

第 35 回日本化学療法学会総会

期日：昭和 62 年 5 月 21～23 日

会場：岩手県民会館，岩手県自治会館

会長：川名林治（岩手医科大学医学部細菌学教室）

特別講演

抗菌薬の体内動態とその解析

清水 喜八郎

東京女子医科大学内科

抗菌薬はヒトに投与された後，血中に入り代謝を受け，あるいは未変化のまま，血管外の体液中に移行し，血中濃度と組織間液濃度との間に平衡関係が成立し，作用部位へ薬剤が移行してゆく。その後徐々に排泄され，血中濃度および組織間液濃度は低下してゆく。その間，一部の抗菌薬は，生体内において血清蛋白と結合するが，抗菌力を示すのは非蛋白結合型の遊離体である。

1. 体液濃度と血清蛋白結合

抗菌薬は，体内で薬剤濃度が高いと結合率は低く，遊離濃度は高いが，濃度の低下にともない蛋白結合率の高い薬剤は遊離濃度は減少する。遊離濃度が生体内において抗菌性を示すので，その追跡が重要となる。以下遊離濃度の解析を行なった。

感染部位への薬剤の移行を推察するためには，組織間液濃度の解析が必要である。実験的に組織間液濃度を測定することが困難なため，新しい解析モデルを作製解析した。Parameter として，血清容量，組織間液容量，組織移行定数，排泄速度定数，を設定した 2-compartment model で，2nd compartment は組織間液に相当する。このモデルでは，排泄過程を考慮し，さらに薬剤濃度に対応した実験的に求めた血清蛋白結合率を代入し，総血中濃度，遊離血中濃度，組織間液濃度，尿中回収率を解析した。

2. 組織間液濃度の動態

β -ラクタム注射剤（代謝を受けないもの）について解析した。

血中遊離濃度の α 相より β 相への移行時に組織間液濃度は最高値を示し，以後血中遊離濃度に平行して減少する。血中遊離濃度は血清蛋白結合率の高いものは，低いものに比べて低値を示す。

薬剤の投与時間と組織間液濃度のうごきを見た。 β -ラクタム剤を 2 分，30 分，60 分，120 分と投与時間を変えたときの血中遊離濃度と組織間液濃度のうごきを見る

と，血中遊離濃度の最高値の差に比べて組織間液濃度の最高値の差は少ない。このことは，血清蛋白結合率の高い薬剤ではとくに明らかであった。

投与時間別の尿中回収率のシミュレーションでは，組織間液ピーク時の尿中回収率は点滴終了時の尿中回収率に比べて投与時間ごとの差は殆ど認められなかった。このことは， β -ラクタム剤注射時の投与時間延長による血清遊離濃度最高値の減少は，点滴終了時までの排泄および組織間液への移行により，組織間液最高値の減少はピーク時までの排泄量によるからである。

ABPC, PIPC, FMOX のように血清蛋白結合が少なく， β 相半減期の短い薬剤は投与時間により組織間液の最高値のうごきが多い。したがって投与時間に対する配慮が必要である。

3. Dose response について

抗菌薬の dose response において高投与量になると遊離血中濃度は必ずしも dose response がなく，やや高めの傾向が認められる。血清蛋白結合の高い薬剤では高投与量により蛋白結合率の低下により血中遊離濃度が高くなる。血清蛋白結合率の低い薬剤では，その要因は尿管分泌の飽和によることが考えられる。したがって dose response をみる場合も遊離濃度でみるべきである。

4. 血中半減期と血清蛋白結合

薬剤の排泄は，糸球体濾過，尿管分泌，その他に分けられる。

糸球体濾過型と糸球体濾過と尿管分泌の中間型のもの，血清蛋白結合率と β 相半減期の間には比較的關係が認められる。しかし，尿管分泌型では関係が認められない。

組織間液または遊離血中濃度の AUC と β 相半減期の関係をみてみると，糸球体濾過型，中間型のものでは，AUC は半減期によってそれほどの差は認めない。このことは，蛋白結合が高く，遊離濃度は低くても，その AUC に差が少なければその薬剤の菌に対する MIC がよければ，半減期とのかね合いで有効に作用する。

5. 抗菌薬の炎症巣への移行

β -ラクタム剤の蛋白結合と炎症巣への移行のかかわりあいについて，家兎・Tissue cage をモデルとして検討した。その結果，移行薬剤は遊離型が主体であり，炎

症薬内の滲出液含有蛋白の多少は薬剤移行にあまり影響がないことを認めた。

炎症薬への移行速度は、血中遊離濃度に比例し、その濃度が高いほど移行速度が早い。つまり、血中遊離濃度が炎症薬への移行速度を規定していた。

6. 併用時における体内動態

併用時における抗菌薬の体内動態の検討は、probenecid と抗菌薬の併用が知られている。PIPC をはじめ一部の penicillin 剤に probenecid 様作用のあることをみつけ、ヒトにおいて尿管排泄型の抗菌薬との併用において腎排泄で競合することを認めた。

1977 年、probenecid が CER の腎毒性の軽減作用のあることが報告されている。Probenecid 様作用のある薬剤を動物を用い、CER の腎毒性軽減作用を BUN, Scr, 尿中 NAG をパラメーターとして検討したところ、一部の penicillin 剤において軽減作用があり、組織学的にも認めた。

アミノ配糖体の腎毒性に対しても、PIPC の併用効果が認められた。このことを臨床例についてみると、Group A、すなわちアミノ配糖体、AMPH-B、セフェムを投与し、PIPC 非併用群と Group B の PIPC 併用群を尿中 NAG のうごきで比較してみた。Group A の 84 回の episode で尿中 NAG の上昇例 62 回、不変 15 回、Group B では 151 episode で NAG 不変 62 回とその間に有意な差を認めた。

その他 probenecid が体液濃度の移行に影響を及ぼすものとして髄液の移行がある。Probenecid の髄液中 ABPC 濃度に及ぼす影響をウサギで調べると、ABPC の髄液よりの消失阻止を認めた。PIPC を併用すると probenecid より劣るが、ABPC の髄液からの排泄抑制効果を認めた。今後、臨床検討が必要である。

7. 体液濃度測定上の問題点

1970 年に私は、CEG の体液濃度測定（生物学的測定法）にあたり、検定菌により測定値に差があり TLC の必要性をみつけたが、近年も macrolide で同様な現象が認められる。有効性、安全性を正しく評価するためには正しい測定法が必要であることを強調したい。

8. まとめ

生体内での作用は遊離濃度が主体である。したがって血中濃度の表示は総血中濃度のみでなく、とくに蛋白結合の高い薬剤では血中遊離濃度の併記が必要である。

Eagle の理論にしても、PAE にしても、すべて遊離濃度を中心に考えていることを忘れてはならない。

次に、新しい抗菌薬に目がむけられがちであるが、従来の薬剤で開発当初分らなかった特性をみつけることはきわめて大切なことである。そして、その発見は私ども

専門的な知識をもつもののみが日常診療、実験の中から見出すことができることを強調したい。

教 育 講 演

化学療法剤の評価

藤 井 良 知

帝京大学名誉教授

今回、35 年に及ぶ化学療法学会の現役を去り名誉会員になるに当たり、当学会の将来の繁栄を願うため、従来疑問に思っていたこと、気になっていたことのいくつかを述べておきたい。日本化学療法学会はその名のごとく化学療法剤あつての化学療法であり、その評価が学会の重要な仕事であることは論を俟たないが果してその評価が学会の名にふさわしく、科学的に行なわれているであろうか。

本来、学会側からの要望にこたえた薬剤が開発され、学会で評価されるのが筋であるが、日本・米国共歴史的にもまず薬剤がメーカーサイドで開発され、それを受けて学会側で評価が行なわれている。それを見てもメーカー側研究所の方が将来への対策では遙かに進んでいたといえよう。

個人的には私がシンポジウムの企画・あるいは会長を務める際にはこれら企業側からの研究者に演者の機会を与えるように努力して来たつもりである。昭和 57 年の 30 周年記念会員名簿から臨床・基礎・法人・企業関係と区分して示したが企業側会員が約 1/4 と大きな勢力を占めるのに評議員の分布では極めて僅かに過ぎない。学会員としては当然の平等の権利をもち学会への貢献があるのだから、企業関係の優秀な研究者を学会としてもっと優遇し利用すべきであると考えた。

ただ私は、学会が例えば新薬に関してお披露目の場、お墨付の場になりかねない点には賛成致しかねる立場をとる。新薬シンポジウムを行なうとすれば、それは研究会過程と異なりあるいは他剤と比較し、あるいはその merits につき会員間でフランクに議論をつくすべき場なのである。企業側で行なわれる研究会の過程とは目的論からいって全く時限の異なるものである。

昭和 30 年の DMPPC シンポジウム以降、現在までの新薬シンポジウムを年代順に示した。半合成 PC、次いで AG、その他の時代、次いで CEP 全盛時代に移り、最近のキノロンの台頭までその変遷が観察される。総会 64 に対し東・西日本それぞれ 20、30 回開催となっている。新薬シンポジウムは行政上の製造・輸入承認の必須条件ではなくまた学会側の強い要望でもない。私が理事長時代に幹事多数の要望により基盤を作った新薬委員会

も新薬シンポジウムを構成し評価するに足る資料があるか否か、学術集會会長から理事長に要望があった時、その諮問に答申するだけのものである。しかし学術集會を時間的に圧迫する現状に鑑み将来はその目的論をはっきりさせ、誰のために行なっているのかを明らかにすべきであろう。

新薬シンポジウムの資料集は出席会員が入手できる権利の一つであり貴重な財産でもある。しかし外見と異なりその内容には必ずしも統一性がない。コンピューターにインプットできるようにその内容の統一をはかることが望ましい。その data heap の中から私達は何を誤り、何を価値あるものとして見出して来たであろうか。

臨床の有効率が抗生剤の評価が行なわれた個々の時限・対象・水準では真であったと譲ってもその相互の比較には難点があることは昭和 49 年のシンポジウム“抗菌薬の評価”で論じた。この点副作用・検査値異常はまだましでありある程度参考にはなる。新セフェムにつき 2.3~4% までの副作用頻度が示され全体の平均値は似ているが内科系、泌尿器科・外科系などに分けてみると、内科系とその他の間には有意差がある。一步ゆずって各科の背景因子の違いによっても内科系で IPM/CS が高率、AZT が低率の時、外科系もそれに平行してよいはずなのに事実は異なっている。その有意差の原因を詰めることこそ学会の仕事であろう。感染症・化学療法に関して主治医のレベルを同じに高める努力が必要であり、また副作用、検査値異常の定義を学会として具体的に定め、共有することが必要である。CPZ と CPZ/SBT の副作用率を例にとり、泌尿器科領域の突出した副作用率が新規参入施設の高い副作用率にあったことを述ベデータの集計に終らず分析の必要なことを示した。このような矛盾は抗菌薬についてもいえる。Ureido PC 3 剤について別々に行なわれた MIC 測定値の見かけ上の優劣は対照薬 ABPC の MIC から見れば明らかに菌株の差であり、同一菌を用い同時測定して比較する必要性を昭和 58 年に述べている。

最近の主だった β -lactam 剤について抗緑膿菌作用の際対照とされた CPZ または GM につき、また大腸菌の場合対照とされた CEZ につきそのバラツキの大きいことを示した。*S. aureus* の場合の標準の CEZ は中でも 3 群に分れる大きな差があり、年度的に耐性菌頻度が増していることが明らかである。その年度の臨床由来株の同時測定でなければその時代の優劣は云々できない。

以上の要注意のデータと逆に信頼性の高いデータを述べよう。

私が IgG 製剤の開発の際、3 日以上使用して無効の抗生剤を変更することなく IgG を上のせて臨床的、細

菌学的効果を見る方法を二重盲検法に代るものとしてガイドラインにのせたが、新抗生剤の評価もこの方式を小児科領域では採用している。小児の臨床開発が成人と分離して行なわれるようになった昭和 53 年以降の全データが手元にあるので有利である。私の β -lactam 分類で下位のものが無効で上位に変えて有効となる傾向は共通してみられるが、その際の細菌学的効果を見ればその説明は容易である。成人領域もかつてまとめてみたことがあるが、前使用が 1・2 日のものも同様にインプットされているので clear cut の成績が得られにくい。しかし不自然なデータはプロトコルを見なおして修正すると同様の信頼性のある数値が得られた。これは open trial での臨床効果、細菌学的効果より遙かに客観性の高い信頼性のある資料である。

もう一つ興味があるのは菌交代率であって、緑膿菌に対する MIC₅₀、MIC₉₀、緑膿菌感染症の RTI、UTI の各除菌率、複雑性尿路感染の際交代した菌に占める緑膿菌の比率を見ると、MIC が低くとも除菌率には上の限度があり、一方全く感受性がなくともある程度は除菌されることが事態を難しくしている。MIC と除菌率または交代菌に占める緑膿菌比率の間には 50 μ g/ml 以下では有意の相関はない。しかし緑膿菌の交代菌に占める比率と除菌率の間には $r = -0.84207$ の高い相関がある。これより見ると CAZ、IPM/CS、AZT 3 剤が優れた抗緑膿菌剤であり new quinolones がこれにつづく。また *E. faecalis* の菌交代としての出現率にも同様に大きな有意性があり、甚だ客観的なデータだけに将来臨床的抗菌力の比較に用い得ると考える。

次に注射用セフェム剤と経ロセフェム剤で、総じて経ロ剤の有効率が高い点を論じた。臨床診断名は外来患者、入院患者共に同一であり、また一応、軽・中等・重症別の区別はなされているが主観的に過ぎると思われる。体内で全く同一物質となるある prodrug とその主剤を比較しても経ロ剤の有効率の方が高い。吸収後の $T_{1/2}$ は同じ程度なのに新セフェムの注射剤がその経ロ剤用量の 3~10 倍を必要とする理論的根拠は、注射剤が 1 日 2 回と投与回数が少ないためだけなのであろうか。FK 027 と LMOX の RTI の矛盾する成績を見ても外来・入院での重症度の定義を共通にできるように新しく作製する必要がある。基礎疾患の有無では有意差が出易い従来の経験はこの際大いに参考となろう。

最後に二重盲検試験については昭和 47 年と 50 年の 2 回シンポジウムを企画し、その際化学療法の本質、 β 過誤、二重盲検法の目的論および価値論などすべての問題点を提起し疑問を呈しておいた。現在もその主張は裏らぬが両文献をお読み願いたい。

問題は医倫理が許す限りの有意差の期待できる従来の評価の定まった対照薬ではなく、有意差の出る可能性のない現在最良の対照薬を用いて同等性以上の存在理由を示せといわれていることである。広津氏は同等性の証明のため Δ を上をせして有意差を証明する所謂 Δ 上のせ方を案出しているが、同等性の証明は全く厚生行政からの要望であって化学療法学会での科学的作業ではないことを知らなければならない。学会の時限ではもし必要性が少しでもあるとすればその信頼性を高める方法論こそ論議すべきであろう。最近の発表論文から比較試験の実施期間を記載のままに表示したが、無作為割付順とか実施要項を守るのが甚だ難しいことであろうと思われる。更に八木沢守正氏の最新データを借りると、昭和61年1年間に報告された比較試験は48件となっている。限られた数の中での参加施設であるから同一施設の重複は一層激しく更にopen trialも同時に進行していることを考えると根本的に考え直す時期に来ていると思われる。

次にmeasureで計測できず再現性に乏しい臨床データの問題が大きい。著効・有効・やや有効・無効などの定義が現在再び主観のものとなつてはいないか。Multi-centerによる誤差混入、出先施設への再々依頼、泌尿器を除き起炎菌不明のものが極めて多数混入する現実、自然治癒率の大きさ、それらはデザインで行なわれた多くの確率的配慮を終了時には殆ど失わせることであろう。統計専門家に渡す数値の科学的信頼性を学会は議論すべきである。上のせする Δ も主観的であってはならない。そこには有用性の問題が生じてくるが有効性よりもっと難しい問題であろう。

以上の問題点については帝京大学小児科当時の材料・数値をもって説明した。特に有用性は現在よりもっと広い概念で新しく論じ規定すべきものであり、なかでもcost-effectiveの観点は1990年より21世紀にかけ日本の臨床家も無視できなくなるものであろう。

抗生剤の評価についてopen trial, 二重盲検試験両面より問題点をとりあげた。既定の事実で解決済みと思われる評価法もpit fallは多く、昭和40年代故石山理事長当時効果判定、MIC標準測定法などで研究者の水準を同一に高める努力に明け暮れた当時と比べややeasy goingな風潮が心配される。米国・欧州の臨床比較試験のガイドラインに比べ日本は直すべきところが多々あろう。起炎菌不明のもの、抗菌剤の対象外のものへの混入はじめ副作用、計測値異常の定義などは国際化をはかり互換性を高めることが必要であろう。日本の方が優る点は多々あるものの必然的な国際化の流れに沿い合理化をはかってゆくことが大事と考え、今後会員諸氏が化療学会の水準を一層高める努力をつづけることを期待する。

招 請 講 演

NOSOCOMIAL INFECTIONS-NEW CHALLENGES FOR THE MICROBIOLOGIST

JOHN E. MCGOWAN, JR., M. D.,
Emory University School of Medicine,
Atlanta, Georgia, U. S. A.

ABSTRACT

Infection acquired in the hospital (nosocomial infection) remains a major problem for patient and those caring for the patient. For the microbiologist in particular, nosocomial infection is of great concern today because of the changes that are being seen in the organisms causing hospital infections.

Studies of bloodstream infection at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia, and from a national surveillance program conducted by the Centers for Disease Control throughout the United States, have documented that a number of changes in the etiology of nosocomial infection have occurred in recent years. Prominent trends include the increased frequency of episodes of polymicrobial bacteremia, and more sequential episodes of bacteremia in the same patient.

Some pathogens in the hospital have developed resistance to the antimicrobial drugs in current use, and others have proven unaffected by newly-introduced agents. Often, such resistance characterizes the most prominent pathogens. Overall, the prevalence of antimicrobial resistance has increased in some, but not all, United States hospitals and extended care facilities. Resistant isolates have been seen primarily in university and other referral facilities, and apparently exist to a much lesser extent in community hospitals. For example, one review of a large data base drawn primarily from smaller community hospitals has found little evidence of resistance or of increase in frequency of resistant gram-negative organisms.

Staphylococcal infections are once again a major problem in the hospital; a major reason for this resurgence is the emergence of resistance to the

methicillin-like drugs. The prevalence of methicillin-resistant staphylococci in many United States hospitals now parallels or exceeds the frequency with which this organism is seen in other countries. Increasing reports of problems with Staphylococci (both aureus and coagulase-negative) resistant to methicillin and similar drugs have resulted in part from spread of these organisms through both hospital and community, in part from new appreciation of these organisms as pathogens, and in part from improvement in methods for detecting resistance. The latter two factors also may account for the enhanced recognition of other components of endogenous flora (e. g., diphtheroids) as nosocomial pathogens. In some hospitals, enterococci are now more frequently seen as a source of hospital superinfection; this may be related to the use of broad-spectrum beta-lactam drugs during the past few years. All of these trends have combined to produce a much more important role for the gram-positive cocci as sources of nosocomial infection.

Gram-negative aerobic bacilli, especially *Klebsiella*, *Enterobacter*, and *Pseudomonas* remain the most frequent isolates from nosocomial bacteremia in the United States, and are important causes at other sites of hospital infection. They have been joined by species of non-aeruginosa *Pseudomonas*, and by other non-fermenting gram-negative pathogens. Antimicrobial resistance has been especially prominent in the "non-fermenter" group of these organisms.

Understanding of the role of anaerobes as sources of hospital infection has been permitted by new diagnostic microbiologic techniques; spread of resistance (often through plasmid-mediated mechanisms) has been a recent finding in certain *Bacteroides* strains in several areas of the U. S..

Epidemiologic studies of nosocomial infections in the United States have documented major increases in the frequency of bloodstream invasion by fungi. Such increases result from a variety of factors, including: 1) the increased use of total parenteral nutrition, 2) greater use of a variety of indwelling implantable catheters for purposes other than hyperalimentation, 3) greater prescribing of the broad spectrum antimicrobials that elimi-

nate usual endogenous bacterial flora, and 4) microbiologic advances that permit better recovery of fungi from culture of blood.

Additional changes in the etiology of nosocomial infection that are not illustrated by the data on bloodstream invasion include recovery of *Legionella* in hospital outbreaks, especially in epidemics affecting the immunocompromised patient. New laboratory techniques have led to confirmation of the increased importance of viruses in hospital infection, especially rotavirus, respiratory syncytial virus, and a variety of viral infections in transplant patients. A decreased role for *Mycobacterium tuberculosis* was noted in the United States, but cases associated with this pathogen have risen again in association with the national increase in cases of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Many of the episodes of cross-infection that occur today with *M. tuberculosis* are related to improper cleaning of diagnostic equipment. By contrast, nontuberculous mycobacteria have increased as a cause of postoperative wound infection and in other hospital settings, in addition to their role in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Current resistance problems are due primarily to changes in the organisms involved in nosocomial infection, which are discussed above. These in turn reflect new characteristics of hospitalized patients and different resistance patterns among community-acquired organisms. There is also a clear causal relationship between antimicrobial use and resistance of hospital organisms. Molecular epidemiologic techniques demonstrate both linked resistance and enzyme induction to be important mechanisms in hospital organisms. These factors provide additional stimulus to minimize the overprescribing of antimicrobials. For the microbiologist, these considerations suggest the strong need for methods to evaluate the potential for new antimicrobials to trigger resistance. Improved use of antimicrobials also will be enhanced by certain strategies that can be adopted by the Microbiology Laboratory.

The infection pattern being seen in the United States is similar in many ways to the problems

being encountered in other countries. Dealing with these newly-recognized pathogens will be made more difficult by the increasing frequency of compromise of host defenses in hospitalized patients, by the additional procedures being performed as part of modern medical care, and by the complex patterns of spread of antimicrobial resistance factors now being encountered.

References

- 1) MCGOWAN, JE JR : Changing etiology of nosocomial bacteremia and fungemia and other hospital-acquired infections. *Rev Infect Dis* 1985 ; 7 (Suppl 3) : S 357-70.
- 2) KUNIN, CM : The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents. *J Infect Dis* 1985 ; 151 : 388-98.
- 3) MCGOWAN, JE JR : Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983 ; 5 : 1033-48.
- 4) ATKINSON, BA, LORIAN, V : Antimicrobial agent susceptibility patterns of bacteria in hospitals from 1971 to 1982. *J Clin Microbiol* 1984 ; 20 : 791-6.
- 5) PARROTT, PL, et al : *Pseudomonas aeruginosa* peritonitis associated with contaminated ploxamer-iodine solution. *Lancet* 1982 ; 2 : 683-5.
- 6) SARAVOLATZ, LD, et al : An outbreak of gentamicin-resistant *Klebsiella pneumoniae* : analysis of control measure. *Infect Control* 1984 ; 5 : 79-84.
- 7) WASHINGTON, JA II : The clinical microbiology laboratory : utilization and cost-effectiveness. *Am J Med* 1985 ; 78 (Suppl 6 B) : 8-16.
- 8) MCGOWAN, JE JR : Role of the laboratory in improving use of antimicrobial agents. In : SMITH, JW (Ed) : *The Role of Clinical Microbiology in Cost-Effective Health Care-CAP Conference/1984*. Skokie, Ill. : College of American Pathologists, 1985, pp. 489-94.
- 9) EVANS, RS, et al : Computer surveillance of hospital-acquired infections and antibiotic use. *JAMA* 1986 ; 256 : 1007-11.
- 10) HERXHEIMER, A : Basic information that prescribers are not getting about drugs. *Lancet* 1987 ; 1 : 31-3.
- 11) MCGOWAN, JE JR : Minimizing antimicrobial resistance in hospital bacteria : can switching or cycling drugs help? *Infect Control* 1986 ; 7 : 573-6.
- 12) LARSEN, RA, et al : Trends in infections and antibiotic usage in a community hospital. *Am J Infect Control* 1987 ; 15 : 7-15.
- 13) NEW, HC : New antibiotics : areas of appropriate use. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 403-17.

招待公開講演

エイズ(AIDS)—現状と問題点—

塩川 優一

順天堂大学名誉教授

厚生省エイズ対策専門家会議委員長

AIDS は 1981 年、アメリカで発見された新しい疾患である。わが国では幸いにしてまだ患者数も少なく、また、今のところ欧米諸国のような著しい増加傾向は認められない。しかし将来、日本が AIDS の災いから逃れることができるかどうかは、一に今後の対策如何にかかっている。

AIDS の病原ウイルスである HIV はリンパ球と強い親和性を有し、体内に侵入すると免疫機能の低下を招く。その結果、AIDS では日和見感染と悪性腫瘍を合併し、それにより死に至るのである。また最近、HIV による脳などの臓器病変も注目されている。

わが国では 1985 年 3 月に AIDS 患者の第 1 例が報告され、1987 年 4 月現在、合計 38 人に達している。その内男性は 36 人で、最近 2 人の女性がこれに加わった。

AIDS の治療は 3 つの方面から考えられている。第一は抗ウイルス剤である。現在 AIDS を完全に治療する薬剤はない。最近、Azidothymidine が注目されている。第二は免疫増強剤により、低下している免疫機能を上昇させる方法である。しかし、これを行なうには多くの問題がある。第三は日和見感染の治療である。日和見感染の中で特に多いのがニューモシスチス・カリニ肺炎であり、アメリカでは患者の 65%、日本ではその 42% に合併している。また日本の AIDS 患者にはカンジタ症が多く、その 50% にみられている。

最近日本で報告された外国人の AIDS 患者では、激しい下痢を併発し、糞便にクリプトスポリジウムを見出した。また、抗酸菌である *Mycobacterium avium-intracellulare* などもみられている。

AIDS の根本的な治療法が見付かっていない今日、抗ウイルス剤の開発、および主な死因となる日和見感染の治療はとくに重要である。そのため、化学療法剤の研究が要望される。

最近日本でも諸外国と同様に、AIDS 患者、感染者の数は徐々に増加しつつある。したがって今後、AIDS の診断、治療の知識はわが国の医療従事者にとっても必須になるであろうと考える。

座長：第 35 回日本化学療法学会総会長

岩手医科大学医学部細菌学教室 川名 林治

会長講演

院内感染の発生要因とその対策

川名 林 治

岩手医科大学医学部細菌学教室・教授

1. はじめに

近代医療を行なう際に、最も注目されているものの一つに院内感染 (hospital infection, nosocomial infection) がある。

病院内において感染・発症、さらには退院後の発症を含め定義づけ、市中感染 (community acquired infection) と区別している。

医療の高度複雑化とともに、易感染患者すなわち抵抗力減弱宿主 (compromised host) が増加し、感染症の変貌として日和見感染 (opportunistic infection) がおこっている。

2. 院内感染の発生要因

院内感染の発生要因は極めて複雑多岐にわたり、病める、悩める、弱れるという患者宿主の条件、病院環境や医療、それに病原微生物には強毒から弱毒まで、さまざまな関連において、院内感染が発生する。

不可抗力の場合が少なくないが、一方では、突然おこる院内感染に対応するため、すべての医療従事者が常に細心の注意を払う必要がある。

院内感染 (hospital infection, nosocomial infection) は病院内での感染 (発症) を指す、突発的に発生することがしばしばで、基礎疾患に及ぼす影響が少なくない。時には、医療に及ぼす影響もあり、さらに社会的、稀には法的 (訴訟など) 問題に発展することもある。常に患者の立場 (家族・医療従事者) に立って、院内感染の複雑な発生要因を考えて、その防止のため努力することが大切である。

例えば、悪性腫瘍患者と感染症の場合、いわゆる compromised host であり、opportunistic infection をおこしやすい。癌患者の生存期間の延長は感染の機会が増し、また免疫機能の低下は、制癌剤や放射線の長期療法によって助長される場合もある。

感染の様相として、水平感染と垂直感染、外因感染と内因感染、顕性感染と不顕性感染などに大別され、またヘルペス科ウイルスにみられるような潜伏感染が抵抗力減弱に伴い出現することも知られている。

臨床で多くみられる院内感染には、各科領域にわたるが、例えば、呼吸器、尿路、創傷、火傷後、術後感染をはじめ、敗血症、中枢神経、眼科感染症、さらに小児ではウイルス感染症がしばしばおこる。

また特殊診療部として、ICU, CCU, NICU など、また救急、熱傷透析センターなどでは、院内感染が宿主抵抗力減弱との関連からもおこりうる。ICU では重篤な患者が多数おり、厳重な注意にもかかわらず、感染をおこすことが知られている。

救急センターでは、不明の発熱、嘔吐、下痢、外傷、火傷などで搬送されるものがあり、時としては感染源として留意すべきであり、救急医学会総会の教育講演で、この問題を分析し、すでに報告した。

NICU は、未熟児の治療のため非常な成果をあげているが、一方では、他の病棟に比べ、極めて感染をおこし易い状況にある。

我々は、その対策として、環境汚染や医療従事者、患者の微生物学的検討を年余にわたりすすめ、グリーンマット、手指の消毒、部屋の区分、紫外線殺菌灯の応用、さらに感染防止の教育などにより、感染の低下に実効をあげることができた。

3. 院内感染の起因微生物

院内感染の起因微生物は、あらゆる微生物が原因となりうる。

従来からみられた強毒微生物 (黄色ブドウ球菌、レンサ球菌、サルモネラ、結核菌、ポリオウイルス、ポックスウイルスなど) ばかりでなく、弱毒・常在の平素無害の微生物 (表皮ブドウ球菌、緑膿菌、セラチア・マルセッセンス、カンピロバクター、レジオネラ、真菌、その他) による日和見感染をおこす微生物にも注目したい。

またウイルスによるものは広汎・急速に蔓延することが多い、ヘルペス科ウイルスなど特に問題が多い。

4. 院内感染の実例

以下院内感染の実例について述べる。

1. 細菌：黄色ブドウ球菌、サルモネラ、赤痢菌、緑膿菌
2. スピロヘータ：梅毒トレポネーマ
3. クラミジア：おうむ病、トラコーマ
4. ウイルス：インフルエンザ、パラインフルエンザ、RS、エンテロ、ヘルペス、ライノ、コロナ、アデノ
5. 真菌：各種の真菌
6. その他：疥癬

1) 細菌によるもの

黄色ブドウ球菌による新生児の院内感染の事例についてはすでに報告したが、ファージ・タイプ 80/81 型の多剤耐性菌で、当時はわずかにリシリンのみが有効で、新生児室の環境その他から同型の菌が分離された。岩手県関係者の誠意ある対応があったが、これを契機に、日本感染症学会をはじめ、多くの学会で公に院内感染対策

が論ぜられるようになったのは、不幸中の幸いともいえよう。

黄色ブドウ球菌は種々の疾患を惹起するが、近年、メチシリン耐性菌の増加傾向が内外で注目され、またこれによる院内感染が少なくないことから問題となっている。

グラム陰性桿菌によるもの、例えば緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵菌は代表的な院内感染の起原菌である。

セラチア・マルセッセンスはかつては全く非病原であるとされたが、近年では敗血症、尿路感染など日和見感染の起原菌となることも少なくない。赤色色素非産生菌が高率となり、ゲンタミシンやアミカシンなど有力な抗生剤にも耐性のものがみられている。

型別でみると、病院ごとに分離される菌型に異なった傾向がみられる。

真菌、例えばカンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・フミガーツス、クリプトコッカス・ネオフォルマンズなど、深在性感染として、抗真菌療法に抵抗する場合もある。

かつて、腸チフス、赤痢、結核、ジフテリアなど、単一菌を分離同定すれば診断が確定したが、変貌しつつある感染症では、化学療法との関連などからも、尿路、呼吸器、胆道感染などで2種以上の複数菌感染がみられることが多く、また菌交代症も少なくなく、臨床ウイルス学の進歩により、ウイルス相互や、ウイルスと細菌などの重感染が少なくないことを経験している。

日常細菌検査でも、複数菌の検出例は多く、常在菌など正常細菌叢との関連において判断を要する場合が少なくない。

敗血症の診断で、血液培養には皮膚の嚴重な消毒をとくに強調したい。

2) ウイルスによるもの

ウイルスによる院内感染も多様なものがある。臓器移植による狂犬病や AIDS なども報告されている。

呼吸器ウイルス感染症は市中、院内をとわず、最も普遍的であるが、その臨床症状は多彩で病原も極めて多種であり、例えばインフルエンザの場合には、感染即発症につながり、流行は急速に蔓延し、症状も強く、合併症のため重篤になることが多く、ことに老人、乳幼児、基礎疾患のある患者では、院内感染に留意し、医療従事者を含め、ワクチンの接種が望まれる。

ライノウイルスまたコロナウイルスなどの院内流行を血清疫学的に追求しているが、基礎疾患を有するものでは普通感冒にとどまらず、下気道感染へ推移し、長い経過をとることなどを経験し、すでに報告した。

また、これらのウイルスは飛沫などによる気道のほか、手指を介する感染もみられる。

発疹性ウイルス感染症の場合、ウイルス血症をおこす。痘瘡の根絶宣言がパーミンガムの実験室感染により遅れたことは周知の通りである。麻疹、風疹、水痘、帯状疱疹、単純ヘルペス、手足口病は市中のみならず院内感染がしばしばみられる。

麻疹は、ワクチンの定期接種により漸減している。

去年から現在にかけて、風疹の全国的な大流行がみられ、ことに風疹ワクチンの中学3年生女子に対する予防接種の恩恵をうけない25歳以上の女性では、抗体陰性者が10~30%くらいあり、また小児ではこれを上回る成績を我々は得ている。

先天風疹症候群が妊婦の罹患との関係から恐れられているが、岩手医大では院内感染防止の点から看護婦に対し、10年あまり前からHI抗体を検査し、陰性者にはワクチンを接種しており、感染防止の実効をあげている。今年も約170名を検査し、20名あまりの陰性者にワクチンを接種し、全例HI抗体の上昇を認めている。職員の託児には麻疹、風疹、おたふくかぜ、インフルエンザなどのワクチンも接種している。

水痘および帯状疱疹もしばしばみられる。ことに水痘は、白血病、悪性腫瘍、ネフローゼなどの患者の場合、基礎疾患に与える影響があり、白血病室などでは致命的なことが多い。いままで、未感染者に対し、水痘ワクチンを緊急接種し、院内感染の防止につとめてきた。

今年より、水痘ワクチンは実用化された。

単純ヘルペスウイルスは、初感染でも不顕性感染が多いが、潜伏化したウイルスの再発も少なくない。初感染ではアシクロビル、アラA、アラCなどの有効性が認められている。

性器ヘルペスはSTDとしても注目されるが、妊婦の場合帝王切開の適応となっている。

ヘルペス癩瘡は、医療従事者の場合、感染源となることもある。注意したい。

最近モノクローナル抗体を応用したダイレクト・テストなどで迅速診断が可能となり、即抗ヘルペス剤を使用できるようになった。

新生児単純ヘルペスの院内感染の場合、水平、垂直に留意すべきで、私達の経験例の際の分離1型ウイルスはDNA解析ですべて同じパターンであった。単純ヘルペスウイルスの抗体保有状況を血清疫学的に研究しているが、陰性者が妊娠年齢でも20~40%にみられる点から、新生児への移行抗体も低いので、院内感染の点からも注意したい。

神経系ウイルス感染症ではエンテロウイルスによるも

のがみられる。

急性出血性結膜炎、流行性角結膜炎および咽頭結膜熱などの院内感染は、各地の病院で発生しているが、眼圧検査などに由来するものもある。

ロタウイルスをはじめとするウイルス下痢も冬季によくみられる。

垂直感染として、B型肝炎、先天性風疹症候群、サイトメガロウイルス感染、その他があり、最近は成人T細胞性白血病さらに AIDS なども注目されている。

血液を介する感染は、病原微生物を含む血液または血液製剤として、1. 輸血や輸液による感染、2. 血液等の注射針による誤刺、3. 環境等の汚染などがあり、診療や看護、検査の問題として、1. 滅菌・消毒、とくに皮膚消毒（敗血症、局所化膿症）、2. 血液培養の操作と結果の判定（病原の誤認）が問題になる。

アメリカで、AIDS 患者の静脈注射針を誤って刺した看護婦 60 名のうち 2 名の感染例が伝えられている。

注射針等の危険防止のため、シャープ・コンテナなども用いられるようになった。

院内環境汚染の細菌検査は、細菌学的に有意義である。

院内の手洗い流しは緑膿菌と関連菌、大腸菌をはじめ汚染が著しい。

5. 院内感染の防止対策

ICU, CCU などや、長期臥床中の患者の病院寝具の汚染は、クリーニングと環境衛生の研究として 10 年あまり継続しているが、使用前殆ど無菌的のものが、著しく細菌的に汚染しており、感染源の一つとして警戒したい。

岩手医大病院では衣類の感染の恐れのあるものは、材質に応じ木綿は高压蒸気、化繊は E. O. ガス滅菌後、業者に依頼している。

尿をはじめ、患者由来の排泄物、分泌物、血液などの取扱いは、感染防止の配慮をしたい。中検の検査に際し、検体の輸送を含め、細菌、ウイルス、血清の検査では注意し、生化、一般検査ではやや警戒のゆるい感がある。

岩手医大では、医師、看護婦、検査などのスタッフの新人研修に院内感染の講義を実施している。

点滴注射や採血の場合の消毒や無菌操作を厳重に行なうべきである。

院内感染の防止対策はいかにあるべきか。

1. 院内感染の重要性の確認
2. 院内感染対策委員会の活動
 - a. 院内感染防止のためのマニュアル（ガイドライン）

b. 院内感染担当疫学者や担当部長の役割

c. 日常業務としての感染防止対策

3. 感染症の実態の把握：届出と情報
4. 感染症の化学療法：起因微生物、薬剤感受性
5. 滅菌、消毒の問題
6. 院内環境汚染対策
7. 教育、研修、学会、研究会等
8. 病院全体の関心と熱意ある実行、などがあげられる。

岩手医大病院（医学部、歯学部）で実施している内容についていくつかの点を述べたい。

20 年近く前から当時の若生病院長の発案で作られた院内感染対策委員会が、歴代の病院長の熱心な指導の下にその機能を発揮してきた。

岩手医大ではとくに院内感染対策委員は学長より任命されている。

院内感染防止のための百数十頁のマニュアル第 2 版が多少の改訂を加えながらガイドラインとして用いられており、来月あたりには第 3 版が出る予定である。

当初 10 名ならずで発足した委員会は、現在では、歯学部計 37 名のメンバーになっている。

会議は当初毎月であったが、現在は緊急時以外は隔月で、これには医、歯病院長、看護部長の出席もいただいている。

単なる会議のみでなく、予め決められたテーマについて、発表、討議を行なっているが、これは各科の特殊性を理解するとともに、病院全体の感染防止をすすめる上に大きな利益と、また委員の勉強になっている。

院内での感染症の実態を知ることは、大切なことで、一定の用紙に記載されたものが届出されている。

その結果を副看護部長のうち 1 名の院内感染担当部長が括めてボードに疾患別カラーマグネットボタンで明示し、情報の徹底をはかっている。

院内の清潔と感染防止には特に注意、実行している。

病院給食と院内感染については、35 年前、これによる赤痢の集団発生以来、環境・食品衛生に注意し、また食品取扱者の保菌検査や衛生教育を徹底している。また、調乳には特設の衛生管理につとめている。

手術と院内感染防止には、術前・中・後はもとより、中材、手術室の環境衛生に万全を期している。

バイオクリーン手術でも、術者、介助者、見学者の不注意が重大な結果を招くわけである。

マイクロサジェリーについても同様である。

術前、梅毒、B型肝炎をはじめ感染の明らかなものは、手術室にも入口にこれを明示して警戒するが、術中判断するものもある。

ハイリスク職場での従事者にはことに HB 抗原抗体の検査を実施している。

滅菌、消毒の理論を体得し実際に行なうことが大切で、細菌とウイルスによって消毒剤の使い分けをすることはいうまでもない。病院薬剤師の指導をうけている。マニュアルに従って消毒剤を選択している。

常用消毒剤を無駄なく正確に用いることが大切で、アンケートを全誌所や外来などからとり、適切化をはかるとともに、薬剤部で調査されたものを配布するようにつとめている。

医療従事者の感染防止として、

1. 感染症の発生要因の認識
 - a. 感染源（微生物学的認識）
 - b. 感染経路（病院という特殊な環境条件）
 - c. 宿主（経過感染症やワクチン歴、その他）
2. 感染症に対する防御
 - a. 自身の健康や疾患、患者の感染症の問題
 - b. 手洗いの励行、うがい、マスク、ガウンテクニック
 - c. 予防接種と抗体検査（風疹、おたふくかぜ、麻疹、水痘、B型肝炎など）
 - d. 教育、研修
3. 感染症の治療
4. その他、があげられる。

注射針刺激などによる感染防御のため B 型肝炎患者血液を委員会に届けて、HBIG を注射する。もちろん予め B 型肝炎の抗原抗体検査を実施している。

紫外線殺菌灯の効果を細菌やウイルスについて基礎実験し、院内でも現在広く応用して効果をあげている。

院内感染防止のために細菌検査室の果す役割は大である。

感受性検査は正しい抗生剤使用の一助になる。ウイルス感染症の診断のためウイルス分離、同定、抗原抽出、電頭、血清抗原も大切で、そのサービスにもつとめている。

院内感染と化学療法の関係は最も重要である。

1. 感染症の診断

実験室診断（迅速）の実施：病原微生物の分離、同定や抗原の検査、血清診断など一病原や感染源の決定、薬剤感受性検査など

臨床診断
2. 感染症の治療：薬剤の特性や体内動態と感受性検査などの資料をもとに適切な化学療法剤の選択と応用
3. 化学療法剤の使用の現況と臨床分離株の耐性傾向の情報

4. 化学療法の教育：正しい化学療法のあり方についての日本化学療法学会の指導的な役割についてが大である。

病院での細菌検査による最近の臨床分離株の菌種と感受性情報と、抗生剤の使用状況とを臨床各科の治療成績を総合することは、感染症の治療や院内感染の予防に重要な情報となる。

院内感染防止の問題は、世界的な課題である。

院内感染の対策をめぐって、

諸外国：アメリカ CDC を中心とした

National Nosocomial Infection Study

イギリス NPHLS の活動

Hospital Infection Society

日本：各学会の活動（日本感染症学会、日本医科器械学会）

日本化学療法学会

（32 回サテライトシンポジウム 院内感染と化学療法）

上田、清水両先生と私とで世話人となり、東八幡平シンポジウムを開催しているが、今度で 5 回目を迎える。

これが契機となり、日本環境感染学会も創設され、第 1 回上田会長、第 2 回清水会長の下で開催されたことは周知の通りである。

本年 3 月盛岡で日本医科器械学会滅菌法研究会を開催し、350 名の来訪者を迎えこの方面への関心の強さを感じた。

昨年 12 月アメリカで 62' 国際院内感染ワークショップが、約 20 名の各国よりのこの方面に関心のある学者で 3 日間の濃密な勉強会を行なった。

院内感染 (hospital infection, nosocomial infection) の発生要因は極めて多彩である。

微生物学の原点に立って病院という特殊な環境や医療、看護を考慮にいれ、また宿主の条件を配慮しつつ（とくに compromised host）院内感染防止のためすべての医療に従事する人々が熱意をもってこれに対応することが望まれる。

院内感染とその防止は今後感染症の変貌とともにますます重要性を増すものと考えられる。

シンポジウム(I)

“性”と感染—その化学療法

司会のことば

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科教室

太古の昔より、性のある所、必ず感染はあった。古代中国黄帝の残した“内経”やエジプトの記録また聖書などにも淋菌感染症の記載がみられる。“創世記”の始めから淋菌は人類の歴史を性の傍証人として、我々と共に歩んできたともいえよう。また将来も永遠に続けるに違いない。

そのような淋菌ばかりでなく、軟性下疳・性病性リンパ肉芽腫(第4性病)・鼠径肉芽腫、それに“幕の降りない悲劇”作者といわれた梅毒も加わって、venereal disease (V. D.) という疾患ジャンルは、治療医学の上での大きな課題であった。ところが、近年開発された多くの抗生物質の効果で、“燎原の火”のごとき親のあった V. D. の流行も治癒可能のおさえ込める疾患群となってきた。さしもの猖獗も下火となり、衛生管理の良い開発国ではすでに V. D. 恐怖感は消え、罹患してもすぐ治療し得るものと信じられるようにさえなってしまった。Pil の普及による無防備での性交渉の一般化、それに性の自由化、性風俗の変貌など、すべてその流れに拍車をかけた。

ところが、V. D. 治療薬の主流である β -lactam 系抗生物質の網の目をくぐり抜けるように、今までよりさらに微小の病原微生物による新しい“性”の感染症群がはびこり始めてきた。

曰く、クラミジア感染症。曰く、ウイルス感染症-性器ヘルペス・陰部疣贅(尖型コンジローマ)・AIDS。それにつれて古参の淋菌も penicillin 耐性菌をふやし、梅毒もやや臨床像を変えたりして、また再流行の芽をふき返してきた。

しかも新しい homosexual という性習慣はアメーバ赤痢などの腸内細菌群さえも仲間に取り入れるようになってきている。かくして 20 種を数える病原微生物を要する“性”の感染症は新しい疾患ジャンルとして sexually transmitted disease (STD) と呼ばれるようになった。

新旧取り混ぜての各種 STD の再流行は目を見張るものがあり、今や“クラミジア・ウイルス STD 時代”といわれている。ことに AIDS を始めとするウイルス性疾患は完治させる治療薬がなくまた STD 恐慌時代に入ってきている。

このように STD に対する関心が少しづつ高くなりつつあるとはいえ、医学界全体としては dirty disease という通念からくる嫌悪感があり、それからいまだ抜け切れないところがある。

しかしいまや、感染症の中でこれほど広汎な流行をみせている疾患群はないといって過言ではない。ただ本邦においては残念ながら全国的な正確な統計はなく、本年から漸く感染症サーベイランスの中に入れられたところであり、今後の資料に待つしかない。アメリカでは年間 STD 罹患率が人口の 3% にもなるとされていることを考えれば、本邦もかなりの罹患数になるものと推定されている。

このような時代的背景から、今日の“性”と“感染”というシンポジウムが川名林治会長により計画され、新しい STD 流行の医学的背景の分析とその治療および予防対策について討議することになった。

STD が性器を中心とした臨床上の問題点をもつことは当然のことではあるが、最近の性習慣の変化は STD の様相を大きく変貌させつつある。すなわち口腔・咽頭、時には呼吸気系感染も臨床的に問題となってきた。さらに AIDS ともなればむしろ所謂内科的立場からの care が主体となっている。STD は、今までのように比較的限られた臨床科の問題から医学界全体の課題になってしまっている。STD には患者本人における感染症としての問題点と、同時に次世代への影響もまた重要な問題点となっている。性器感染は妊娠の成立・維持への影響もあれば、同時に垂直感染による胎児・新生児への影響も少なくないのである。その垂直感染の予防対策も臨床的、大きな問題点といえる。本シンポジウムではそれら STD の問題点を検討するとともに、臨床的な展望をまとめることになると考えている。しかし、同時に適切な治療薬のない virus 性 STD に対応するには STD の予防が公衆衛生学上の最重要問題であり、その点について性教育を含めて検討してゆきたい。

以上述べたように STD の種々な問題点につき、それぞれの疾患の専門家により実りある討論が展開されることを期待している。

1. 淋菌感染症

小島弘敬

日赤医療センター泌尿器科

淋菌感染症 (GI) はわが国をはじめ、多くの国で届出感染症とされ、最近の STD の増加傾向の指標となっている。アメリカの長期にわたる GI と梅毒との届出症例数の推移から、両疾病の第二次大戦中の急増、その後の

PCG の使用による激減, 1960 年代の経口避妊薬の使用開始に一致する GI の増加が明白である。1960 年代以降の, “梅毒症例数の増加を伴わない GI の増加” の理由のひとつは, 梅毒血清反応のような信頼性のある血清学的診断法が GI には欠けることと考えられる。アメリカの GI 年間症例数は 1976 年 100 万を超えた。日赤医療センターの客観的症候を伴う男子尿道炎 596 例のうち 253 例 (42.4%) が GI であった。このうち症状を自覚せず, パートナーである女子が GI と診断されたあと来院診断された, 無自覚保菌者の男子症例の 1 例のみであった (この症例でも尿道分泌物, 尿沈渣白血球は陽性であった)。クラミジア尿道炎で自覚症状を欠いたものは 6 例である。253 例のうち患者の女子パートナーが来院したものは 23 例。そのうち淋菌が分離されたものは 21 例 (91.3%) で, クラミジア尿道炎患者の女子パートナーのクラミジア陽性率 50.8% に比べて高率であった。淋菌陽性であった女子パートナー 21 例のうち明確な自覚症状があったのは 1 例のみであった。膀胱炎症状を主訴として来院した女子から淋菌が分離された例もあり, GI の症状把握が女子では困難であると考えられる。成人クラミジア結膜炎は 7 例, 新生児クラミジア結膜炎は 8 例診断されたが新生児には GM 点眼がなされているためか, 淋菌性結膜炎は 10 歳男子の 1 例のみであった。淋菌性副睾丸炎は 3 例で, クラミジア副睾丸炎 31 例に比べて少ない。女子の咽頭からしばしば淋菌が分離されること, 男子淋菌性尿道炎のうち女子咽頭から感染したと思われる症例が存在することは注目される。

わが国の GI 届出症例数は 1978 年以後増加傾向にあるが, その数は実数から遠いと思われ, その理由のひとつは細菌学的診断が行なわれないことにあると思われる。淋菌は他の STD の起因菌と同様に人体外での生存性が悪く, とくに女子検体については, 増殖が淋菌より速い他菌の混入が避けにくいことから難培養性とされて, 分離培養の努力がされにくかった。近時用いられる化学発育促進剤 (Isovitalex), 混入微生物増殖抑制剤 (VCN) を含むチョコレート寒天培地 (Thayer Martin 培地) によれば, 淋菌性尿道炎からの淋菌分離培養は, 尿道分泌物, 尿沈渣, 精液いずれの検体からも容易である。検体の乾燥を避ける目的でスワブと Stuart の無栄養メディアを組み合わせたカルチャレットを用いれば, 同一施設内で分離培養が行なわれる場合, 結果はさらに確実となる。培養によらず淋菌抗原を検出する方法として EIA によるゴノザイムがある。ゴノザイムは検体を生き物として扱う注意が不要となり, 他施設での検出に有用であるが, 髄膜炎菌, *N. lactamica* などと交叉反応があるため咽頭からの淋菌検出には使用できない。

PCG は GI に対し有効性と経済性から世界各国で第一選択薬の地位を占めてきたが, 臨床分離淋菌株の MIC は, 染色体耐性により徐々に上昇し 40 年間で約 100 倍となった。投与量の増加による対応は限界に達し, 1976 年に分離されたペニシリン-ゼ産生淋菌 (PPNG) の蔓延もあり, PCG は 1940 年代のサルファ剤と同様に GI に使用不能となった。これは途上国の GI 対策にとり大問題である。SPCM は 1 回投与で有効であったが, 1982 年韓国で多数分離された SPCM 高度耐性菌が, 昨年日赤医療センターでも分離された。

淋菌は栄養要求型と血清型との組み合わせにより 107 の型に分類される。東南アジア型 PPNG は Proto, Pro, IA。アフリカ型 PPNG は, Arg, IB である。わが国で分離された PPNG 50 株はすべて東南アジア型であった。同一患者から PPNG と非 PPNG を分離した症例があり, *in vitro* で耐性プラスミドが脱落したものと考えられたが, 栄養型, 血清型の検討により複数株の淋菌感染であったことが判明した。栄養型, 血清型は淋菌のマーカーとして有用と考えられる。

2. 梅毒

津上久弥

大阪府立万代診療所

1. 初期, 早期梅毒の増加

梅毒は欧米諸国においては, 過去 25 年間蔓延が持続し, アメリカではこの間に約 5 倍に患者数が増加した。わが国での梅毒の流行は, 近年では昭和 22 年頃と 40 年頃をピークとするものがみられたが, 最近, 昭和 56 年頃から初期 (第 1 期), 早期 (第 2 期) の梅毒患者が急激に増加し始め, すでに昭和 40 年頃の流行の規模に近づいている。大阪府立万代診療所外来の梅毒初診患者のうち, 感染後 1 年以内の初期, 早期梅毒患者数は, 昭和 55 年頃までは年間 20 人以下であったが, 57 年 32 人, 58 年 64 人, 59 年 117 人, 60 年 114 人, 61 年 162 人と急増し, 梅毒新患者数の約 30% を占めるようになった。

2. 最近の初期梅毒の病態変化

初期, 早期梅毒患者が増加していることに加えて, 最近の初期梅毒の局所症状の発生経過に, 昭和 40 年頃の流行期より, 以前とは異なった臨床像が見られるようになった。すなわち患者の初期硬結, 硬性下疳の発症の状態が, 成書に記載されているように, 硬結から始まり下疳に進展する症例よりも, 感染後間もなく生じた傷から直接下疳に進展するものが多い。発生個数も必ず単発ではなく, 2 個以上同時に発生する患者がふえている。ま

梅毒血清反応検査の種類と抗体価について(津上, 1973)

検査法		抗体価(血清希釈倍数)									
カルジオラ イピン抗原法	ガラス板法		①	2	4	8	16	32	64	128	256
	RPR法	①	2	4	8	16	32	64	128	256	512
	楯方法	④	10	20	40	80	160	320	640	1,280	2,560
TP抗原法	TPHA		⑩		320		1,280		5,120	20,480	81,920
	FTA-ABS		⑫		80		320		1,280	5,120	20,480
抗体価が高いか低いかの目安				低い⇐			中等度		⇐高い		

○印は定性時の血清希釈倍数

た発症までの日数も短くなり、大半は感染後1か月以内に受診しているが、その70%の患者は20日以内に局所症状に気付いている。従来患者の梅毒血清反応が陽性になるのは、40日くらいといわれていたが、期間が短縮され、梅毒IgM抗体に関するFTA-ABS-IgM法や、TP-IgM-EIA法は、感染後1週間くらいで陽性となり、脂質抗原を用いるガラス板法やRPR法でも、2週間も経過すると陽性となる患者がふえている。

このような病態の変化をきたした原因として考えられることは、欧米諸国での性の自由化の影響を受け、最近わが国においても、性交様式の変化が急速に進んできたためと考えられる。すなわち性交に際してオーラルセックスを伴う頻度が、昭和56年44%であったが、昭和61年には77%と急速に増加してきた。このことにより歯の刺激によって生殖器に生ずる傷が、大きく、数も多くなり、接種菌量も増加することが原因と考えられる。

3. 梅毒治療の問題点

梅毒トレポネーマは、ペニシリンに対するMIC値が0.06 µg/mlと低く、耐性菌が生じていないので、短期間の治療で充分であり、わが国では、ペニシリン系薬剤(PEPC, PPPC, DMPPC, ABPC, AMPC)、マクロライド系(EM, LM, A-SPM)などの経口投与が古くから常用され、いずれも治療効果が確認されている。治療期間は第1期梅毒で2~4週間、第2期で4~8週間で充分であり、数か月から年余に及ぶ治療は不必要である。また投与方法による治療効果の差はない。ただし妊婦梅毒には胎盤通過性がよく、胎児への副作用のないものが要求されているが、ペニシリン系薬剤、アセチルスピラマイシン、キタサマイシンが適用となり、クラミジア感染を併発した妊婦梅毒には、アセチルスピラマイシンで同時に治療できる。また最近開発され広範囲の菌種に有効なピリドンカルボン酸は、梅毒には無効のようである。表は抗体価の判断の参考とされたいが、表中の低い範囲は昔の検査では陰性であり、検査の鋭敏度が増し

たため、陽性と判定されているに過ぎない(表参照)。

ペニシリンは病原菌を死滅させる薬剤であって、抗体を消滅させるためのものではない。陽性が続くという理由での長期投与は意味がない。

3. *Chlamydia* 感染の疫学の問題点

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科教室

*Chlamydia trachomatis*による尿路性器感染症が、新しいtypeのSTDとして脚光を浴びている。ことに本感染症が臨床的に問題となるのは、その臨床症状が一般に軽微であり、かなりの罹患症例が所謂無症状性感染の状態のまま医療対象とならず放置されていることであろう。しかも感染性があるため、性的パートナーはかなり高率(約75%)に罹患している。そのため“ひそかに潜行する軽症淋菌感染症”などといわれて、公衆衛生的に大きな注目を浴びつつある感染症といえよう。

さらに問題なのは、一般臨床における診断技術の普及がいまだ充分でないことで、医師を訪れた場合でも見落されているものも少なくない。そのため2,3の一般診療施設での調査では、今年始まった感染サーベイランスも含めて、症例数は淋菌感染症と同等または少し少ないという成績しか出ていない。しかし、我々の調査では一般家婦の妊娠例で7%、人工流産施行未婚女子例で16.7%と、無自覚にもかかわらず子宮頸管部より*Chlamydia trachomatis*がかなり高率に検出されており、欧米並の陽性率である。このような無自覚例の検査 screeningが進めば、罹患症例数はかなりなものになると推定される。

そのように無自覚の多いことから、疫学的な screening の必要性が強調されているわけで、*Chlamydia trachomatis* 特異抗体検索が注目されてきている。しかし、IgA および IgG レベルの特異抗体の測定所見と感染局所よりの抗原検出所見とを比較検討してみると、症例を

群として論ずる場合には、IgA 抗体陽性率が抗原検出率と比較的近似の値となる。しかし、個々の症例ごとに検討すると、IgA・IgG 両抗体陽性例でも抗原検出がなかったり、また逆に抗原陰性でも IgA・IgG 両抗体とも陰性という所見が出ており、そのため抗体価検索は正確な screening の手段としての意義は必ずしも高くない。自覚症状がなく screening を行なうような対象の中で IgA・IgG 両抗体陽性という所見のあるものは、比較的高い抗原陽性率 (20~30%) を得られるという成績がある。そのような症例には局部からの積極的な抗原検査を行なうべきであると考えている。

無自覚の *Chlamydia trachomatis* 感染のうち、臨床上重要視されているのは、女子における不妊症への発展や妊娠した場合の垂直感染の問題である。比較的重症例が少ないと考えて軽視されているが、種々問題のあるところで、その問題についての成績を述べつつ、警告を發しておきたい。

そしてそのような問題を起こしやすい妊娠での治療方針も含めた治療学上の問題をまとめて検討したところを報告する。

4. 尖形コンジローム

熊 澤 淨 一

九州大学医学部泌尿器科

尖形 (尖圭) コンジローム (condyloma acuminatum, genital warts) はウイルス性疣贅の一種で、外陰部に好発する。

主に性交によって感染する STD に属し、年々増加してきている。

1985 年度の調査では非淋菌性尿道炎もしくは子宮頸管炎、淋疾について第3位の頻度を占めており、尖形コンジロームの病原体であるヒト乳頭腫ウイルス (human papilloma virus, HPV) と子宮頸癌の関連性が問題になっている。

イギリスでは 1971 年人口 10 万人当り、29.70 人であったものが 1976 年には 45.13 人、1982 年には 71.25 人と増加しており、アメリカでも 1966 年に比べると 1981 年は 5 倍強の患者数となっている。

HPV は培養が不可能であり、一般のウイルス検査のごとく分離ウイルスの同定や抗体価の測定ができないので、これまでは尖形コンジロームの腫瘍組織から電頭的または酵素抗体法で HPV を証明するのみであった。近年、分子生物学的手法である DNA-DNA ハイブリダイゼーション法を用い HPV を分類することができるようになった。

福岡市内の病院 31 検体を検討したところ、HPV 6a が 15 検体、HPV 6c が 2 検体、HPV 11a が 14 検体であった。

HPV 型別は 28 種類以上報告されているが、尖形コンジロームからは、今回と同様に 6 型か 11 型が多く分離されている。

男女差はなく、性的活動期の 20~30 歳代に多いが、感染源は男性は売春婦、女性は配偶者からのものが多い。

感染機会から発症までは 1~2 か月のものが多く、6 か月以上して発症したのものもあるが、大多数は 3 か月以内に発症している。

男性では亀頭、亀頭冠部、冠状溝、包皮小体、包皮内板など、性交の折に損傷を受けやすい部分に多く、多発するものが多い。

広基性の隆起で乳頭状あるいは鶏冠状に増殖し、先端に多数の細かい突起がみられ、これが尖形と称せられる所以である。女性では腔前庭、小陰唇など外力を受けやすいところに好発する。

診断は視診のみにも容易であるが、第2期梅毒丘疹の扁平コンジロームとの鑑別が重要である。

治療は物理的除去法と薬物療法に大別される。物理的除去法は電気焼灼、凍結療法 (液体窒素、ドライアイス)、切除などであり、薬物療法はポドフィリン溶液、5-FU 軟膏、などである。

一つの治療法にこだわることなく、発生部位、拡がりおよび再発傾向などを充分考慮して、治療法の選択、組み合わせを行なうことが重要である。

欧米ではポドフィリンの 10% ないし 25% 溶液が多用されている。ポドフィリンは北米原産のマングラゲ (*Podophyllum peltatum*) の根茎から抽出され、細胞毒性を有するが、わが国では治療薬としては製造販売されていない。数回の外用で半数以上が治癒するが正常部位に触れないように注意すべきである。

5-FU 軟膏は、外科的処置が行ないにくい尿道内や腔部の尖形コンジロームに有用であるが、正常部位のびらんを生じたり、局所の刺激症状を認めることがある。

内服薬としてヨクイニンも使用されているが、はっきりとした治療効果はみられていない。

肉眼的に治癒しても、再発をくりかえす症例が多く、83% までは 3 か月以内に再発している。再発を続ける症例では、治療法を変更するのも一つの方法である。

他の STD との合併症例も少なくなく、これらの検索および治療を同時に行なうべきである。またセックス・パートナーの診察、治療を行なう努力も忘れてはならない。

5. 性器ヘルペス

川名 尚

東京大学分院産婦人科

単純ヘルペスウイルス (HSV) によって発症する本症は増加の傾向にある。感染病理学的には本症は2つに分けられる。一つは、HSVの初感染によっておきるもの、もう一つは潜伏感染していたHSVの再活性化によっておきるものである。

HSVは、比較的大きいDNA型ウイルスである。抗原的に1型と2型の2つの亜型に分けられているが、単に抗原性だけでなくこの2つのHSVには生物学的・疫学的な相違が知られている。興味あることは、ヒトの自然感染部位についてみると、1型が口・眼・脳などの上半身、2型が性器を主とする下半身であることである。

HSVは、体の多くの部位に感染する。性器もその標的の一つである。性器に感染しているHSVは性行為によって感染するSTDの一つである。その頻度はSTDの中では、尖圭コンジローマに次いで3~4位に位置する。

演者は、女性性器ヘルペスを3つの臨床型に分けている。急性型、再発型、誘発型である。急性型は、初感染によるものが大部分で、再発・誘発型は、潜伏しているHSVの再活性化によって発症する。急性型は、症状が強く、外陰部の多発性潰瘍を主徴とする。しばしば、発熱などの全身症状を伴う。再発型は、症状は軽いがくり返すことが大変煩わしい。

急性型は、HSV-1とHSV-2によるものがある。HSV-1による場合、その50%くらいはoral sexにより性交相手の口に感染しているHSV-1が感染しておきたと考えられる。HSV-2による場合は、その3分の1くらいに相手の性器に病変を認めている。しかし相手に症状がない場合がかなり多いが恐らくその大半は、無症候性のウイルス排泄者と考えられる。

再発の機序ははっきりしていないが、女性では、月経や疲労が関係しているようである。

HSVには1型と2型が知られているが、本邦で筆者が分離した株についてその型を決めたところ以下になった。女性性器から分離したものは、45%が1型、55%が2型、男性性器から分離したものは、1型が7%、2型が93%であった。非性器から分離したものは、97%が1型であった。

臨床型との関連をみると、急性型では、1型が65%、2型によるものが35%であった。一方、再発型・誘発型では、それぞれ93.6%と89.7%が2型であった。

再発型・誘発型は、潜伏しているHSVの再活性化したものと考えられるがその大部分が2型であったことは、2型が性器に潜伏感染しやすいことを示している。

治療としては、抗ウイルス剤が用いられる。最近、開発されたAcyclovir (ACV)は、副作用の少ない有効な薬剤である。我々は、ACVの経口錠を試みている。1錠200mgの錠剤を1日5錠計1,000mgを5日間服用する方法である。21例の初感染例に用いたところ、著効12例、有効7例で合わせて19例に効果がみられた。病変部からのHSVの分離成績についてみると、治療開始後4~5日目のウイルス分離陰転化例が非ACV投与群では、13%であったのに対し、ACV投与群では61%と有意に高かった。また、本邦で分離したHSVの株について感受性試験を行なったところ、現在までのところすべて感受性域に属していた。ただし、HSV-1とHSV-2を比べると前者の方が感受性がよかった。

性器ヘルペスは、妊娠に合併すると胎児・新生児への影響がある。特に、新生児に感染して全身性新生児ヘルペスになるとその予後は大変悪い。したがって、分娩予定日近くになって性器ヘルペスを合併した場合は、帝王切開により経腹的に分娩させている。

追 加 発 言

1. HomosexualにおけるSTD—アメーバ赤痢・AIDSを中心に

南谷 幹夫

都立駒込病院感染症科

わが国でAIDS患者の存在が確認されて2年を過ぎて38例が認定されたが、合併症としてアメーバ肝膿瘍1例が記録されている。アメーバ赤痢は近年高率の国内感染が知られるが、1980~84年の5年間における都市立14伝染病院のアメーバ赤痢症例のアンケート調査によれば、1980年16例、81年25例、82年30例、83年36例、84年73例と年々増加している。

都立駒込病院における1975~85年の調査では、年次増加が著明であり、アメーバ赤痢25例(内男性同性愛4例)、アメーバ肝膿瘍17例(内男性同性愛6例)、無症候キャリア2例であった。これらのうち男性同性愛者10例の内訳は、年齢分布30歳代2例、40歳代5例、50歳代3例であり、梅毒血清反応陽性6例、同陰性4例で、全治9例、改善1例、死亡0であった。そして、これら10例の男性同性愛者の血清HIV検体は全例陰性であった。

AIDS患者がわが国で確認されて以来、2年を経過したが、これまでに38例の患者が知られ、そのうち25例

が死亡している。

1981年、AIDSがアメリカで発見されたのは男性同性愛者からであり、その後も男性同性愛者に広く伝播する感染症としての認識が深い。1987年5月6日現在、全世界で49,132例のAIDS患者が報告され、アメリカでは35,068例、ヨーロッパで4,992例、アフリカで4,346例、アジアで145例、そしてわが国では38例である。AIDSの危険因子として、アメリカおよびヨーロッパでは男性同性愛（両性愛を含む）者が70~75%を占め、薬物乱用者13~17%、異性愛者3~4%、輸血受注者2%、血友病患者1~4%などをはるかに離しているが、アフリカでは男女患者の比が、ほぼ1:1で多重婚が主因とされ異性愛によることが多く、男性同性愛者は5%以下、薬物乱用者も1%以下とされる。これに対しわが国の38例では血友病患者24例(63%)、男性同性愛者11例(28%)、異性愛2例(5%)、その他1例(2%)で、欧米型、アフリカ型とも異なった型を示しているが、これはHIV感染症としては未だ流行初期といえる。

駒込病院では1985年10月以来AIDS専門外来を設けて治療に当たっているが、開設以来1年間の受診者は1,425例で、そのうち解析可能な1,257例を示すと、男性:女性=6.3:1であり、男性1,084例では同性愛者44.4%、そのうちの両性愛者は60.6%であり、異性愛者43.6%で、血友病患者1.5%、輸血受注者1.6%などの受診動機よりはるかに高率であった。この1年間のHIV抗体陽性者は27例(他に依頼検体6例)で、危険因子別に示すと、男性同性愛者(両性愛者を含む)1.45%、男性の異性愛者0.42%、女性の異性愛者0.81%、血友病患者58.8%であった。

追加発言

2. STD性咽頭感染症

馬場 駿 吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

近年の性風俗の変貌が、STDの様相にも変化をもたらしてきていることは周知の事実であり、最近、耳鼻咽喉科領域にも、その波が寄せ始めている。

梅毒はペニシリン療法の普及後、耳鼻咽喉科領域の臨床で取り扱う症例も激減していたが、当科では最近、つづけて2例の典型的な咽頭第2期顕症梅毒症例を経験した。すなわち、48歳および52歳男性症例で、いずれも感染機会のあった3~4か月後から咽頭痛が出現し、来院したものであった。共通の臨床所見としては扁桃の乳白色扁平隆起性、浮腫状粘膜疹を認め、いわゆる梅毒性

アンギーナの状態を呈していた。同部からは蛍光抗体法にて *Treponema pallidum* が証明され、梅毒血清反応からも梅毒であることが確認された。これらの症例はCCL, PCGなどの投与による治療を行ない治療させることができた。

このような症例から、临床上、STDとしての咽頭梅毒にも充分注意を払うべきことを痛感した。

このほか、咽頭のクラミジアや淋菌感染についても最近、関心が払われるようになってきており、当教室でも現在検索中であるが、近年の報告例の状況などについても調査し、その概要を述べる予定である。

シンポジウム(II)

癌化学療法の実況と将来への展望

司会のことば

涌井 昭

東北大学抗酸菌病研究所癌化学療法部門

仁井谷 久 暢

日本医科大学臨床病理

悪性腫瘍に対する化学療法は手術療法、放射線療法に比べれば歴史も浅く、化学療法単独の成果をすべての悪性腫瘍にわたって論ずる段階には至っていない。しかし過去20年間における足跡を辿るなら、新しい抗癌剤の臨床への導入、投与法の開発、効果増強の試みなど多くの努力と工夫によって、また悪性腫瘍に対する理解が深められてきたことによって、集学的治療としての化学療法の意義は次第に明確にされてきている。またその評価も、今までは多くの場合、腫瘍縮小効果の有無、自覚症の改善など一時的な近接効果が問題とされていたが、今日では化学療法の意義は生存期間の延長に寄与しているか否かによって評価されようとしている。

化学療法の目標が癌の治療にあることはいうまでもないが、今日では絨毛癌、パーキットリンパ腫などは、集学的治療として化学療法が適切に併用されたことによって、治療しえたことされる症例が多数経験されるようになってきている。

化学療法の進歩を刻々年々把握することは困難である。しかし遅々とした歩みにみえても、10年20年を振り返ってみると、その進歩には瞠目すべきものがある。本シンポジウムでは各分野における今日までの成果を概括するとともに、将来への展望にかかわる今日の問題点を提示し、基礎と臨床、臨床の各分野にわたる活発な討議を通じて、進歩への足掛りをつかむことができればと願っている。

1. 抗癌剤の前臨床研究

塚 越 茂

癌研・癌化学療法センター

抗癌剤には癌細胞の増殖に対して直接作用をもつものと、間接的に作用するものの2種類があり、後者をここではBRM系抗癌剤と呼ぶ。

1. 癌細胞に直接作用する薬物

これは従来型の抗癌剤およびその他の直接作用を有する薬物に適用される。前臨床研究に当っては次のような検討が必要である。(1)規格, 安定性, (2)薬効, (3)作用機序, (4)一般薬理作用, (5)毒性試験(急性, 亜急性, 慢性, 特殊毒性など), (6)吸収, 代謝, 排泄, などの成績である。このうち, 最も重要なのは(2)の薬効の検討であり, その成績によって研究開発の可否を決めることが少なくない。この場合, 新薬の臨床第I相試験の開始に当ってはこれらの成績が全部そろわなくても研究開始が可能であるが, 薬効と安全性の検討は予め充分に検討し, その薬物の特色をとらえておくことが必要である。薬効試験においてはその薬剤が癌細胞の増殖にどのような直接作用を示すか, 培養細胞を用いた検討につづき, 移植実験腫瘍に対する *in vivo* の薬効を検討することが行なわれる。移植実験腫瘍としては主としてマウスの同系腫瘍, 時に同種腫瘍を含めた薬効の検討を行なうが, ヒト癌をヌードマウスに移植した系も利用されている。また, 臨床における有効性を予測するために, ヒト癌の臨床材料を用いた薬剤感受性テストも予め行なわれることが多い。これらの前臨床試験を実施する以前の候補物質の選別はスクリーニング試験を行ない, その投与剤型決定の後に前臨床研究を充分に行なう必要がある。第I相試験の初回量は急性毒性試験の結果を参考にして決定されることが多い。

2. 癌細胞に間接的に作用する薬物

生体の免疫系を介して作用するBRM (biological response modifiers)系抗癌剤は, その研究開発の指針に沿った研究が必要であり, 直接作用を有する薬物に準じるが, 生体の免疫系の変動により抗腫瘍性が発揮されている成績や, 特殊な腫瘍系による薬効の検討, 作用機序の解明が必要である。すなわち, (1)規格, 安定性, (2)薬効, 特殊な同系腫瘍による効果検討, 他の癌治療法との併用, (3)作用機序(免疫系の変動, effector細胞の検討など, 抗腫瘍性との関連を明らかにする), (4)一般薬理作用, (5)毒性試験(急性, 亜急性, 慢性, 特殊毒性など), (6)吸収, 代謝, 排泄, (7)その他(自己免疫疾患モデルに対する作用など)。この系統の薬物

としては非特異的な免疫治療薬や, 直接作用を有しないリンホカインや抗体類がこれに相当しよう。

3. 前臨床研究から臨床研究へ

前臨床研究はその薬物の臨床研究に入るべき条件, 安全性, 妥当性などを提供する意味で極めて重要である。特に臨床第I相試験の初回量の設定は前臨床研究の成績を充分ふまえて行なわれている。

2. 新抗癌剤の臨床的評価

横 山 正 和

東北大学抗酸菌病研究所臨床癌化学療法部門

開発された新抗癌剤は, 前臨床試験を経て臨床に導入されるが, 現在, 臨床導入後の抗腫瘍効果や毒性を充分予測できる前臨床試験法はない。したがって新抗癌剤の臨床的有用性を的確に評価するためには独自の治験の方法論が必要である。このような背景から, このたび「抗がん剤の臨床評価に関する指針」が策定された(日癌治, 21(5):955, 1986)ので, それに基づき抗癌剤のphase studyの方法と, その臨床開発における意義を述べた。

新抗癌剤の開発には既存のものとは全く異なる新規な化学構造・作用機序を有するものの開発と, 他方, 既存の抗癌剤を母体として一層優れたanalogを開発する方向がある。Analogが母化合物と比較して, より有用と評価されるためには, ①母化合物が有効とされる腫瘍型に一層高い有効性を示すこと, ②母化合物が無効である腫瘍型にも有効な一層広い抗腫瘍スペクトルを有すること, ③母化合物より毒性が軽減されていること, ④母化合物と交差耐性を示さぬこと, が必要であるが, これらはanalogのみならず, すべての抗癌剤に要求される条件といえる。

わが国においてphase II study以降の新抗癌剤のうち, アルキル化剤について最近一般の使用が認可されたものにIfosfamideとDacarbazineがあり, 後者はことにmelanomaに適応とされている。また腫瘍親和性と毒性軽減を目的としてアルキル化剤とホルモンを結合させたものにEstramustine, Prednimustine, Bestrabucilがあるが, Estramustineは前立腺癌に有用として市販された。またMelphalanとヒトIgGの縮合体であるK-18が同様な目的で誘導されている。なお最近, 水溶性nitrosourea剤であるRanimustineがCMLに対し, Busulfan耐性例を含めて著効を示すと報告されている。代謝拮抗剤について, Doxifluridinは5-FUのprodrugで, thymidine phosphorylaseにより5-FUを放出するが, 本酵素活性は正常組織より腫瘍組織で高いので効果

の増強が期待されて臨床に導入された。本剤も胃癌、大腸癌、乳癌などに経口剤として有用な水準の新抗癌剤と評価された。Palmitoyl-Ara-C は Ara-C の脱アミノ反応による失活を防ぎ、かつ Ara-C の depot 型として効果を高める目的で開発されたもので、急性白血病の寛解導入後の維持療法などに有用性が示唆された。Daunorubicin, Doxorubicin は優れた anthracycline 剤であるが慢性心毒性が問題となっている。低心毒性を目的として開発されたもののうち THP, Epirubicin は Doxorubicin と同等の有効性を示し、しかも心毒性および一般毒性は一層軽度と報告されている。なお Aclarubicin については白血病に極めて有効で、しかも Daunorubicin と交差耐性を示さぬ特徴が明らかにされた。Vindesine は植物アルカロイドの analog であるが、固形癌においては肺非小細胞癌にも有効であるなど VCR, VLB より広い抗腫瘍スペクトルを有し、造血器腫瘍にも極めて効果的で母化合物と交差耐性を欠くなどの特徴がある。Podophyllotoxin 誘導体の Etoposide は、肺小細胞癌、単丸腫瘍、絨毛性疾患、悪性リンパ腫、急性白血病に有効性が確立され、しかも他剤と非交差性の新抗癌剤として期待されている。Random synthetics のうち、Cisplatin は画期的な抗癌剤で現在適応疾患も拡大しつつあるが、一方、その腎・神経毒性が問題にされており、現在これらの毒性軽減を目的として誘導された Carboplatin など、各種の analog の臨床評価が進められている。Mitoxantrone は anthracycline 剤にみられる心毒性を回避する目的で合成されたが、現在他剤耐性の乳癌、悪性リンパ腫、白血病に対する有用性が明らかにされつつある。また新合成の SM-108 は 6-MP 同様 IMP dehydrogenase 阻害作用を有するが、その活性化機構の相違から 6-MP とは非交差性であり、一部の白血病への応用が検討されている。

以上のように、今日 analog の多くは抗腫瘍スペクトルの拡大・奏効率の程度は充分といいたいが、毒性の軽減、交差耐性の欠如の点で母化合物より有用なものが出現している。なお今後、治癒を目指した化学療法に、新規な構造・作用機序を有する抗癌剤の出現が望まれる。

3. 造血器腫瘍

正岡徹

大阪府立成人病センター第五内科

造血器腫瘍の化学療法は近年急速に進歩してきている。特に補助療法の進歩により一層強力な抗癌剤治療が可能となり、これが治療成績の向上に貢献している。今回は白血病を中心に最近の化学療法の進歩につき述べ

る。

新抗腫瘍剤：最近登場した抗白血病剤としては Mitoxantrone, Etoposide, Epirubicin, Lanimustine, SM-108 などがある。

急性白血病に対しては、Mitoxantrone が phase II 試験において未治療例で 43%、既治療例で 20% とかなり高い有効率を上げ、併用療法においても B-MMP 療法が、未治療例 55%、既治療例で 42% に完全寛解を得、悪性リンパ腫にもかなりの効果を上げている。Etoposide もこれまでの抗腫瘍剤と交叉耐性がなく、B-VVV 療法といった併用療法が研究中である。Epirubicin はアドリアマイシンに比べて、低い毒性と同等の効果を示し、悪性リンパ腫に対しての効果が期待されている。

Lanimustine は新ニトロソウレア系薬剤であるが、慢性骨髄性白血病や真性多血症に対して速やかにしかも長期に持続する効果を示している。最近骨髄移植などで、急速な効果発現を要する場合があります、このような場合に役立つものと思われる。SM-108 は、抗プリン系の代謝拮抗剤であり、経口投与と緩和な作用が特徴で、白血球の減少に比べて血小板の減少が軽度である。慢性白血病や非定型白血病に効果が示されている。

骨髄移植について：これらの抗腫瘍剤の多くの dose limiting factor は骨髄毒性であって、これを乗り越えるための骨髄移植療法が完全治癒率の高い治療法として最近急速に進歩、普及してきている。白血病に対しては通常寛解期に大量の抗腫瘍剤と放射線の全身照射を行なった後、HLA 適合の同胞よりの骨髄細胞 3×10^8 /kg を点滴静注する。白血球数は 0 に低下した後、約 14 日後より増加してくる。この間に細菌感染症、サイトメガロウイルスによる間質性肺炎、白血病の再発、graft versus host disease (GVHD) などが発症し、主要な死因となっているが、これらの合併症が最近急速に低下し、これが骨髄移植の成績向上に大きく貢献している。細菌感染症に対しては無菌室の効果的な運用とコロニー刺戟因子による顆粒球減少期間の短縮、サイトメガロウイルス肺炎に対しては放射線全身照射法の改良と、抗サイトメガロウイルス抗体価陰性の血小板輸血ドナーの選択、抗サイトメガロウイルス免疫グロブリンの予防的投与、GVHD に対してサイクロスポリン A の導入、更には骨髄移植に第一適応と第二適応を区別し、第二適応では抗腫瘍治療を強化するなどの改良によりそれぞれ合併症を著明に低下せしめている。急性リンパ性白血病の第一寛解期に同種骨髄移植を行なったものでは 76% に長期生存が得られたが、第 2 回以降の寛解期ではこれが 30% に低下し、再発期では 10% 以下に低下する。急性非リンパ性白血病では第一寛解期で 50%、第二寛解期で

30%, 再発期で10%の長期生存率であり, 慢性骨髄性白血病では慢性期施行で50%, 移行期, 再発期施行では10%に長期生存率が得られ, これまでの化学療法では得られない高率の長期生存率が得られている。また適合骨髄ドナーのない場合には寛解中の患者自身の骨髄をモノクローナル抗体で処理して凍結保存し, 同様の操作を行なう自家骨髄移植も最近かなり進歩してきている。この場合は白血病の再発率がやや高い点が問題で第一寛解期に施行し, 移植後も強化維持療法を行なうことでその解決が計られている。

以上, 造血器腫瘍の化学療法は種々の新薬剤の登場とその副作用を回避する補助療法の進歩で急速に向上している。

4. 頭頸部癌

犬山 征夫

廣慶義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室

頭頸部癌における化学療法の役割について, (1) palliative chemotherapy, (2) concurrent chemotherapy/radiotherapy, (3) adjuvant chemotherapy, (4) neo-adjuvant chemotherapy の4つに分けて, 最近の進歩および問題点を述べた。

1. Palliative chemotherapy

頭頸部進展癌・再発癌に対して過去10年間に化学療法単独で治療を行なった87例について延命効果を検討した。1年以上の延命効果は27例, 31%にみられ, 2年以上は11例, 3年以上は6例という結果であった。3年以上の長期生存例のうち, 下顎歯肉癌の1例(扁平上皮癌)ではVCR, MTX, BLMを6コース後にCDDP 50 mg/m² 3コース投与し7年10か月生存, 上顎洞再発癌の1例ではCDDP 50 mg/m² 動注にて3コース投与し6年5か月生存している。このように化学療法のみで制御できる例は極めて稀であるが, 昭和51年以前には経験しなかったことであり, 化学療法の進歩を如実に物語っている。

2. Concurrent chemotherapy/radiotherapy

これまでに放射線と同時併用された薬剤はMTX, hydroxyurea, 5-FU, BLMなどである。このうち, MTXとhydroxyureaに関しては, 放射線と同時併用を行なっても, 従来の放射線単独に比べて5年生存率の改善は認められなかったと結論されている。これに対して5-FUと照射の同時併用は照射単独に比べて, 生存率の改善が認められている。またBLMと放射線の同時併用については, やはり口内炎などの局所毒性の増強が問題となる。最近, 筆者らはUFTと放射線の同時併用につ

いて動物実験を行ない, 併用相乗効果を確認した。以上の結果から, 少なくとも頭頸部扁平上皮癌に関する限り放射線との同時併用に適する薬剤は5-FUまたはその誘導体であると考えられる。今後の課題としてはCDDPおよびCDDPを含む多剤併用療法と照射との併用を検討することである。

3. Adjuvant chemotherapy

ここでいうadjuvant chemotherapyとは根治手術や根治照射後に再発や転移の防止を目的として行なう補助化学療法のことである。Non-randomized trialではあるが, 当教室におけるadjuvant chemotherapyの成績をみると, tegafurとOK-432との併用が最も再発率が低かった。また当教室を含む多施設による共同研究として, 頭頸部扁平上皮癌に対するbestatinのadjuvant chemotherapyをrandomized controlled studyにより行ない, bestatin投与群では2年生存率において効群より高い傾向が認められた。今後の課題としてはUFTによるadjuvant chemotherapyをrandomized controlled studyにて評価すること, よりintensiveなadjuvant chemotherapyの導入を検討することである。

4. Neo-adjuvant chemotherapy

Neo-adjuvant chemotherapyは手術または放射線の治療前に初回治療として行なう化学療法のことである。当教室では昭和56年5月からCDDPとPEPによる併用療法(CP療法)をneo-adjuvant chemotherapyに導入し, 新しい集学的治療を開始した。CP療法の実際は第1日にCDDP 50 mg/m²を動注または静注にて2時間かけて投与する。第2日から6日まではPEP 5 mgを5時間動注または静注あるいは持続皮下注にて投与する。現在までに55例がこのtrialにentryされた。CP療法の効果はCR 18例, PR 25例で奏効率率は78%, CR率は33%であった。CP療法を含む集学的治療を行なった全症例の5年生存率(Kaplan-Meier法)は45%であった。これを化学療法の効果別にみると, responderの5年生存率は52%であるのに対しnon-responderのそれは29%であった。一方, CR例の5年生存率は70%であった。今後の問題点としていかにCR率を上げるかが重要である。また最近CDDPの新しい誘導体が開発されているが, 外来治療としての適切な方法を模索していきたい。

5. 肺 癌

福岡 正博

大阪府立羽曳野病院第二内科

近年, 進行肺癌に対する化学療法は著しく進歩したと

いわれる。そこで過去 10 年間の治療の変遷、最近の治療について、我々の成績を中心に検討し、今後の展望を述べる。

1. 対象および方法

1975 年～1986 年に初回治療として化学療法を行なった切除不能の進行肺癌患者 689 例（小細胞癌 292 例、非小細胞癌 397 例）を対象として年代別の治療成績を検討し、最近の trial の成績を示した。腫瘍効果は日本肺癌学会の基準に従い、生存期間の検討には Kaplan-Meier 法を用い、一般化 Wilcoxon test で検定した。

2. 成績

1) 小細胞癌：①制癌剤の変遷；10 年前は、MMC, 5-FU (FT), CPA, VCR の 1～2 剤併用が主体で、5 年前は、VCR, CPA, ACNU, ADM, MTX, PCZ を中心に 3～4 剤併用が行なわれた。現在は、VP-16, ADM, CPA, VCR, CDDP などを中心とした多剤併用療法や交代化学療法が行なわれている。②治療成績の変遷；1977 年以前：52 例中 CR 7.7%，奏効率 53.8%，生存期間中央値 (MST) 6.1 か月 (LD, ED とも 6.1 か月)，3 years disease free survival rate (3 yrs DFS) 0%，1978～1982 年：120 例中 CR 13.6%，奏効率 64.9%，MST 7.7 か月 (LD 8 か月，ED 6.3 か月)，3 yrs DFS 9%，1983 年以降：120 例中 CR 15%，奏効率 62.5%，MST 9 か月 (LD 12 か月，ED 8 か月)，3 yrs DFS 8% であった。1983 年以降の生存期間は、1978～1982 年と差を認めなかったが、1977 年以前に比べて有意に延長していた。③非交叉耐性交代療法の検討；1982 年 8 月～1985 年 4 月に CONP (CPA+VCR+ACNU+PCZ) の continuous (C) 群と CONP→VAD (VP-16+ADM+DDP) の alternating (A) 群の無作為化比較試験を行なった。結果：71 例 (C 群 36, A 群 35) が登録された。C 群で CR 率 17.6%，奏効率 64.7%，奏効期間中央値 (MDR) 5 か月，MST 9.2 か月，A 群で CR 率 32.3%，奏効率 83.9%，MDR 5 か月，MST 9.4 か月で、CR 率、奏効率で A 群が優れていたが、奏効期間および生存期間には差を認めなかった。現在、厚生省がん研究班 (未舛班) において、CPA+ADM+VCR (CAV) と DDP+VP-16 (DVp) の 2 つの regimen を用いて、交代療法の有効性を randomized study で検討している。

2) 非小細胞癌：①制癌剤の変遷；10 年前は、MMC, 5-FU (FT), BLM, CQ が中心で、5 年前は、ADM, 5-FU (FT), CPA, VCR, CQ, MMC が多く使用された。現在は、CDDP, MMC, VDS, ADM が中心となっている。②治療成績の変遷；1978 年～1981 年 (DDP 以前) は、116 例中 CR 0%，奏効率 12.4%，MST

5.7 か月で、1983 年以降 (DDP 後) は、481 例中 CR 2.0%，奏効率 25.6%，MST 7.9 か月であった。DDP 後の治療成績には、明らかな向上がみられた。③DDP 単独投与と DDP+VDS の無作為化比較試験 (1983 年 8 月～1985 年 4 月)；DDP 単独群 (78 例) では、奏効率 11.5%，MST 9 か月で、DDP+VDS 群 (77 例) では、奏効率 28.6%，MST 9 か月であった。両群の生存率曲線には差を認めなかった。④DDP+VDS+MMC 3 剤併用の phase II study；49 例中 CR 1 例，PR 25 例で奏効率 53.1%，MST 10 か月であった。

3. 考案と今後の展望

①小細胞癌の治療成績は、10 年以前と比較すると明らかに向上しているが、5 年前とは殆ど変わっていない。今後は、強力な新抗癌剤の開発、より優れた交代療法の検討、high-dose chemotherapy などに期待されるが、CR 率 50% 以上が当面の目標である。②非小細胞癌においては、DDP 後、化学療法の成績が向上したが、標準的治療は、まだ確立されていない。CR 率 10% 以上、奏効率 50% 以上が目標であるが、そのためには単剤で 30% 以上の奏効率を示す制癌剤の開発が必要である。また当面の方法として combined modality で CR への導入を試みるべきと考えた。

〔略語〕 MMC: mitomycin C, 5-FU: 5-fluorouracil, FT: tegafur, CPA: cyclophosphamide, VCR: vincristin, ADM: adriamycin, MTX: methotrexate, PCZ: procarbazine, DDP: cisplatin, CQ: carboquone, VDS: vindesine.

6. 消化器癌

中 尾 功

癌研究会附属病院内科

消化器癌治療の現況を把握するために、主として生存期間の面から諸検討を行なった。

1962～1985 年間の癌化学療法施行例について、当院で行なったアンケートを全国的に行ない、69 施設よりの回答を集計した結果では、5 年生存比は、胃癌で 9,860 例中 16 例 0.2%，大腸癌 2,079 例中 19 例 0.9%，肝癌 1,437 例中 4 例 0.3%，食道癌 661 例中 2 例 0.3%，胆管癌 908 例中 1 例 0.1%，膵癌 0 となっておりすべて 1% 以下の数値であった。

次に当内科で癌化学療法施行例を、癌化学療法の効果判定基準でみると、胃癌に対しては奏効率は弗化ピリミジン系薬剤は 85 例中 8 例 9.4%，MMC, 5-FU の併用では 61 例中 4 例 6.5%，MMC, 5-FU, ACNU の三者併用 (MFU 療法) 34 例中 11 例 32.4%，MMC, 5-FU, Ara-C, Toyomycin の四者併用 (MFCT 療法)

22 例中 6 例 27.3%, 5-FU, Acracinn, Prednison の三者 (FAP 療法) 12 例中 2 例 16.7%, 全体として 259 例中 36 例 13.9% であった。生存期間を 1966 年から 1986 年の 20 年間に前期と後期 2 期に分けて検討したが、殆ど差をみず、全例の 50% 生存期間は 4.8 月、1 年生存率も約 10% であった。また奏効例のみの生存期間は 50% 生存期間にして 7.0 月であり、その延長は約 2 か月である。次に胃癌の生存期間に関係する因子を検討すると、PS の良いもの、肝転移のないもの、腹水のないもので 50% 生存期間が高値を示す結果が得られた。

これを本邦ならびに欧米の成績を検討すると、胃癌に対する有効な薬剤は、5-FU, MMC, Adriamycin, Nitrosourea があげられており、有効率はそれぞれほぼ 20%, 30%, 30%, 20% とみなされている。そして、それらの併用についても、5-FU, Adriamycin, MMC の FAM 療法の 55% を筆頭に 30~40% の奏効率と考えられている。生存期間に関しては、アメリカを中心にして比較試験が行なわれているが、奏効例での生命の延長の報告は多いが、種々の併用療法に関して延命に寄与するものとして確立された治療法はないといえる。ただ最近 Cisplatin が胃癌の治療に導入され、5-FU, Adriamycin との併用が行なわれている。今後の検討が期待される。

大腸癌に関しては胃癌に比較して抗癌剤の奏効性は低く、50% 生存期間は 5.5 月であった。薬剤は 5-FU, MMC, Nitrosourea そして最近では Cisplatin が使用されている。生存の予後因子として薬剤の奏効性、転移の進展型が挙げられる。その他、肝癌、脾癌、胆道癌について全身的化学療法は未だ十分な成果をあげるには至っていない。しかし最近の診断技術の進歩は著しく、詳しい病態の解析、治療の評価はこれからの問題であろう。

今後の展望として現在試みられ、また広く行なわれるであろういくつかの試みがあげられる。標的癌化学療法の一つで昇圧癌化学療法がある。Angiotensin による血流量の変化を利用して薬剤の腫瘍到達性を高める方法で、涌井らによれば、5-FU, Cisplatin などとの併用で胃癌 43%, 大腸癌 23% の有効率が得られたとしている。もう一つは抗癌剤の動脈内投与がある。最近では塞栓療法と一緒にこなう transarterial embolization (TAE) が肝癌の治療に使用されている。我々も原発性肝癌 34 例に TAE を行ない 56% の効果が得られている。また効果増強の方法の一つとして温熱療法と化学療法の併用がある。石渡の成績によると、化学療法と併用して温熱が加わった所での著明な腫瘍縮小がみられた

としている。更にまた、宿主免疫能を高めて化学療法の効果増強を計る免疫化学療法がある。PSK, Lentinan, Levamisole, Schizophyllan などについて多施設による比較試験が行なわれ、それぞれに生存期間の延長が報告されている。

以上、今後の展望として幾つかの試みについて述べたが、その臨床評価に関しては慎重にかつ科学的になされなければならない。そして、それらを含めて癌化学療法を手術あるいは放射線と同じように癌治療の総合的戦略の一つと考えて、患者個々の病態に対処してゆくのが、今後の最も大事な方向であろう。

7. 泌尿器癌

加藤 哲郎・阿部 良悦

佐藤 一成・守山 正胤

秋田大学医学部泌尿器科

泌尿器癌を代表する膀胱癌、前立腺癌、腎癌ならびに睪丸腫瘍は、その発生母地が全く異なり、したがって生物学的態度ひいては治療への反応も各々異なってくるのは当然である。本シンポジウムでは、依然としてホルモン療法が主体をなす前立腺癌を除き、他の 3 種の癌の化学療法の現況を整理し、将来への手掛りを模索してみた。

1. 膀胱癌：まず表在性膀胱癌にあっては、膀胱保存手術後の再発防止が課題であり、抗癌剤の膀胱療法が再発防止効果を有することが確認されている。また上皮内癌の保存療法にも膀胱療法が積極的に用いられ、特に最近では BCG 膀胱法が著効を示すことが判明している。次に、浸潤性膀胱癌の補助化学療法として動注法が用いられつつあるが、演者らはその効果増強を目的としてマイクロカプセル化学塞栓療法を試みてきた。その結果、本法は浸潤癌の術後生存率を有意に向上させることが示された。一方、転移性膀胱癌に対する全身化療は、CDDP を含む多剤療法によって、奏効率が 60% 台に飛躍的に向上した。これが予後改善に直結するという成績はまだ得られないが、動注化療との併用に注目すべき結果が報告されるに至った。

2. 腎癌：本症は化学療法と放射線に反応しにくい代表的疾患とされてきた。しかし、インターフェロン (IFN) は平均 17% の奏効率を示し、従来の化学療法に比べて奏効率がよく、副作用が少ない利点に注目が集まっている。奏効病巣が肺転移に限定されること、小形病巣にのみ奏効すること、などの限界があるものの、IFN は腎癌治療に有力な手掛りを与えようとしており、他療法との併用効果に期待がかけられている。一方、局所進行癌の手術補助療法として、マイクロカプセル化学塞栓

療法を用いた結果, stage II~III 腎癌の生存率が有意に向上しており, 膀胱癌の場合と同じく, ターゲティング療法の有用性を支持する成績が得られている。

3. 睾丸腫瘍: 1977年 EINHORN による PVB 療法を契機として, 本症の治療成績は飛躍的に向上した。PVB ならびにその変法によって完全寛解率は 80% 以上を達成するようになり, これら奏効例の予後が著明に改善することが認められている。しかし, high stage の中には完全寛解に至らないものも少なくなく, また薬剤耐性の発生と副作用の問題と併せ, 今後の課題とされている。

追加発言

卵巣腺癌細胞に対する Cis platinum の核 DNA 障害効果とその耐性

西谷 巖

岩手医科大学産婦人科

治癒率が 30% 前後にとどまっている卵巣癌の化学療法は, Cis platinum (CDDP) によって著しく改善されてきた。しかし, 治療中や再発時に CDDP 耐性を示す症例も多く, 耐性の解明と感受性の賦活や他剤併用の対策が必要となってきた。我々は, CDDP 感受性卵巣癌培養細胞 (KF₁) およびその耐性細胞 (KFr, KIKUCHI, 1982) に 0.1~10 μg/ml の種々の濃度の CDDP を 24 時間添加後, ①Nigrosin 法により殺細胞効果を検討し, ②RNase 処理後 Propidium iodide (PI, no base total DNA) 蛍光染色し, Mithramycin (G-C base DNA), Hoechst 33342 (A-T base DNA) の histogram と対比しながら細胞周期を解析した。また, ③BrdUrd monoclonal 抗体によって pulse labelling を行ない, FITC 標識と PI との二重蛍光染色を行ない, DNA 合成細胞の時間的変動を検討し, 以下の成績を得た。

KF₁ および KFr の増殖曲線から, CDDP 0.5 μg/ml 以上で用量反応性に増殖は抑制された。DNA histogram から, いずれも G₀₊₁ 期および S 期細胞の減少と G_{2+M} 期の蓄積を認めたが, Mithramycin 蛍光強度では, これがより強く出現した。KF₁ との比較では, KFr がより先行し, 72 時間後にはこれが対照群値まで回復した。抗 BrdUrd monoclonal 抗体による DNA 合成細胞の解析では, CDDP 1 μg/ml 濃度で, KF₁ が late-S 期から G_{2+M} 期で arrest を認めたのに対し, KFr では軽度で delay したのみで, 速やかに early-S 期へ進行した。しかし, 倍加時間には差異を認めなかった。

シンポジウム(III)

ウイルス病の治療と診断をめぐって

I. ウイルス病の治療と現況

1. 司会者の緒言

茂田 士郎

福島県立医科大学医学部細菌

まず化学療法の必要なウイルス病について考えてみよう。適当なワクチンのない急性ウイルス感染症(呼吸器ウイルス感染症, 眼科領域のウイルス感染症), 免疫不全状態のヒトに発症する感染症(ヘルペス性疾患, サイトメガロウイルス感染症), 慢性の経過をとる重症なウイルス感染症(ウイルス性肝炎, AIDS), 外来性で死亡率の高い感染症(ラッサ熱, 各種のウイルス性出血熱)などがある。従来より知られている抗ウイルス剤として, インフルエンザウイルスに対するアマンタジン・リバビリン, ヘルペスウイルスに対するアシクロビルなどがあるが, これらはまさに時代の必要性の中から生まれてきた抗ウイルス剤である。

アシクロビル (ACV) の抗ヘルペス作用およびヘルペスウイルスに対して選択的な阻害作用を示すメカニズムは論理的であり, 故に ACV の抗ウイルス活性の切れ味のよい理由が充分に納得できる。その論理性は, ウィルス核酸の合成に関与する酵素と基質としての ACV の親和性の強さを定量的に測定するという, やや古典的な技術の利用から始まったと思う。今後 ACV と類似した作用メカニズムで, よりヘルペスウイルスに対する選択毒性の高い薬剤が次々と出現するであろう。

抗ミクソウイルス剤として, リバビリンの使用がアメリカ FDA で認可された。広範囲のミクソウイルスに対して, その RNA 合成を阻止する物質がリバビリン類似物質の中から出てくるのが期待される。抗アデノウイルス剤としての (S)-HMPA, 2-nor-cGMP, 抗ライノウイルス剤としての MDL 20, 610, p-benzoyl phenoxypyridine 誘導体などは, 今後臨床的にも効果が期待される薬剤である。

抗 AIDS 薬としては HIV のリバーストランスクリプターゼ (RT) 阻害作用のある Suramin や 3-azido-2,3-dideoxythymidine が注目されているが, HIV の感染がすでに成立した場合には RT を阻害しても細胞 DNA 内に組み込まれたウイルス遺伝子の発現を抑制することができない。その意味で HIV の m-RNA からウイルス蛋白への transition を増幅するという, tat-III 蛋白の合成に関与する過程を阻害する物質が望まれ

る。

インターフェロン、 γ -グロブリン製剤は非特異的に広範囲のウイルス感染症に対する防御が期待されたのであるが、実際には、ある特定のウイルス感染症にのみ治療効果が認められている。各種製剤の品質が統一化され、量的に十分な製品が供給された時点で再評価され、利用方法が決定するのではなからうか。

D. HAMRE らによりチオセミカルバゾン誘導体の抗ワクシニアウイルス作用が報告されて以後 37 年を経たが、わが国においても、そろそろ臨床的に役立つ抗ウイルス剤の開発が本格的に実施されてよいのではなからうか、そのための抗ウイルス剤の研究の現況と動向がこのシンポジウムにおいて示されるであろう。

2. ウイルス病の化学療法

A. 抗ウイルス剤の作用機序

町田 治彦

ヤマサ醤油研究所

ウイルスの増殖は細胞という場で細胞の機能を利用して行なわれるため、その増殖過程には宿主細胞の生命活動と多くの共通点がある。それ故、ウイルスの増殖を特異的に抑え、薬剤に十分な選択性を持たせることは容易なことではない。抗ウイルス剤の作用機序の中には選択性の作用機序も含まれる。

1. 抗ヘルペスウイルス剤

現在の抗ヘルペス剤の大半はヌクレオシドアナログである。これらは感染細胞内で三リン酸化体となって、ウイルス DNA の複製を阻害する。しかし、ヘルペスウイルスの DNA 合成機構と宿主細胞のそれとは本質的にはそれ程異なっていないので、薬剤の選択性もほぼそのリン酸化過程に依存している。ヘルペスウイルス群のうち、HSV と VZV は独自のチミジンキナーゼ（以下 v -TK）を感染後発現する。細胞の TK と異なり v -TK は基質特異性が広く、多くのチミジンアナログをリン酸化する。選択性が低いために局所療法にのみ使用されている古典的な抗ウイルス剤、IDU と TFT は細胞の TK によってもリン酸化されるが、アシクロビル（ACV）および BVDU, CEDU, BV アラ U, FIAC, FMAU, DHPG など開発途中の抗ヘルペス剤はいずれも v -TK によってのみリン酸化されるといわれている。すなわち、これらの薬剤が感染細胞においてのみリン酸化されることが高い選択性の根拠となっている。しかし、 v -TK を発現しない CMV や細胞の増殖をある程度抑える後者 3 剤についてはこの選択性の作用機序に疑問が残る。一リン酸化体から三リン酸化体への過程は各

薬剤によって異なる。ACV-MP と DHPG-MP は細胞のグアニル酸キナーゼとヌクレオシド三リン酸キナーゼによって三リン酸化体となる。選択性の高いチミジンアナログの一リン酸化体は v -TK が合せもつ dTMP キナーゼ活性によってのみ三リン酸化体となる。HSV-2 の v -TK はこの活性を持たないので、BVDU や BV アラ U の HSV-2 に対する活性は低い。選択性の低いチミジンアナログの一リン酸化体は細胞の dTMP キナーゼによってもリン酸化がすすむので、HSV-2 に対しても抗ウイルス活性を示す。アラ A は細胞のキナーゼによってリン酸化されるので上記の薬剤に比べ、選択性に乏しいが、HBV や CMV 感染に対しても有効性を示す可能性がある。ヌクレオシドアナログの三リン酸化体は次の 3 つの考え得る作用形式によってウイルス DNA 合成を阻害する。①DNA ポリメラーゼに対する dXTP との拮抗阻害（アラ A, BV アラ U, FIAC, BVDU, FMAU）、②チェーンターミネーターとして DNA 鎖合成の阻害（ACV, アラ A?, BV アラ U?）、③新規 DNA 鎖への誤った取り込みによる鋳型活性の低下（IDU, TFT, BVDU, FIAC, DHPG?）。

2. その他の抗ウイルス剤

AIDS に対して化学療法剤の中で唯一臨床効果が認められているアジドチミジン（AZT）とその後、抗 HIV 活性が確認されたジデオキシヌクレオシド類は、いずれも細胞のキナーゼによって三リン酸化体となって活性化され、HIV の逆転写酵素による DNA 合成に対して、チェーンターミネーターとして阻害作用を示す。AZT-TP は細胞の DNA ポリメラーゼ β に対して阻害作用を示し、この点が AZT の副作用に関係していると考えられる。アマンタジンとリマンタジンはインフルエンザウイルスが増殖の初期の段階（脱殻～初期蛋白合成）を阻害するといわれている。リバビリンは複数の作用点を持つ広範囲抗ウイルス剤で、ウイルス核酸の複製を阻害する。リバビリン三リン酸は GTP と拮抗し、また、メルトランスフェラーゼを阻害してウイルスの mRNA のキャッピングを阻止する。

【質問】 徳島大学：塩田 洋

IDU 無効で ACV に変え良くなったものが 7 例ありました。HSV 分離はしていないのですが、IDU 無効がもし thymidine kinase (-) 株のためとすれば、ACV もウイルス学的には無効になる可能性が大と思ったのですが、臨床的には改善していました。ACV が効いたことを、ウイルス学的にはどう説明できるのでしょうか。

【答】 ヤマサ醤油研究所：町田 治彦

もし、TK 欠損株とすればアシクロビルは IDU 以上に無効のはずである。なぜなら TK 欠損株の場合、非特異的抗ウイルス剤である IDU は細胞の TK によ

で、ある程度リン酸化され、ある程度の抗ウイルス活性が観察される。一方、選択的抗ウイルス剤である ACV は、TK 欠損株に対しては全く効果を示さない。それ故に、塩田先生の観察されたケースは TK 欠損変異株の問題ではなく、それ以外の、例えば宿主側の応答性の問題だと思えます。

B. ヘルペス性疾患の治療

(1) ACV によるヘルペス性疾患の治療の経験 (小児科から)

関根 勇 夫

獨協医科大学第一小児科

IDU, TFT など従来抗ヘルペス剤として開発された薬剤はウイルス genome を抑制するとともに host cell の DNA をも抑制するため細胞毒性が強く、その応用も外用のみに限られていた。しかし、近年ウイルスのみの増殖を抑制し host cell に対する細胞毒性の極めて弱い、全身投与の可能な第 2 世代の抗ウイルス剤が開発されつつある。演者らは第 2 世代の代表的抗ヘルペス剤である Acyclovir (ACV) 静注用および経口錠をそれぞれ白血病等各種免疫不全状態を伴った患児のヘルペス属ウイルス感染症およびヘルペス口内炎患児に使用し、その有効性を確認したのでその使用経験を報告するとともに ACV に関する若干の基礎的実験を行なったのでここに報告する。

1. 小児白血病等免疫不全状態におけるヘルペス属ウイルス感染症に対する静注用 ACV の使用経験

小児癌白血病研究グループはヘルペス属ウイルス感染症に罹患した各種免疫能低下患児 69 例を対象に、ACV の 1 日 3 回の間歇的点滴静注投与 (5 mg/kg/dose × 3/day : A 群)。1 日 1 回の 24 時間持続的投与 (15 mg/kg/dose × 3/day : B 群) および 1 日 1 回の間歇的点滴静注投与 (5 mg/kg/dose × 1/day : C 群) を原則として 10 日間行ない、それぞれの有効性を検討した。A, B, C 群の overall 有効率はそれぞれ 96%, 91%, 81% で C 群でやや低値が認められたが、A, B 群と比較して $P=0.155$ と有意でなかった。しかし基礎疾患に白血病のある水痘患児間では A+B : C 群間に有効率において $P=0.026$ と有意差が認められ、C 群は A, B 群と比較して dose 不足が示唆された。

2. ACV 経口錠のヘルペス口内炎に対する治療効果の検討

3~16 歳の初発ヘルペス口内炎または ALL などの免疫不全状態を基礎疾患にもった反復性ヘルペス口内炎 10 例を対象とした。ヘルペス口内炎の診断は monoclonal 抗体による蛍光抗体法 (Micro Trak) によった。結果は

入院後治療を開始した 1 例を除き全例外来治療にて軽快した。各症状の持続期間：発熱は初発感染症で平均 2.8 日；反復性感染症で 4.0 日、疼痛は初発感染症で 3.3 日；反復性感染症で 7.0 日、口内炎、粘膜疹、皮疹は初発 type で 3.3 日；反復性 type で 7.0 日といずれも historical control に比べて症状出現期間の短縮化が認められた。

3. HSV-1 感染ヌードマウスに対する各種抗ウイルス剤の検討

対象および方法：患者咽頭より分離した $10^{5.8}$ TCID₅₀/ml の HSH type を 0.1 ml ヌードマウス腹腔に注射し、同日より ACV, Ara-A, BVDU, Ara-C, および IFN- α A/D を 1 日 1 回 10 日間腹腔投与を行ない生存期間の差を検討した。

結果：コントロール群 (生食) は day 3-4 より腹水の貯留が著明となり day 5-6 には ataxia の症状を呈し全例 day 8 までに死亡した。一方、ACV (50~150 mg/kg/day), Ara-A, BVDU 群には延命効果が認められたが、Ara-C, IFN- α 群には延命効果は認められなかった。ACV 群に最も著明な延命効果が認められた。

4. 各種抗ウイルス剤の造血幹細胞に及ぼす影響

ヌードマウス実験に使用したと同様の各種抗ウイルス剤の CFU-C に及ぼす影響をみたところ、Ara-C に最も強く CFU-C 抑制効果が認められた。ACV および BVDU は 20~100 μ g/ml の高濃度においても CFU-C の出現が認められ、Ara-A は ACV と Ara-C のほぼ中間の抑制作用が認められた。

5. 結語

HSV, VZV 感染症に対して静注用 ACV は 15 mg/kg/day の投与量において間歇的投与方法、持続投与方法のいずれにおいても有効であったが、後者において若干の症状出現期間の短縮化傾向が認められた。一方、5 mg/kg/day の投与量では dose 不足が示唆された。ヘルペス口内炎に対する ACV 経口錠 200 mg/dose 1 日 5 回 5 日間投与は 10 例中 9 例に有効であり、control に比べ各症状の出現期間の短縮化が認められた。mouse study, *in vitro* study においても ACV は HSV-1 infection に対して有効であり造血幹細胞に対する抑制も低いことが認められた。

(2) ACV (眼科から)

塩田 洋

徳島大学医学部眼科

1962 年 KAUFMAN らが、ヒトの角膜ヘルペスに対して 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) が有効であることを発

表して以来、わが国では IDU が角膜ヘルペスに対する唯一の化学療法剤として長く使用されてきた。しかし IDU は、角膜ヘルペスに対し無効あるいは副作用を呈することもあり、その効果は必ずしも満足すべきものではなく、IDU に代わる新しい抗ヘルペス剤の出現が望まれていた。

Acyclovir (ACV) は、1974 年 SCHAEFFER が合成し、1977 年 ELION らによって初めてその抗ヘルペス剤としてのアウトラインが報告された、一種の guanine 誘導体である。本剤は、その特異な作用機序から細胞毒性が非常に低く、全身投与も可能となった画期的な抗ヘルペス剤である。演者はウサギを用いて、ACV と IDU との種々の比較を行なった。まず家兎角膜ヘルペスに対し、ACV と IDU との治療効果を比較したが、動物実験のレベルでは両者は同等の治療効果を持っていた。次に正常家兎眼に 3% ACV 眼軟膏と 0.5% IDU 眼軟膏を 1 日 5 回、3 週間連続点眼し、ウサギ角膜に対する細胞毒性の有無を検討したところ、IDU 投与眼には軽い細胞毒性がみられたが、ACV 投与眼には何ら異常を認めなかった。そこで 10 人の健康成人志願者の 1 眼に 3% ACV 眼軟膏を 1 日 5 回、2 週間連続点眼した。その結果は、臨床治験にさしつかえるような障害は認められなかった。ここに至り、眼感染症研究会（会長：三井幸彦）は、潰瘍型角膜ヘルペスの患者 92 名に 3% ACV 眼軟膏を 1 日 5 回点眼し、その効果を検討した¹⁾。81 例 (88%) において角膜潰瘍は 14 日以内に消失し、その平均日数は 5.8 ± 3.4 日であり、ACV はヒトの角膜ヘルペスに対し、優れた治療効果を持つことが判明した。同研究会は続いて、3% ACV 眼軟膏と 0.25% IDU 眼軟膏との角膜ヘルペスに対する治療効果の二重盲検法による比較検討を行なった²⁾。ACV 群では 54 眼中 50 眼 (92.6%) において 2 週間以内に潰瘍が消失し、その平均日数は 5.70 ± 3.20 日であった。一方、IDU 群では 55 眼中 43 眼 (78.2%) が 2 週間以内に潰瘍が消失し、その平均日数は 6.93 ± 2.94 日であった。無効例には cross-over 試験を行なったが、ACV から IDU に切り替わった 1 例はやはり改善しなかったが、IDU から ACV に切り替わった 7 例は、いずれも良くなった。以上のことから、ヒトの角膜ヘルペスに対しては、ACV が IDU より優れていることが判明した。

一方、演者の教室で 3% ACV 眼軟膏を角膜ヘルペスに使用し 1 か月以上経過観察できた 69 名 74 眼の内訳は、基本型 46 眼、複雑型 28 眼（実質型 6 眼、角膜ぶどう膜炎型 22 眼）であった。基本型は全例治癒し、潰瘍消失平均日数は 6.1 ± 4.2 日であった。実質型に対しては、ACV 単独投与ならびにステロイド点眼併用を合

わせ、全例治癒しその平均日数は 17.7 日であった。角膜ぶどう膜炎型においては 9 眼 (40.9%) が治癒し、平均 35.9 日かかっていた。改善 2 眼、不変は 11 眼であった。

角膜ヘルペスに対する ACV の効果を総括的にまとめると以下のごとくである。(1) 潰瘍を有する基本型には非常に有効である。(2) 軽症の実質型にも有効であるが、角膜ぶどう膜炎型に対しては ACV 単独使用では効果は低い。(3) 臨床的 IDU 無効例に対しても、ACV は有効である。

- 1) 塩田 洋, 他: アシクロビル (ACV) の単純ヘルペス性角膜炎に対する治療効果の検討。臨眼 36: 1405, 1982
- 2) 北野周作, 他: アシクロビル (ACV) と IDU 眼軟膏との単純ヘルペス性角膜炎に対する治療効果の二重盲検法による比較検討。眼臨 77: 1273, 1983

(3) Ara-A

庄 司 紘 史

久留米大学医学部第一内科

1977 年 WHITLEY らは、脳生検でウイルス学的に確定した 28 例の herpes simplex virus (HSV) I 型による急性脳炎に対して、二重盲検法によって Ara-A 投与効果の評価を行ない、対照群で 70% の致命率が、投与群で 28% と著効を示したと報告し、注目を集めた。わが国においても、1980 年以来致命率の高い HSV 急性脳炎、免疫不全患者での varicella-zoster virus (VZV) への vidarabine (Ara-A) の投与が開始された。本報告では内科・神経内科領域での Ara-A の投与、また ACV についても言及する。

1. Ara-A

HSV 急性脳炎: 1980 年 7 月単純ヘルペス脳炎研究会 (大谷杉士代表: 感染症誌 56: 799, 1982) が組織され、急性期における 15 mg/kg per day , 10 日間の点滴投与を実施し始め、同時に HSV に対する enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) による血清・髄液抗体の測定が可能となった (水谷裕迪, 他: 感染症誌 58: 187, 1984)。約 1 年間 92 例に投与したが、診断基準、投与時期から薬効評価の対象とした症例は 45 例で、その投与 3 か月後の致命率は 8% であった (本邦対照群 33%)。また、歩行、用便、計算能力、記憶力などの日常動作へも有用と評価した。副作用: 2.3 の症例で、嘔気、下痢、発疹、投与終了後約 30% の症例において、赤血球数、ヘモグロビン、血小板、Ht の減少、GOT、GPT、 γ -GTP の上昇がみられた。

VZV 感染：同研究会で、帯状ヘルペス（疱疹）に伴う髄膜炎、少数例の水痘脳炎に対し、Ara-A 10 mg/kg per day 7日間の投与を行ない、皮膚症状、髄液所見の改善を認めた。WHITLEY らは免疫不全患者での帯状ヘルペスに対し、10 mg/kg per day 5日間の投与が有効であると指摘した。

2. ACV

HSV 急性脳炎：1982 年同研究会（大谷杉士代表）における 15 例に対する、原則として ACV 30 mg/kg per day 3 回に分けて、10 日間点滴投与の致命率は 7.1%，71% で有用と判定された。副作用は、2 例で貧血、4 例で一時的な GOT、GPT 上昇がみられた。また、VZV 髄膜炎に対し、皮膚症状、髄液所見を示標として有効であった。最近、HSV 急性脳炎、VZV 感染に対する、スウェーデン（1984）、アメリカ（1986）における Ara-A-ACV の比較治験成績から ACV が第一選択薬に評価されるに至った。

皮膚粘膜所見を主体とした HSV、VZV 感染に対しては、ACV 15 mg/kg per day、3 回に分けての点滴投与が一般的であるが、皮膚粘膜、あるいは陰部ヘルペスへの ACV 経口投与の臨床試験も終了しており（川名 尚ら）、外来患者にも適応が広がり、今後幅広い応用が期待される。

（4）BVDU の臨床治験

横田 智之・茂田 士郎

福島県立医科大学医学部細菌

1. 目的：(E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU) は DE CLERCG (カソリック大、ルーベン、ベルギー) によってみつけられた pyrimidine nucleoside の抗ヘルペス剤である。BVDU は組織培養レベルで HSV-1 (ID_{50} は 0.023 $\mu\text{g/ml}$)、VZV (ID_{50} は 0.009 $\mu\text{g/ml}$) に対し低濃度でウイルス増殖抑制効果を示す。HEF 細胞と比較した場合の BVDU の化学療法係数は HSV-1 に対し 4,350、VZV に対し 11,000 以上と高い値を示し、選択毒性の高い薬剤である。我々は BVDU の抗ウイルス作用機序を検討してきたが、この結果といままで報告されている臨床治験をまとめて報告したい。

2. 作用機序：BVDU の HSV-1、VZV に対する高い選択毒性の理由の第 1 は、BVDU がウイルス由来のチミジンキナーゼ (TK) によりリン酸化されるが、細胞由来の TK ではリン酸化されないこと、第 2 に BVDU-3 リン酸がウイルス由来の DNA ポリメラーゼの基質となりウイルス DNA に取り込まれることによる。BVDU が HSV-2 に対し HSV-1 や VZV ほど

ウイルス増殖抑制効果がみられないのは、BVDU が HSV-2 の TK でリン酸化され難いことによる。

3. 動物モデル：実験動物感染レベルで BVDU は HSV-1 感染に有効であることが示された。HSV-1 によるマウスのヘルペス性脳炎に対し腹腔内に BVDU (100~200 mg/kg) を与えて有効であった。モルモットへの HSV-1 の皮膚感染で 5% BVDU 軟膏が有効であった。

4. 臨床治験：ヒトに対する BVDU の投与方法には 0.1% BVDU の点眼剤と経口用カプセルとがある。BVDU の特色として経口投与で十分な効果を示すことで外来患者にも使用できることである。経口投与には BVDU カプセル (3×2.5 mg/kg/日) を 8 時間ごとに与える方法がとられている。この場合血中の BVDU 濃度は投与 2 時間後から 0.64~0.8 $\mu\text{g/ml}$ に達する。この濃度は *in vitro* の ID_{50} の 300~450 倍である。MAUDGAL らは HSV-1 による角膜炎患者に 0.1% BVDU を点眼剤として 9 回/日、1 時間ごとの投与で治療効果をあげている。さらに、帯状疱疹を合併した角膜炎患者に点眼剤と BVDU カプセルを経口投与して帯状疱疹と角膜炎の両方に有効であったと報告している。BENOIT らは白血病を含む小児の癌患者で VZV に初感染し発症した患児に BVDU カプセル (15 mg/kg/日) を 5 日間与えて効果をあげた。TRICOT ら、BENOIT ら、WILDERS らは免疫不全症患者、癌患者で重症の帯状疱疹を発症した患者に BVDU (7.5 mg/kg/日) を 5 日間与えて治療効果をあげた。

5. 副作用：経口投与後の BVDU の副作用について、BVDU (7.5 mg/kg/日) を 5 日間投与した帯状疱疹患者群と健康者群とで検討した。投与期間および投与 7 日後までの血液、肝機能、腎機能、尿の各検査で LDH 値が若干上がった以外ほぼ正常値の範囲であった。

6. 排出：BVDU は生体内で pyrimidine nucleoside phosphorylases によって bromovinyluridine (BVU) へと代謝される。したがって BVDU と BVU とのかたちで尿中に排出される。

7. 考察：BVDU は今後重症の水痘ウイルス感染症の治療薬として検討する価値があると考えられる。

C. Respiratory syncytial virus

千葉 靖 男

札幌医科大学小児科

Respiratory syncytial virus (RSV) は乳児期の肺炎、細気管支炎など重症下気道疾患の起因ウイルスである。また、心肺の基礎疾患、特に先天性心疾患を有する小児

では、死亡率が30%に達するとの報告もある。RSV ワクチンは未だ開発されていないが、治療についてはいくつかの試みがなされている。その一つはインターフェロン (IFN) であり、他は抗ウイルス剤 ribavirin の吸入療法である。

演者らは、過去6年間に19名の先天性心疾患乳児でRSV感染を経験したが、8例では強い呼吸困難、低酸素血症のため、人工呼吸を必要とした。また死亡例も2名存在した。このようなことから、その後、7名にIFNによる治療を試みた。IFNはヒト白血球、 α -型であり、 $0.5-1.0 \times 10^8$ IU/日を3~5日間、筋注で投与した。

IFNの投与された7例のRSV排出、血清IFN値について検討したところ、3名でのみ、投与後、内因性のIFN活性が検出された。他4例では投与後にその活性が検出された。また、大部分の症例ではIFN投与直前にRSVの排出が確認され、特にIFN投与が比較的遅くなされた1例では発症後11日目においてもRSV陽性であった。しかし、これらすべての例で、投与終了後1-4日目ではRSVの排出は認められなかった。臨床的には2症例において比較的迅速な気道症状の軽減が観察されたが残り5例は呼吸管理下にあり、その判定は困難であった。心肺に機能的欠陥のある状態でのRSV感染の病態は正常児のそれとは著しく異なるものと考えられる。しかし、このようなhigh risk群でも発症早期にIFNを投与することができれば、優れた臨床効果も期待できるものと思われる。

アメリカにおいては近年、ribavirinによるRSV感染の治療が報告されている。主として基礎疾患のない児のRSV感染が対象とされているが、一部には免疫不全疾患の呼吸器ウイルス感染にも使用され、臨床的、ウイルス分離成績から、有効であるとの結論が出されている。しかし、気管内挿管により呼吸管理下にある小児ではこの使用は禁止されている。

本剤は、本邦ではまだ市販されていないが、使用する機会があった。本剤は水溶液に調整し、特殊なネブライザーにより極小の粒子 ($1.3 \mu\text{m}$) として、酸素 Tent 中に収容されたRSV罹患児に連続的に噴霧投与する。

患児は6か月の乳児で、先天性心疾患を有している。ウイルス分離により、確定診断後、3日間にわたり、計6gのribavirinを投与した。RSV分離は翌日より陰性化し、臨床的にも比較的迅速な改善が観察されたが、今後、さらに症例を増し、検討する必要がある。

D. HIV 感染症の治療

南谷 幹夫
都立駒込病院感染症科

AIDSの原因微生物としてHIV (human immunodeficiency virus) が決定したのは1983~84年のことである。すでに全世界のAIDS患者は49,132例 (1987. 5.6 現在) に達し、105か国から報告されて133か国に患者発生をみている。WHOの推計ではAIDS患者10万人以上、ARC 20~30万人、HIV感染者は500~1,000万人としている。

AIDSの潜伏期は2~5年、発病率は約10%とされてきたが、潜伏期の長いものがみつき、精査がすすめられるようになって発病率も25~30%に修正された。発病後の致命率も1年以内50%、2年以内70%、3年以内90%と高率であり、治療例は知られていない。

AIDSの本態は、HIVがヘルパーT細胞を主とする感受性細胞への選択的感染、増殖、破壊の繰り返しの結果、細胞性免疫機能の破綻をきたし、臨床的には二次的に発生する日和見感染症の発症、腫瘍の発生ときに神経症状を伴う病像をみる。

以上の結果からAIDSの治療としては、抗ウイルス剤、免疫増強剤、日和見疾患に対する治療が行なわれることになるが、HIVに対する特異的有効療法がない現在では、延命療法、対症療法が行なわれているのが実状である。

そこで治験的療法について紹介する。

1. 抗ウイルス剤: Suramin, ribavirin, ansamycin, foscarnet, HPA-23, azidothymidine (AZT), interferon, glycyrrhizin (GL) などがある中で、最も注目されるのがAZTである。AZTはヌクレオシド誘導体で、逆転写酵素阻害作用によりHIVの増殖を抑制し、臨床症状の改善や T_4/T_8 比の上昇を認めるが、完全治癒は困難であり、かつ造血機能障害の副作用があつて長期投与に耐えられないところからdideoxycytidine (DDC) や dideoxyadenosine (DDA) などの誘導体が候補に上り、AZTに勝る有効性と少ない副作用から治験成績が期待されている。HPA-23はフランスで開発され、47例のAIDSまたはARC患者に投与して6例に有効であったというが、造血臓器の副作用もある。

GLは甘草から抽出された物質で、肝炎の治療薬であるが、HIVの標的細胞への吸着阻止作用があるとされ、無症状期の T_4 細胞低下、 T_4/T_8 比の低下には、ある程度の効果がある。

2. 免疫増強剤: AIDSやARCにみる T_4 細胞の減

少、機能低下に対する増強効果を求める薬剤で、IL-2、胸腺ホルモン、lentinan、neurotropin が取り上げられる。IL-2 は T_H 細胞の分泌物であり、T 細胞、KT 細胞、NK 細胞の分裂増強を誘導する作用があり、AIDS の際に補強する。

Intact 型の γ -グロブリンの静注療法が、補完的に免疫増強作用があるとする発表もある。

Lentinan はキノコの菌体から抽出した多糖類であり、neurotropin はワクチニアウイルスを注射したウサギの皮膚から精製した蛋白質で、いずれも免疫増強作用があるとされる。

3. 日和見疾患に対する治療：ニューモシスチス・カリニ肺炎には ST 合剤や pentamidine を使用し、カンジダ症には amphotericin B, nystatin など、トキソプラズマ症には pyrimethamine, sulfadiazine を、カポジ肉腫には限局型には切除、放射線療法、非活動型には vinblastine, adriamycin, bleomycin などを投与する。

4. その他、免疫抑制剤として cyclosporin A を投与したり、骨髄移植によりリンパ球の移入を計ったり、plasmaphoresis により免疫増強を試みることも行なわれる。

E. B型慢性肝炎の治療

鈴木 宏

山梨医科大学第一内科

B型慢性肝炎患者はすべてB型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染者 (キャリア) であり、持続感染が完全に消失すると完全に治癒することから、HBV の持続感染がB型慢性肝炎に重要な役割を占めていることは明らかである。一方、HBV キャリアには肝炎を有しない無症候性キャリアがみられることから、肝炎の発症およびその慢性化には HBV 持続感染に加えて、宿主の免疫反応の関与が考えられている。

インターフェロン (IFN) および adenine arabinoside (Ara-A) とそのリン酸塩 (Ara-AMP) などの抗ウイルス剤の投与が HBV の持続感染を断ち切る目的でB型慢性肝炎に対して検討されている。しかし、残念ながらこれらの薬剤の投与により HBV の持続感染が完全に消失した例はほとんどない。これは、これらの抗ウイルス剤の効果はウイルス増殖抑制作用であるためといえる。

B型慢性肝炎のうち、HBe 抗原陽性慢性肝炎は活動性のものが多く、肝硬変へ進展する危険性が高いのに対して、HBe 抗体陽性慢性肝炎は非活動性のものが多く、肝硬変への進展の危険性が低いことから、現在次善の策として、HBe 抗原陽性慢性活動性肝炎に対して、血中

HBe 抗原の陰性化 (seronegative, SN) および HBe 抗体への seroconversion (SC) を目標として、抗ウイルス剤の効果が検討されている。ここでは HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する抗ウイルス剤による治療について、わが国の現況を中心に報告する。

IFN は白血球由来、リンパ芽球由来および recombinant の IFN- α および線維芽細胞由来および recombinant の IFN- β がわが国では検討されている。これらの IFN はその力価に相違はあるが、血中 HBV 量のマーカーである HBV 関連 DNA-polymerase (DNA-p) および HBV-DNA は投与により有意に低下し、大量4週間投与では投与例の 60% 以上が投与終了時陰性化する。しかし、投与終了後半数以上で再出現がみられる。この成績は IFN が HBV に対し明らかな抗ウイルス効果を有していることを示している。一方、IFN 治療6か月目の HBe 抗原の SN 率は 20~30% に過ぎなかった。しかし、IFN- β (東レ) 投与例について、2年間の追跡調査を行なったところ、治療後、SN 率および SC 率とも上昇し、1年半以降では SN 率 50% 以上、SC 率 30% 以上であった。この成績は自然経過でみられる SN 率および SC 率に比べて明らかに高率である。したがって、IFN 治療例では少なくとも治療後1年半以上は経過観察する必要があるといえる。

SN および SC 例を有効例、その他の例を無効例として検討すると、性、年齢、投与前の DNA-p 量、HBe 抗原量、GOT・GPT 値には両群間に差はなかった。有効群では 16 例中 1 例を除いて DNA-p の著明な改善がみられたが、無効群でも約 60% に著明な改善がみられた。したがって、IFN 投与による明らかな抗ウイルス効果は有効例に対する必要条件ではあるが、充分条件ではないと考えられる。

Ara-A および Ara-AMP も IFN と同様に HBV に対する抗ウイルス効果および HBe 抗原/抗体系に対する効果が認められているが、欧米では神経麻痺などの重篤な副作用例が多く認められたため、B型慢性肝炎に対する開発は中止されている。

インターロイキン-2, cianidanol, OK-432 などの免疫調節剤および副腎皮質ステロイド離脱療法と抗ウイルス剤との併用療法が今後の課題である。

II. ウイルス病の診断治療の重要性和展望

1. 司会者の緒言

加地 正郎

久留米大学医学部第一内科

感染症の診断に際して、病原診断が特に重要であるこ

とはいうまでもない。ウイルス病においては、臨床的な立場から、すなわち症状、所見、経過、さらには一般臨床諸検査などからは、感染臓器あるいは感染部位は診断し得ても、どのようなウイルスによる感染であるかの決定は困難なことが多い。

一方、最近になって登場したいくつかの抗ウイルス剤は、これまで対症療法に終始せざるを得なかったウイルス病の治療に、明るい見通しを与えている。これらの抗ウイルス剤の抗ウイルススペクトルは限られたものであり、投与に当っては、病原診断によって、その抗ウイルス剤が効果を発揮することが期待しうるウイルスによる感染症であることを把握しておくことが必要となる。さらにまた、このような抗ウイルス剤療法は、発病後できるだけ早くから開始すべきことはいうまでもない。この点からウイルス病の早期診断法の開発、普及が望まれる。

ここでは、すでに臨床応用のレベルに到達している抗ウイルス剤として、インフルエンザに有効なアマンタジン、インフルエンザおよびRSウイルスにエアゾルの長時間噴霧によって有効とされるリパビリンを念頭において、呼吸器ウイルス病の早期診断を沼崎義夫先生に、アシクロビル、Ara-Aなどの抗ウイルス剤による治療の対象となるヘルペス性疾患の早期診断を川名尚先生にとりあげていただく。

最後に、このシンポジウムの締め括りとして、石田名香雄先生にウイルス病治療の展望を述べていただくことになっている。細菌感染症に対してめざましい進歩を示している化学療法とは対照的に、これまで難航が続けてきた抗ウイルス剤療法においても、いくつかの抗ウイルス剤が臨床的に用いられるようになり、その有効性も確認されてきている。ことに選択毒性の点で優れたアシクロビルの登場は、抗ウイルス剤開発に弾みをつけるものといえよう。このような現状を踏まえて、ウイルス病治療の考え方と今後の方向といった内容を含めての講演を期待したい。

2. 呼吸器ウイルス病の早期診断

沼崎 義夫

国立仙台病院ウイルスセンター

急性気道感染症は症候群であり、病因ウイルスはFlu, Parafly, RS, Adeno, Rhino, Entero, Corona, Herpesなど血清型では200以上のウイルスが知られている。したがって、特定のウイルス(例えばインフルエンザ)を目標にする場合と、不特定のウイルスを目標にする場合では診断法の選択が異なる。

1. 抗原検出法: 蛍光抗体法あるいはELISA法で検体から直接ウイルス抗原を検出するのが早期診断法として優れている。検体は咽頭拭い液よりも鼻咽腔分泌物がよい。

ただし、すべての呼吸器ウイルスについて試みることは不可能で、特定のウイルスを標的にした場合に限られるのが欠点である。

2. ウイルス分離: すべての呼吸器ウイルスを標的にする場合にウイルス分離以外に方法がない。感受性の異なる多数の細胞を使用するため、我々が開発したマイクロプレート法が優れている。

1枚のプレートにHEL, HEp-2, Vero, MDCKを組み合わせると、Flu, Parafly, Mumps, RS, Adeno, Rhino, Polio, Cox B, Echo, HSV, CMVが分離される。

CPEは速いものは2,3日、殆どが7日以内に検出される。

CPE出現前でも蛍光抗体法またはELISA法を併用すればFlu, RSなど特定のウイルス抗原を早期に検出することができる。

3. 血清診断: 乳児の初感染では抗体が上昇しないことがあり、血清診断は正しい方法ではない。年長児、成人の場合でも、IgM抗体の検出が難しいため、ベア血清を用いねばならず、早期診断には不適當である。

3. 性器ヘルペスの迅速診断

川名 尚

東京大学分院産婦人科

橋戸 円

東京大学医学部母子保健

単純ヘルペスウイルス(HSV)感染の診断には、ウイルス分離またはウイルス抗原の証明のようなウイルス感染の直接証明と宿主の反応である血清抗体の変化によって診断する方法の2つがある。後者は、初感染の場合には、急性期には抗体が証明されず回復期に至って初めて診断されるので治療の立場からは全く無力である。この点、前者ははるかに臨床的意義が高い。

産婦人科領域において、性器ヘルペスの迅速診断は次のような理由から特に大切である。(1) Acyclovirのような有効な抗ヘルペス剤が開発され正しい診断のもとに早期に使用することが望ましい。(2) 妊婦においては、垂直感染予防のための処置を行なう必要がある。

ウイルス分離は、感度もよく最も確実であるが一般的には数日間を必要とするばかりでなく、培養細胞を常に用意しなければならぬなど手数がかかる。この点、最近開発された蛍光抗体法によるウイルス抗原の証明は、

短時間で結果が得られるので好都合である。私達は、MicroTrak Herpes (Syva 社) キットを試みた。本キットは、HSV-1 型と2型に対するマウスモノクローナル抗体に蛍光を標識したものである。本キットが本邦で分離された HSV 感染細胞に対しても特異的に反応するか否かを検討した。HSV-1 138 株のうち 137 株が、HSV-2 は 117 株全株が特異的に、明瞭に反応した。また、サイトメガロウイルスや帯状疱疹ウイルス感染細胞とは全く反応しなかった。本キットを病変部より採取した細胞に反応させることによる迅速診断を試みた。HSV-1 を分離した 82 例中 61 例、HSV-2 を分離した 40 例中 38 例が本法により診断できた。注目すべきはウイルスを分離することのできなかつた 16 例に HSV 抗原を証明することができた。感染性ウイルスがいなくても抗原が残っていれば診断できることがあることを示している。

この方法をウイルス分離と組み合わせることにより迅速診断が可能かを検討した。すなわち、検体を培養細胞に接種してから 24 時間経ったところで、CPE がみられない状態で HSV 抗原を Micro Trak を用いて証明することを試みた。この方法では、12 例中 7 例に 24 時間で HSV 抗原を証明することができた。しかし、ウイルス量が少ない時は、24 時間では困難であった。

血清抗体の検出は、一般的には臨床的意義は少ないが、感度を上げて早期に検出できればそれなりの意味がある。また、初感染が潜伏しているヘルペスウイルスの再活性化によるのかの鑑別は、血清抗体の検出によらなければならない。今回、最近開発された passive hemagglutination (化血研) を用いて迅速診断に役立つか否かを検討した。PHA 法は、感度は大変良く、中和反応の数百倍に及ぶ。したがって、中和反応で抗体の検出されない時期に検出可能であった。血清を予め黄色ブドウ球菌 (アブソープ G, 化血研) にて IgG を吸収させておき IgM 抗体の検出に本法が使えるか否かを検討した。

その結果、初感染と考えられる急性型では、吸収しても抗体価が 1/8 以下には下がらないものが 8 例中 6 例あり、一方、再発例では吸収により抗体価が 9 例全例で 1/16 以下に減少した。このことから PHA 法とプロテイン A による吸収法を組み合わせることにより、3~4 時間のうちに抗体の有無、IgM 抗体の有無をある程度推定することができると考えられた。

4. ウイルス病の診断・治療の将来展望

石田 名 香 雄
東北大学

1. 診断

ウイルス学は早くて確実なウイルス分離と抗原検出の時代に入り、血清診断 (抗体検出) はむしろ副次的な手段となった。例えば沼崎博士 (国立仙台病院) のマイクロプレート法では HHMM (HEF, Hep-2, MDCK, MK) という 4 種類の細胞を 1 枚のプレートに植え込み、1 枚で 11 検体のウイルス分離が可能で、省力化のみならず、小児の呼吸器感染症の殆どすべての病原が 30% という高い検出率で分離されるようになり、季節はずれのインフルエンザ A の流行とか、乳児がインフルエンザ A や B に感染して肺炎を起こす事実とか、RS ウイルスが検体から 100% 分離されること (一般に乳幼児の抗体リスポンスは悪く、その内 1/3 しか抗体上昇を証明しない) とかが判ってきた。遺伝学的にさらに感受性の高い細胞やスペクトルの広い細胞を用意すればウイルス分離率は 100% に近づくであろうし、shell vial assay (遠心感染) を用いれば、さらに検出時間は短縮されよう。

ウイルス抗原の材料からの直接検出 (ロタと HBV) も ELISA ですすみ、モノクローナル抗体の併用で、ウイルスのサブタイプから異なった多数の抗原の存在を目前に即時に示してくれるようになった。以上 2 つの分野にはウイルス学が 20 年間に蓄積した知識がすべて投入されている。

2. 治療

ヘルペスに対しアシクロビルの出現は抗ウイルス化学療法を現実的なものにしたばかりでなく、作用機作の特異性 (ウイルスのチミジンカイネースによるのみこの薬剤は活性化され、活性物質はウイルスの DNA ポリメラーゼにのみ作用する) をも明示した。AIDS に対するアジドチミジンやジデオキシスクレオサイドの作用もこれに近い。

しかし、我々の標的は果してウイルス増殖なのか、ウイルス病 (一連の免疫連鎖反応) なのか、ウイルス学はヒトの生体防御機能の解明を視点にすえて大展開を試みている。