれも実測値とよく一致した。

今後、さらに進めて moiety の物性から体内動態を予

測することが可能となれば構造-体内動態の研究に極めて有用と考える。

特別発言

経口 β -ラクタム系薬

吉田正

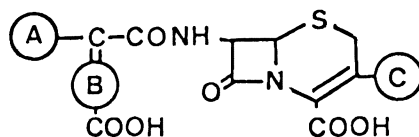
塩野義製薬株式会社研究所

β -ラクタム系薬が本格的に経口薬として使われたのは ABPC, CEX に始まり、それ以来初期の経口 β -ラクタムの化学構造は phenylglycyl 側鎖をもつ形に限られていた。この第1の系統は側鎖に amino 基をもつ構造を有し、胃酸にも比較的安定なので活性型のまま経口投与することができる。吸収効率が非常に優れていること(60%以上の尿中回収率)から、十指に余る開発品を生み出してきた。しかし、注射薬の改良が進んでくると、当然経口薬にも抗菌域の拡大が試みられるようになると、この amino 基を保存する形で抗菌スペクトルを拡げさせるには限界があるようである。第2の系統は、 β -ラクタム薬の核につくカルボン酸を活性エステルで保護した prodrug である。エステル化は、はじめは経口ペニシリン(PCs)の酸分解を保護することで吸収率上昇に機能した。次いで、そのままでは吸収されない CBPC やセファロスポリン(CEPs)の脂溶性を高めて腸管の脂質膜透過性を上げることによって腸管吸収を助けることが分かり、CMX, CTM などの広範囲 CEPs の経口化を可能にした。エステル型はいずれも吸収された後、エステラーゼにより水解され活性型となり抗菌力を発揮するから、母体化合物には CFTM, CPDX のように注射薬なみの抗菌スペクトルを実現させることができる。しかしながら、これまでの開発品にはまだ吸収効率が低い難点が認められる(40%以下の尿中回収率)。以上の2系統は非エステル型、エステル型としても分類することもできる。非エステル型には、最近新しいタイプが追加された。CEPs の7位側鎖に COOH 基をもつ誘導体であり、CFIX, 7432-S で代表される。グラム陽性菌の一部に弱い傾向があるが、グラム陰性菌に強い特徴があり、後者は特に吸収が優れている。このほかに、7位側鎖に NOH 基を入れてグラム陽性活性上昇を試みた FK 482 の例もある。しかし、これまでのところ吸収効率上昇と抗菌域拡大の両面で十分に満足のいく状況に至っていない。経口 β -ラクタム系薬の開発には、このように異なった2つの要因を同時に解決するように構造修飾を行なわなければならない困難がある。エステル型 prodrug の場合、膜透過の上昇には水と脂に対する親和性のバランスが関与するとされており、その上で

活性エステルの加水分解特性を考慮しなければならない。したがって、母体化合物ごとに異なったエステルが組み合わされることになり、これまでに8種類のエステルが実用化されている。非エステル型は特殊な機構で小腸粘膜にあるペプチド輸送担体によって取り込まれると考えられており、構造活性相関もまだ試行錯誤の段階である。そこで、7432-S を例に選び、検討成績を紹介し、この非エステル型セフェム系薬がヒトに経口投与したとき極めて高率な吸収(70%以上の尿中回収率)を示す特徴の由来を明らかにしたい。

まず、化学構造における置換基による修飾やその立体配位などと吸収効率、抗菌力との関係を明らかにし、次いで腸管からの吸収メカニズムを検討する。そして最後に、動物実験で得られた経口吸収の成績から、ヒトでの経口吸収を予測できるかについて考えてみたい。

(1) 構造活性相関: 抗菌力はグラム陽性6株、グラム陰性13株の MIC 幾何平均値を求めた。経口吸収は、マウスに経口投与したときの血中濃度最高値で評価した。グラム陰・陽性の MIC 平均を縦・横に配した両対数座標に血中ピーク値を円形で示すと、抗菌力と経口吸収の関係が分かりやすい。一方、7432-S の基本構造で下図に示すように、3か所が修飾される。



グラム陰性菌抗菌力を上げる試みで、この系統を検討していた時、B部に $=CH-$ 、C部に CH_3 の構造でわずかに経口吸収のあることを見出したのがきっかけとなって、最終的にA部をアミノチアゾール核、B部を $=CH-CH_2-$ 、C部を水素にした構造すなわち7432-Sに達した。まず、この構造のうちA部はアミノチアゾールでないと1/30くらいまで抗菌力が低下するけれど、吸収に対しては許容度が高く、チアゾール、チオフェンでも十分に吸収された。つまり、アミノ基は経口吸収に無関係なことが分かった。C部の修飾範囲はかなり広く、水素のときに比べて同等以上に吸収が上昇する構造は、24種のうち7種も作ることができた。B部については、吸収に関する限り修飾範囲は極めて狭く、($=CH-CH_2-$)が高い吸収を示したほかは、炭素鎖を長くしても短くしても吸収は極端に低下した。このように、経口吸収にはA、C部と違って、B部は極めて選択性が強いことが分かったが、いずれの修飾変化についても抗菌力と経口吸収の間には相関性を見つけれることができなかった。B部($=CH-CH_2-$)の特異性は次の2点にも示された。第1は

cefixime で例示されるメトキシイミノ (=N-O-CH₃-) との比較である。C部を6種換えたときすべての組み合わせで7432-S型が吸収大であった。このことは、サルに投与した成績でも確かめられ、血中濃度、尿中回収率いずれでも4倍の差で7432-S型の方が優れていた。第2は、この部分で両型ともcis体とtrans体の異性を区別することができるが、7432-Sはcis体のみ吸収され、trans体は吸収されないという明確な立体特異性があった。幸いなことに、この場合cis体は抗菌力においても優位であり、trans体との効力比は8位であった。

(2) 吸収機構：実験動物にラットを使用した以下の実験法によって、吸収挙動を調べることができる。① *in situ* 結紮法は吸収部位を知るのに適している。ウレタン麻酔ラットの消化管各部を結紮し、その中へ薬物の生食溶液を与えて30分後の消化管内残存量および血中濃度を調べた。7432-SはCEXと同様に小腸全域で吸収され、上部ほどよく吸収した。また、trans体は吸収されなかった。② *in situ* 小腸の連続還流法は、ラットを麻酔下に保温しながら腸管ループ内にポンプを用いて、薬物溶液を循環させながら検液中の残存濃度の経時推移を測定する方法である。すでに吸収挙動の分かっている試薬を高濃度に添加して、競合阻害があれば同様の機序が推定される。0.5 mM の7432-Sは20 mM のCEXまたはCDX共存下に吸収阻害を示した。また、各種のジペプチドを共存させても、初速の段階で拮抗が認められる。しかし、ジペプチドの吸収容量が大きいため、時間とともに拮抗はみられなくなる。③ 反転腸管法は、空腸、回腸の反転腸管を作製し、漿膜側にpH 6.5等張リン酸 buffer 1.5 ml を注入する。薬物溶液 20 ml 中に37°C 30分間反応させてから、漿膜側に移行した薬物量を測定する。この方法でも7432-SとCEXは透過したが、trans体は透過しにくい。0.2 mM の7432-Sに他の試薬を5 mM 濃度で共存させると、アミノ酸では拮抗されないが、Leu-Gly、Glu-Glyなどのジペプチドでは拮抗された。④ 小腸刷子膜(BBM, brush border membrane) 小胞を用いる実験法でさらに細部を明らかにすることができる。氷冷した腸管を生食液で洗浄し、粘膜をスライドグラスでかきとり、低張 buffer でホモジェナイズし、CaCl₂ 10 mM で細胞膜を凝集させ、3,000 g の遠沈上清をさらに27,000 g 遠沈を繰り返した沈査にBBMがvesicleとして得られる。小腸管腔内の環境はやや酸性(pH 5.5~6.0)、上皮細胞内は中性で、血流は弱アルカリ側(pH 7.4)を示し、内外でpH勾配がある。このH⁺勾配の力を利用して移行するのが、ジまたはトリペプチドや葉酸などである。一方、グルコ

ースアミノ酸はNa⁺イオンの濃度勾配を利用する。そこで、BBM vesicle 調製時のbuffer pHを5.5または7.5にかえることによってvesicle内のpHをかえることができ、このvesicleをpH 5.5 buffer中に懸濁することによってH⁺勾配の有無を*in vitro*で再現することができる。0.5 mM の7432-Sを外液(pH 5.5)におくと、pH勾配があれば急速にvesicle内に流れ込み、その後内外濃度は同じに向かう。このovershoot現象は、pH勾配がないと起こらないし、またtrans体では勾配があっても起こらなかった。つまり、7432-SはH⁺勾配を駆動力として移行されるが、trans体はこれを利用できないことが分かった。この系に10 mMで他の試薬を共存させてみると、ジまたはトリペプチドでは拮抗されたが、アミノ酸やテトラペプチドには阻害されることはなかったことからこのメカニズムが支持され、②、③の成績とも矛盾がない。トリペプチドのうち、Glu-Ala-Alaは最も阻害活性が強かった。7432-Sの側鎖と核のCOOHの間にある元素構成と長さ順序は、まさにこのトリペプチドと同一であることは、7432-Sの吸収特異性を理解する上で極めて興味深い。(1)の構造相関で述べたように、B部が選択的なことはこの部分の重要性を裏付けており、そのほかの修飾部位が融通性をもっていた成績と矛盾しない。

(3) ヒトにおける経口吸収と動物実験からの予測：CEX, CCL, CFIX, 7432-Sなど4種の新エステル型につき、マウス、サルに投与したときの血中濃度曲線を測定し、ヒトにおける図と比較すると極めてよく相似していた。したがって、少なくとも2種動物を使用してヒトの経口吸収を予測し得る。そこで、新エステル型10種(amino基から7, その他から3)と、エステル型4種、合計14種につき、動物-ヒト相関を調べた。サルでは尿中回収率、AUCにつき薬物系統ごとに相関した。マウスでは薬物系統にかかわらず尿中回収率においても相関が認められた。

以上、新エステル、セフェム系では7位側鎖の選択性が高く、COOHと側鎖の間がトリペプチドと類似していることが経口吸収に重要なようで、これからの化学修飾への手掛りとなるかも知れない。さらに、抗菌力と吸収の両者を両立することが課題として残されている。

2 ニューキノロン剤

入 倉 勉
杏林製薬株式会社

化学構造と深くかかわっている生物側の基本的現象についてまず述べる。

1. 作用機序

原核・真核いずれの細胞でも、遺伝子の活動に先立って、DNA の高次構造を変換する酵素である topo isomerase がまず働く。単鎖 DNA に働くものをI型、二重鎖に働くものをII型といい、このII型酵素を細菌では DNA gyrase と称する。

DNA gyrase は subunit A 2個、subunit B 2個の4量体より成り、この subunit A が DNA の磷酸部分を切り、グラム陰性菌ではN末端より122番目の tyrosin とリン酸が covalent に結合し、特定の DNA 鎖の4 basepair 部分を切り開き、その間隙を他の部分が通り抜けることによって、negative supercoil となるときに ATP を必要とし、relax 状態あるいは再結合する際には ATP を必要としない。

キノロン剤は、この切れ目に入り込み cleavable complex を形成することによって阻害すると考えられている。

この複合体形成に際し、NFLX は4分子相互に重なり合って入ると考えられており、この cleavage 空間が、キノロン剤の分子設計上重要である。

2. 選択毒性

今回新たに HeLa 細胞より topo isomerase II (Topo II と略す) を分離精製し、キノロン剤の阻害を pBR 322 の super coiling 阻害濃度 IC_{50} 値を測定した。同時に HeLa 細胞の生育阻害 IC_{50} 値をも測定し、相関関係を調べた。キノロン剤の中で、Topo II 阻害が弱いにもかかわらず、生育阻害が強い3種のキノロン剤を除くと、相関係数 0.931 ($p < 0.01$) と有意であり、この系統のキノロン剤の細胞生育阻害は Topo II 阻害に依存することが示唆された。これらのキノロン剤の選択毒性は、大腸菌の DNA gyrase と HeLa 細胞の Topo II 阻害濃度の比で示し得られ、NA はわずかに4倍であったが、NFLX は137倍、AM-833 では430倍と広がった。

3. Porin 透過性

グラム陰性菌の外膜中に porin と称する物質を透過する小穴が存在している。この小穴は、外側の入口が3つで、periplasmic space 側の出口は一つの構造を有し、内部に電荷を有し、透過物質の電荷によって区別されている。また透過する分子量の制限もある。我々は、NFLX は OmpF と称する porin を通過することを、1986年 AAC に報告している。

この porin 透過をよくするためには、分子量を大きくしないことと、陽イオン/陰イオン比を適正に保つことが必要である。

4. LPS 透過性

疎水性キノロンは、*S. typhimurium* の LPS 欠損 mutant で抗菌活性が低下することから、LPS 部分を透過することを、我々は1986年 AAC に報告している。

5. Efflux

癌細胞の外剤耐性機序に、efflux による ATP 利用の排泄機構として、*p*-glycoprotein と呼ばれている蛋白が関係していることが知られている。

また別に大腸菌の内膜中に、*p*-glycoprotein と相同性の高い Hly-B 蛋白があることも知られている。また親水性キノロンである NFLX が大腸菌で efflux を受けるであろうとする最初の予報が1987年 ICCAC で報じられている。

全く別に1987年 ICC で、稲葉らは、AHC-52 がピンクリスチン、アドリアマイシン耐性の P-388 の耐性を解除するばかりでなく、感受性細胞に増強効果を示すことを報告している。

我々は各種細菌に対し、キノロン剤の抗菌作用を、AHC-52 10 $\mu\text{g/ml}$ 添加して調べた。その結果、親水性の強いキノロン剤に限って2~4倍の抗菌作用の上昇が、グラム陽性菌の *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, グラム陰性菌の *Yersinia enterocolitica*, *Serratia marcescens* に認められた。

これらの増強は、efflux 阻止によるかも知れない可能性が示唆された。

6. 構造と活性

1位置換および1,8閉環体：1位の置換基は、グラム陰性菌に対しては、炭素数3個が最適とされ、実際に cyclopropyl 基が最も強く、グラム陽性菌に対しては、炭素数4~5の2,4-difluorophenyl が最も活性が高い。

1,8閉環体の中でも oxazine 型については次演者の話しにゆずる。

1,2閉環体および2,3閉環体：キノリン核1位の窒素と、2位に硫黄を含む5員環であるチアゾロキノロカルボン酸は、*in vitro* 抗菌活性は強いが、難溶であり、*in vivo* 活性を示さない。

我々は、これらの化合物が HeLa 細胞の Topo II 阻害と、細胞毒性が強くなることを見出した。この細胞毒性を抗癌剤に利用しようと考え、キノリン核の6および8位をフッ素、7位を aminomethylpyrrolidine とし、さらに thiazole 環のS寄りに phenyl 差をつけた AM-1488 は HeLa および KB 細胞や 0.05 $\mu\text{g/ml}$ で生育阻害するまでになったが、マウスの *in vivo* 抗癌作用を示すには至らなかった。

このような1,2の含硫閉環体は、抗菌剤の構造として避けるべきである。

2位と3位を isothiazole とし、他を CPFX と同一構

造とした A-62824 は CPF_X の 4~10 倍抗菌活性が上昇することが、1987 年 ICCAC で報告されたが、やはり水に不溶で *in vivo* 活性を示さない。この化合物はさきの 1,2 閉環体と近似しているが、細胞毒性は未検討である。

3, 4 および 5 位置換: 3, 4 位はキノロンの基本構造で、カルボキシル基とケト基は DNA の塩基と水素結合が想定されている。

5 位にはじめてアミノ基が置換された AT-4140 が 1987 年に報告されたが、この基のメリットは明確ではない。

6 位置換: 6 位にフッ素をはじめて置換した NFLX 以後、ニューキノロンはすべてこの位置にフッ素を附している。このフッ素置換の効用を明確にする目的で、NFLX の 6 位にそれぞれ F, Cl, Br および H を附した化合物を用い、大腸菌の DNA gyrase 阻害活性を調べた結果、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.64, 0.88, 3.58, 4.61 $\mu\text{g/ml}$ を示し、大腸菌の MIC 値をよく反映していた。NFLX がグラム陽性菌にまで効果が拡大したのも、DNA gyrase 阻害活性の強さがそのまま現われたのと同時に、分子量を大きくしなかったことのメリットが加味されたことによると考えられた。

7 および 8 位置換: 7 位に piperazine ならびに aminopyrrolidine およびその methyl 置換体が多いが、この位置の置換はグラム陽性菌などへのスペクトル拡大に寄与している。しかし、*N*-benzylamino-piperazine としたり、もっと短く amino-methyl-pyrrolidine と methyl 基 1 個附しただけで、細胞毒性増大あるいは遅延型の毒性を示すに至る。

8 位フッ素置換の効用は、抗菌活性よりむしろ体内動態の改善に寄与する。吸収の増大、持続、代謝の抑制などが認められる。

8 位に塩素、1 位は cyclopropyl、6 位フッ素 7 位 aminopyrrolidine とした AM-1091 は、CPF_X と比べると、グラム陰性菌に対してはほぼ同等、グラム陽性菌や嫌気性菌に対してはかなり優っていた。

7. ニューキノロンの体内動態

NFLX, CPF_X, T-3262, ENX, OFLX, NY-198, AM-833 のマウス・ラット・イヌ・ヒトの尿中排泄率をみると、ヒトに外挿出来る動物はなく、薬物によって全くまちまちで一定の傾向は認められなかった。

キノロン剤のヒト血清結合率を新たに測定し、この値と、既公表の薬物動態パラメーターのうち $t_{1/2}$ との相関を調べたが有意な相関は認められなかった。

8. 終りに

キノロンの作用機序ならびに選択毒性の実験結果、ポ

ーリンと LPS の透過性と物性、新しい efflux 阻止剤 AHC-52 を用いた予備実験を加えて抗菌作用のメカニズムについて解説した。構造と活性の部では、1,2 位含硫閉環体のチアゾロキノロンカルボン酸の細胞毒性増大すること、6 位のフッ素が DNA gyrase 阻害活性が極めて増大したことによる抗菌作用の上昇であることを報告した。

その他 7 位および 8 位の置換の意義についても経験を交えて解説した。

特別発言

三環性キノロン光学異性体の活性相関

佐藤 謙一

第一製薬株式会社中央研究所

Ofloxacin (OFLX) は、グラム陰性菌および陽性菌に対して、広域抗菌スペクトルを示す三環性キノロン(ピリドンカルボン酸)である。本薬剤は、オキサジン環 C3 位メチル基の位置により、光学異性体である S 体 (DR-3355) および R 体 (DR-3354) が存在する。最近の合成研究によりその分割が可能となった。

本教育パネルでは、OFLX 光学異性体の物性、抗菌活性、DNA ジャイレース阻害活性および立体構造の相違について、最近の知見を紹介する。

【物性】水溶性について、興味ある成績が示された。すなわち OFLX (S, R 体等量混合、ラセミ体)の水溶性は 2,400 $\mu\text{g/ml}$ であるが DR-3355 および DR-3354 は、それぞれ 22,500 $\mu\text{g/ml}$ で約 9 倍の上昇を示した。他の物理化学的性状はほぼ同一であった。

【抗菌活性】OFLX, DR-3355 および DR-3354 の抗菌力には明らかな相違が認められた。*S. aureus* 209 P, *E. coli* KL-16 および *P. aeruginosa* 32104 に対する OFLX, DR-3355 および DR-3354 の MIC は、それぞれ 0.39, 0.2, 25; 0.05, 0.025, 1.56; 0.78, 0.39, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。他のグラム陰性菌および陽性菌に対しても、DR-3355 は OFLX の約 2~4 倍の高活性を示した。一方、DR-3354 の抗菌活性は、いずれの菌株に対しても S 体の 1/30 以下を示した。以上の結果より、OFLX の活性本体は S 体である DR-3355 であると結論された。

次に、キノロン耐性菌に対する抗菌活性を比較した。供試した菌株は、*E. coli* KL-16, KL-16 の NA 耐性変異株である MH-5 (*gyr A*)、ポリン OmpF 欠損株である。*E. coli* MH-5 に対し、使用 3 剤の MIC は KL-16 株に対する MIC の約 8 倍の上昇を示した。一方、OmpF 欠損株に対しては約 4 倍の耐性上昇を示した。

MH-5 および OmpF 欠損株に対する 3 剤の MIC 比が同一なことから、OFLX, DR-3355 および DR-3354 は、主に細菌外膜のポリリン OmpF を介して菌体内へ透過するが、その透過速度、透過率による差はない。一方、これらの薬剤はキノロンのターゲット酵素である DNA ジャイレースの活性を、抗菌力に比例して阻害するものと推測された。そこで、*in vitro* における各化合物の DNA ジャイレース阻害効果を測定した。

【DNA ジャイレースの精製】*E. coli* KL-16 および MH-5 の湿菌体、約 10 g をリゾチームと Brij-58 で穏やかに溶菌後、除核酸を行ない上清を粗酵素液とした。次に、その上清をノボピオシンを担体としたセファロースに吸着させた。同カラムをトリス緩衝液 (pH 7.5) で洗浄後、0.5 M NaCl および 5 M 尿素によりサブユニット A および B を溶出させた。さらにサブユニット A 画分は、ヘパリンセファロースカラムクロマトにより純度 90% まで精製された。

【DNA ジャイレース阻害活性】*In vitro* での酵素阻害は以下の方法で行なった。弛緩型プラスミド pBR 322 を基質に、50 mM Tris. HCl (pH 7.5)/50 mM KCl/2 mM MgCl₂/3 mM ATP/1 mM DTT/1 mM スペルミジンを添加し反応液とした。その反応液 (5 μ l) にサブユニット A およびサブユニット B (各 5 μ l)、薬剤溶液 (5 μ l) を添加し混和後、37°C、1 時間反応させた。それを、0.8% アガロース電気泳動により DNA を分離し、酵素のスーパーコイル活性の 50% 阻害濃度を計測し、ID₅₀ 値とした。

E. coli KL-16 に対する OFLX, DR-3355, DR-3354 およびオキサジン環 C 3 位エキソメチレン (=CH₂) 体 (DN-9494) の MIC は、0.05, 0.025, 1.56 および 0.05 μ g/ml を示した。DNA ジャイレースに対する ID₅₀ 値はそれぞれ 0.76, 0.39, 4.70 および 0.70 μ g/ml であった。1 位酸素を炭素で置換したキノリジン誘導体の

MIC および ID₅₀ 値も同様な結果を示した。すなわち、DNA ジャイレース阻害効果は、S 体 > ラセミ体 = エキソメチレン体 > R 体であった。使用 8 薬剤の MIC および ID₅₀ 値は、直線上に分布し良好な相関を示した。

次に、KL-16 および MH-5 由来のサブユニット (それぞれ As, Bs, Ar, Br) の交差再構成酵素 (As+B_s, As+Br, Ar+B_s, Ar+Br) に対する DR-3355 の阻害作用について検討した。As+B_s および As+Br に対する ID₅₀ 値は、それぞれ 0.39, 0.41 μ g/ml を示した。一方、Ar+B_s および Ar+Br に対する ID₅₀ 値は、それぞれ 12.2 および 14.5 μ g/ml であった。

以上の結果より、OFLX を含む三環性キノロン誘導体の C 3 位メチル基の立体配置により標的酵素である DNA ジャイレースの阻害活性および抗菌活性に相違が認められた。なかでも、S 配置のメチル基を持つ DR-3355 は最も高い酵素阻害活性を示した。さらに、再構成酵素に対する阻害効果より、その標的が OFLX と同様サブユニット A であると結論された。

【立体構造解析】分子軌道法による解析では、オキサジン環平面に対して DR-3355 のメチル基は 32°~87°、DR-3354 のメチル基は、-32°~-87° の範囲に存在した。エキソメチレン基はその間、約 -30°~30° にその存在を認めた。メチル基を基準とした場合、その位置が母核の上向きに存在する方が高活性であると推測された。

【まとめ】三環性キノロン光学異性体の活性相関、標的酵素に対する阻害作用について、最近の知見を概略した。光学異性体による抗菌力の相違は、所謂二環性キノロンの 7 位側鎖のアミノ基あるいはメチル基についても知られている。今後はこれら光学異性体を用いた抗菌活性部位と毒性発現部位との分離、さらに高活性、高選択毒性化合物の選別が重要であろうと思われる。

(共同研究者：星野一樹、吉田亜登美、早川勇夫、采孟、佐藤 誠、長田恭明)