

第 35 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期：昭和 63 年 11 月 25, 26 日

会場：日本都市センター

会長：松本文夫（神奈川県衛生看護専門学校付属病院院長）

教育講演：化学療法剤と宿主・他剤との相互関係

1) 宿主と抗菌剤

——食細胞を中心に——

国井乙彦

帝京大学医学部第二内科

近年, compromised host の感染症が重要視されるとともに, 抗菌薬と宿主の感染防御能とくに食細胞機能との相互作用に関する研究が増加している。

食細胞の機能として粘着能, 遊走能, (走化能), 貪食能, 細胞内殺菌能等があるが, それらに及ぼす抗菌薬の影響は実験条件の相違によって, かなりの差がみられ, 同一傾向となり難いものが少なくない。しかし一般的傾向がみられるものを整理してみると次のようである。

食細胞の粘着能は遊走能と密接な関係があるが, ABPC, CBPC, CET, LCM, MINO 等では顆粒球の粘着能に対し抑制的で, GM, AMK, TOB では促進または無影響である。MPC, CAZ, IPM/CS AMK, DOXY 等では概して促進する。顆粒球の遊走能に対して β -lactam や CLDM は治療域濃度ではほとんど無影響であるが, CPIZ では促進傾向がみられる。TCs, AGs, CP などは抑制的に作用する。Macrophage の遊走能に対しては, TC, TMP, FA は抑制的で, TOB, CP, CLDM, SMX, OFLX, RFP 等は無影響である。西村らもほぼ同様傾向の成績を報告している。

貪食作用, 細胞内殺菌作用については, 微生物または微粒子の取り込みを測定し, あるいは生菌数を算定したり, 酸素依存性の殺菌能については NBT 還元反応, スーパーオキシド産生能, 化学発光反応など代謝反応の測定など種々の方法で検討されている。

食細胞に対する直接的な作用としては TCs は貪食, 殺菌能を低下させ, スーパーオキシド産生能も抑制することは大体一致している。治療域濃度では β -lactam や EM はほとんど影響しないが, CPIZ は促進的である。AGs は抑制するとするものと抑制しないとするものがあって条件によって異なる。AMPH は貪食能を中

等度に抑制し, 5 FC や MCZ では高濃度で抑制作用がみられる。TCs の抑制効果は治療域濃度においても認められ, その機序は食細胞の正常な機能に必要な 2 価陽イオンをキレートすることによると考えられる (GLETTE J ら)。

Cefpimizole はヒト好中球の NBT 還元能や superoxide 産生能を高め, トリチウムラベルの *S. aureus* の貪食能を健康人, 患者ともに促進すると結果が報告されているが, 一方カンジダの貪食能には 100 μ g/ml で無影響であった。Cefpimizole による chemotaxis, phagocytosis 促進のメカニズムについて, CPIZ によって刺激されたマクロファージの培養上清液中に好中球の貪食能を促進する可溶性因子が遊離されるためであると報告されている (大西ら)。

細菌を MIC 以下の濃度または MIC 以上の濃度で比較的短時間, 抗菌薬で前処理すると, 殺菌に至らない範囲で, ある程度の形態学的変化 (菌体の伸長や膨化など) や化学的变化を受け, 細菌の粘膜上皮への付着の抑制, β -lactamase や毒素産生能の抑制, 病原性の低下などがおこり, 食細胞や補体により貪食殺菌され易くなる場合のあることが知られており, これを抗菌薬の菌に対する作用を介しての, 食細胞に対する間接的な作用と考えることができる。この間接作用の効果は薬剤と菌種によって当然異なっており複雑である。

一般に広域スペクトルの β -lactam は *S. aureus*, *E. coli*, B 群 *Streptococcus* などの一部の菌に対して作用し, 食細胞の貪食殺菌作用を促進し, *S. aureus* や *Streptococcus* の CLDM 処理は食細胞の取り込みを増し殺菌能を高める。これはオプソニン化の促進によると考えられる。*E. coli* を AGs の sub MIC 濃度で前処理すると好中球の貪食能を亢進させ, CL (Chemiluminescence) を高める。いわゆる new quinolones でも同様のことがみられる (松本ら)。我々も, *S. aureus* を EM, TE-031 の 1/2, 1/4 MIC 処理すると好中球 CL を高めること, *K. pneumoniae*, *S. aureus* を CDZM, CP 12, CP 2 の 1/4 MIC で前処理すると, 好中球 CL を高め, *K. pneumoniae* 163 株では補体の消費が有意に高まり, かつ filament 形成がみられることを報告した。

なお *P. aeruginosa* NC-5 株を CA 2, CP 2, CRMN, CP 12 の 1/4 MIC で前処理するといずれも、健康成人および熱傷患者の全血 CL を増加させる。

抗菌薬の細胞内移行は細胞内増殖をする菌 (*Salmonella* や *Legionella* など) に対して重要である。RFP, CLDM, EM, RKM, TE-031, ST, FOM, OFLX 等は細胞内移行が良好で (古賀ら, 真崎ら), 食細胞の細胞内殺菌作用に対し促進的~補助的に作用する。 β -lactam の細胞内移行, 作用についてはほとんど報告がみられず, AGs については条件によって成績が異なる。

CLDM の細胞内移行については, *S. aureus* を貪食させた場合著明に増加すること, 移行には食細胞の代謝エネルギーを必要とし, nucleoside (adenosine) active transport system によることが明らかにされている (STEINBERG T H ら, HAND W L ら)。

まとめ

実験条件の相違によりかなりの差がみられ簡単にまとめることは甚だ困難であるが, 抗菌剤系統別に簡略化してみると, 以下のようである。

1) β -ラクタムは粘着能に対しては不定~やや抑制的で, 走化能, 貪食能 (直接的) には治療域濃度では無影響であるが *S. aureus*, *Streptococcus*, *E. coli* などの貪食能に対し間接的には促進的に作用する。細胞内移行は不良。

2) アミノ配糖体は粘着能に対しては不定~促進的で, 走化能には抑制的, 貪食能に対しては不定であるが, 一部の菌に対しては間接的に促進的。細胞内移行は条件によるが不良。

3) マクロライド系 chemotaxis, 貪食能には治療域濃度ではほとんど無影響だが, 一部間接的に促進的。細胞内移行は良好で細胞内殺菌には促進的~協力的。

4) CLDM 走化能および貪食能にはほとんど無影響だが, *S. aureus*, *Streptococcus* 等の貪食に対し間接的に菌のオプソニン化を促進することにより促進的に作用する。食細胞内移行は良好で, nucleoside (adenosine) active transport system による。

5) TC 系 走化能, 貪食能に対し抑制的に働き, その作用機序は Ca^{2+} , Mg^{2+} 等の 2 価陽イオンの Kilmating による。

6) その他 ST, RFP, OFLX, FOM などは細胞内移行が良好で細胞内殺菌に促進的~協力的である。

今後の問題点

全体を通して次のようないくつかの問題点が考えられる。

1) *In vitro* のデータが *in vivo* ないし臨床的どのように反映されるかについてのデータが少なく, 今後の

検討課題である。

2) 正常人の食細胞におけるこれらの成績が, 種々の病態にある compromised host においても同様か否か。

3) これらの成績を臨床的に応用していく際, 病状の変化・推移に対応した経時的な検討も必要である。

4) 相互のデータを比較ができるように研究・実験方法の問題も考慮する必要がある。

5) 食細胞以外の (例えばリンパ球, 液性免疫等) 感染防御系に対する影響の検討も必要であろう。

6) 細胞内移行の良好なものについては特に, 我々ヒトの細胞レベルでの side effect untoward effect に関する問題も考慮する必要がないであろうか。

今後, 抗菌薬と食細胞 (および宿主) との相互作用についての研究がさらに発展し感染症特に, 重症・難治感染症の治療向上のために役立てられることを期待したい。

2) 抗癌剤と他剤

塚 越 茂

癌研, 癌化学療法センター

抗癌剤の多くは過去 30 年余の間に開発され, これらを組み合わせたいわゆる多剤併用療法によってこれまで難治性と考えられていたヒト癌も, その治療成績が次第に向上するようになってきた。しかし, 抗癌剤の多くは副作用発現や腫瘍細胞における耐性誘導の問題があり, それらの十分な臨床応用への道を阻んでいる。そこで, 最近, 既存の抗癌剤をより有効に使う意味での他剤併用療法の研究が進んできた。そのうちあるものはすでに临床上, 癌治療に利用されている。以下にそのような抗癌剤と他剤とを併用することによる治療効果向上の試みを述べてみたい。

1. 抗癌剤と非抗癌剤との組み合わせの例

a) 抗癌剤とカルシウム拮抗剤の併用

癌治療においては同一の抗癌剤を長期繰返し使用すると, 腫瘍細胞が耐性を獲得することが少なくない。動物腫瘍を用いる研究においては, ほとんどの抗癌剤に対して程度の差はあっても耐性を誘導することも可能である。最近, 相互に構造上関係のない, アドリマイシン, ビンクリスチン類, アクチノマイシン D などの抗癌剤に対する耐性発現の場合には, 共通の耐性発現機序によることが判った。すなわち, 耐性細胞表面に P 170 と呼ぶ糖蛋白質が増加し, これを通して, 内に入った抗癌剤を排出する機構が亢進することがわかった。この P 170 糖蛋白質の機構はベラパミルのようなカルシウム拮抗薬やカルモジュリン阻害物質によって抑えられるため,

感受性の腫瘍細胞の場合には上記抗癌剤の効果増強となって現われ、耐性細胞の場合には耐性のある程度の打破につながるが示された。現在、より副作用の少ないカルシウム拮抗薬などを検索し、臨床上で抗癌剤の効果増強につながるような薬剤を探索している。

b) 抗癌剤と昇圧剤との併用による効果増強

腫瘍増殖に伴い増生する腫瘍血管は、正常血管と比較して機能的欠陥があることが示されている。アンジオテンシンⅡのような昇圧剤を担癌生体に投与すると、昇圧下で腫瘍血流が選択的に増加することを鈴木らが見出した。したがって、昇圧下では、選択的に薬剤の腫瘍組織内への到達性を亢進させることが可能であるという。そこで、アンジオテンシンⅡを担癌生体に投与し 140~150 mmHg に昇圧し、昇圧時に抗癌剤を静脈内投与した。これまで、東北大の症例では、肺癌、大腸癌、骨・軟部組織肉腫などで奏効率の向上が報告されている。

c) 抗癌剤と BRM 系薬物との併用

BRM は非特異的免疫賦活物質、インターフェロン、TNF のごときサイトカイン類やリンホカイン類、分化誘導物質などを含む。この中にはインターフェロンその他のサイトカイン類のごとき、腫瘍増殖に対して直接作用のあるものと、間接的に生体の免疫系を介して腫瘍増殖を抑えるものの 2 種類がある。実験的にはこれらの BRM 系物質の抗腫瘍作用を最大限に発揮させるには、外科、放射線や化学療法などの、腫瘍負荷を減らす治療法と併用する必要のあることがわかってきた。現在、これらの BRM 系物質と抗癌剤をある条件下で併用することによって化学療法の効果が増強することを利用して、臨床試験が進められつつある。わが国では、非特異的免疫賦活物質として、植物由来の多糖類製剤、抗生物質、菌体由来物質などが臨床使用されているが、いずれも基準治療の一つには抗癌剤に依る化学療法を用いることが行なわれており、固形癌や造血器腫瘍に対する効果の向上が認められている。また、現在、G-CSF のようなリンホカインが、顆粒球の増殖を促すことを利用して、化学療法に伴う骨髄抑制から早期に患者を救援する治療法の研究が積極的に進められている。

2. Biochemical modulation について

抗癌剤を投与する時に、その投与前、同時、または投与後に、別の薬剤を投与すると、抗癌剤の抗腫瘍作用を増強したり、正常細胞に対する、副作用を軽減し、結果的に化学療法係数が増大し、化学療法の有用性を増大することが知られている。これは、併用する薬剤によっては抗癌剤の薬理動態が変化することに基づくものであり、このような現象を biochemical modulation (強いて訳せば生化学的調節) と呼ぶようになった。よく研究され

ている例を以下に説明してみたい。

a) メトトレキセートとロイコボリンの併用

メトトレキセートは白血病や絨毛腫瘍の治療に重要な代謝拮抗剤の一つである。制限つきの S 期特異的薬剤で、時間依存性の強い薬物でもある。そこで、これを大量投与して抗腫瘍効果を高めて、正常細胞に対する強い毒性を一定時間後にロイコボリンを投与して救助しようとするものである。メトトレキセートは、葉酸を還元する還元酵素 (DHFD) を阻止する薬物であり、葉酸の還元物質ロイコボリンを投与することによりその副作用を防ごうとするものである。メトトレキセートは、かなり高用量用いても、投与後 48 時間以内であればロイコボリンにより毒性がロイコボリンにより救助される。高濃度のメトトレキセートを 48 時間以内に急速に排泄させるために十分な補液と尿のアルキル化を必要とする。現在、白血病や骨肉腫に対する治療法として利用されるようになった。

b) 5-クロロウラシル (5-FU) とメトトレキセートの併用

実験的にメトトレキセートを担癌動物に投与して、一定時間後に 5-FU を投与すると、併用効果が増強してみられることが知られている。これは、葉酸拮抗剤であるメトトレキセートの作用で葉酸二還元体が増量し、これと 5-FU の活性代謝物 FdUMP が、5-FU の標的酵素チミジル酸合成酵素 (TS) と三者結合体を形成し、酵素反応が阻害されることと、プリン de novo 合成が阻害され、腫瘍細胞内の PRPP レベルが上昇し、5-FU の FUMP への同化が促進され、結果として FUTP の RNA への取り込みも増加して RNA 機能が阻害されることにもよっている。これまで、この二薬剤の交代療法は胃癌、大腸癌に追試されて、奏効率が向上したという報告もある。しかし、この理論的根拠にもとづく現象が臨床でも発現しているか否かの証明が難しく、さらに臨床研究が進められている。

c) 5-FU とロイコボリンの併用

ロイコボリンは活性補酵素体に代謝され、これと 5-FU の活性代謝産物 FdUMP と、上述した酵素 TS とが強固な結合体を作り、dUMP から dTMP への経路が阻止され、その結果 DNA 合成が阻害されることが知られている。大量のロイコボリンを投与することにより細胞内の還元型葉酸濃度が高められ、5-FU の抗腫瘍性が増強される理論によるものである。5-FU の単回投与法での、この併用療法では副作用は軽度であり、5 日間連投では、口内炎や下痢がやや現われるという。現在、胃癌や大腸癌に対して、この 2 剤による併用療法が行なわれており、奏効率の向上が報告されている。その評価は必

らずしも確立していないが、現在盛んに研究が進められている。

d) 5-FU とチミジンの併用

実験的には、チミジンに依り 5-FU の活性が増強されることがわかっている。これは、チミジンの代謝物チミンが 5-FU の分解を阻害して、5-FU の血中半減期を延長されることと、チミジンが TTP となってリボヌクレオチド還元酵素を阻害して FdUMP の生成が抑えられて、一方の 5-FUTP が増量して 5-FU の RNA への効果が増強されることによるといわれる。しかし、副作用も強く現われるため、臨床的にはあまり試みられていない。

e) テガフルとウラシルの併用

ウラシルは 5-FU のリン酸化は防げず、5-FU の分解を抑えることにより、5-FU の血中濃度が高く維持されることがわかった。テガフル（フトラフル）は血中で 5-FU に転換してはたらく、潜在活性型化合物であるので、テガフルとウラシルのモル比 1:4 に混ぜた場合に副作用が増強されずに、抗腫瘍性が最大に増強されるという。臨床的には、この方法は、UFT という複合剤の形で用いられるようになった。種々の消化器癌のほか、乳癌、肺癌などの治療に用いられている。

3. 抗癌剤の多剤併用療法

作用機序の異なる抗癌剤を組み合わせると、効果の増強、副作用の分散や軽減、耐性の克服、抗癌スペクトルの拡大などを目的に、現在臨床では多剤併用療法が行なわれている。特に耐性発現に理論的根拠を示した GOLDIE-COLDMAN の仮説に基づいて、進行癌に対して非交差耐性交代化学療法も試みられている。これは、互いに交差耐性を示さない薬剤を組み入れた 2 つの治療法を交互に用いる治療法の理論的根拠ともいべきものである。この治療法の試みは既存の抗癌剤の有効な利用法を理論的に考えるものであり、今後この方向の治療研究がさらに進むと考えられる。

おわりに

癌化学療法は新しい抗癌剤の出現や、本稿で述べたような抗癌剤の有効な利用法の研究開発により一段と進歩発展するようになった。特に、従来癌治療に経験的に有効な抗癌剤を組み合わせる多剤併用療法も、理論的な根拠から抗癌剤を組み合わせる治療法も研究されるようになった。また、抗癌剤と非抗癌剤との併用も、抗癌剤の効果増強や副作用の軽減を主目標として多くの研究が進められつつある。このような治療法の進歩が、近い将来に癌治療成績の向上につながることを期待される。

3) キノロン剤と他剤

村山 智

千葉大学医学部薬理学教室

研究経緯

キノロン剤の臨床応用の進展につれて、その副作用の中にねむ気とともに逆に不眠が報告されていることを知り、その中枢作用を検討し直していた折しも、非ステロイド系抗炎症剤であるフェンブフェンとの併用による痙攣の発現が報告され、問題解決のために努力することとなった。

実験動物における痙攣

今までに実験に用いたネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス、ヒヨコ、カエル等いずれにおいても、キノロン剤とフェンブフェンとの併用により痙攣発現をみた。非ステロイド系抗炎症剤のすべてが危険とはいえ、強いていえばフェニール酢酸系誘導体の一部であるが、我々の実験範囲内では、やはりフェンブフェンとの併用が最も痙攣を起こし易かった。経口投与、各種の注射いずれも痙攣を起こした。

フェンブフェン単独の使用では痙攣をみず、キノロン剤もそのものだけでは動物の行動を活発化はしても、よほどの大量を用いない限り、通常の投与方法では痙攣を起こさない。単独投与の場合、脳波はむしろ静穏化の方向を示し、臨床上ねむ気がみられても不思議ではないようにみえた。しかし、各種の活動電位、脳波等の面から様々な実験を重ねた結果からみて、キノロン剤は、やはり基本的には痙攣を起こし易い薬物と結論せざるをえなかった。

キノロン剤による痙攣誘発の強さ

① 両種薬物を併用した場合、植込み電極法により、無麻酔、無拘束の状態で記録したウサギの脳波変化からみると、最初のスパイクは明らかに大脳皮質にみられ、次第に深部誘導に波及し、実際の痙攣と平行して数時間にとり全誘導に痙攣発作波が持続した。痙攣誘発は、エノキサシンと NY-198 が共に強く、オフロキサシン、シプロフロキサシンは弱い。

② キノロン剤単独の中枢作用の如何をみるために、側脳室カニューレを植込み後 5 日を経たラットに直接に脳室内投与を行なった結果においても、エノキサシンと NY-198 の痙攣発現は著しく、オフロキサシン、シプロフロキサシンにより痙攣を起こすにはやや大量を要した。経口投与によっては痙攣を起こしにくいノフロキサシンも、脳室内投与ではエノキサシンと同等の痙攣を発現し、キノロン剤はやはり中枢興奮作用をもつ薬物群であることを示唆した。ただし T-3262 だけは、現在ま

での各種実験で痙攣を発現せず、キノロン剤の中で唯一の例外となっている。化学構造式の何処にその源があるかを考えるうえで興味深く、T-3262の化学構造上、1位のジフルオロフェニール基が重要と思われる。

キノロン剤による痙攣への対処

一般に痙攣という現象は想像以上に複雑である。非ステロイド系抗炎症剤とキノロン剤併用による痙攣の場合はますますその感が深く、簡単にGABAとの関連だけで解決することは困難であろう。たしかに、動物実験では、ベンゾジアゼピン誘導体を前もって処置すると、この痙攣を抑制することができよう。しかし、臨床上、あらかじめベンゾジアゼピン誘導体を十分に与えておいてから、非ステロイド系抗炎症剤とキノロン剤を併用させることなど果たしてできるのであろうか。我々は、両種の薬物併用により発現した痙攣に対して、いかなる薬物がこれを抑制するかを種々検討したが、残念にも明らかに有効と断言できる薬物を見出せなかった。わずかにベンゾジアゼピン誘導体が痙攣に一時は拮抗したが、はじめに期待した程に長続きしなかった。

幸いに、キノロン剤による痙攣は、何らかの方途で、その最盛期を乗り切れば、ほぼもと通りに回復させることができる。そこで、痙攣発現の場合、ベンゾジアゼピン誘導体により多少なりとも痙攣を抑制し、その間に気道を確保して痙攣の消退を待つのがよい。

おわりに

非ステロイド系抗炎症剤とキノロン剤との併用はできるだけ避けて欲しい。

3) キノロン剤と他剤—制酸剤の吸収・排泄に及ぼす影響

柴 孝 也

東京慈恵会医科大学第二内科

近年、合成抗菌剤の発展・開発はめざましく、まさにニューキノロン剤の時代を迎えていると言っても過言ではない。

ニューキノロン剤と他剤、特に制酸剤との相互作用については吸収・排泄に及ぼす影響が指摘されている。古くは、テトラサイクリンに代表される、制酸剤との併用による消化管からの吸収あるいは尿中排泄に及ぼす影響が知られている。

ここでは、ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX)をはじめ、現在開発中の fleroxacin (AM-833), AT-4140の水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤 (Aluminum hydroxide) の吸収・排泄に及ぼす影響を検討するとともに、若干の

考察を試みる。

ニューキノロン剤と制酸剤との併用による血中濃度の変化は

- ① 最高血中濃度 (C_{max}): 著明に低下,
- ② 最高血中濃度到達時間 (T_{max}): 延長,
- ③ 血中濃度曲線下面積 (AUC): 著しい減少,

などが認められた。この際の尿中濃度、尿中回収率は低下ないしは減少がみられた。しかしながら、吸収・排泄ともに薬剤により、その影響に大きな差のあることも確認された。すなわち、影響度を時にはMICを考慮すべきくらいのNFLXを(卅)、比較的影響度の少ないfleroxacin, AT-4140を(+)とすると、OFLX, ENXは(卅)に位置づけられる。このようなpharmacokinetic parameterの変化は、薬剤の代謝や排泄の変化によるものとは考えにくく、吸収率そのものの減少によるものと思われる。

制酸剤と薬物相互作用の原因として、

- ① 胃液pHの中性化による溶解度の変化,
- ② 溶出した金属イオンとの反応(キレート形成),
- ③ 制酸剤そのものへの吸着,
- ④ 胃内容物の排泄速度の遅延による間接的な影響などがあげられるが、ニューキノロン剤の場合には、キレート形成による吸収性の低下が考えられる。

今日までの検討ではその影響に差はあれ、いずれのニューキノロン剤においても制酸剤との併用により吸収・排泄に影響がみとめられる。そのため、臨床の場においては、その併用使用には十分な考慮が必要であろう。

シンポジウム I

1) — a) 抗菌剤療法の再検討

大 泉 耕 太 郎

東北大学

はじめに

抗菌剤の進歩・発展が著しい現在、従来、慣習的に行なわれてきた抗菌剤による化学療法施行法についての再検討が必要となった。

以下、呼吸感染症に対する化学療法のうち、主として抗菌剤投与の中止時期および注射薬から経口薬への切り換え時期に関し検討した結果を報告する。

1. 注射薬か経口薬かの選択条件

東日本を中心に大規模病院および研究施設の勤務医を対象にアンケート調査を行なった。その結果、急性肺炎の治療開始に際して注射用抗菌薬を選択する条件として、呼吸器基礎疾患・合併症、呼吸困難・チアノーゼ、胸部レ線所見、起因菌種が重視されること、一方、慢性

気道疾患における急性感染性増悪または持続感染では、基礎となる気道疾患の種類と程度・呼吸困難・チアノーゼの存在、これに関連して動脈血ガス分析値が重視され、また喀痰量・性状が重きをなすこと、が明らかにされた。

注射薬による治療を決定させる起因菌種の第1位は緑膿菌であり、次いで多剤耐性ブ菌(MRSA)である。

注射薬による治療を開始する際、最も頻繁に選択されるのはセフェム系・ペニシリン系のβ-ラクタム剤であり、有効性とともに関与性を重視していることが窺える。

2. 注射薬から経口薬への切り替え

上述のアンケート調査で、比較的短時間に一定の治療効果が得られた場合、可及的速やかに注射薬から経口薬へ切り替えることの可否についての設問に対しては、82.5% (52/64) が是としている。ただし、否とした17.5% (12/64) の中に、後治療としての経口薬使用を必要としないとの考えが含まれているか否かについては設問の不備から明らかにし得なかった。

注射薬から経口薬への切り替えの指標としての要件は以下のごとくであった。すなわち、急性肺炎では解熱(平熱化)が最重要視され、CRP値、胸部レ線所見の改善および理学的所見としてのラ音の消失・減少がこれに次ぎ、さらに白血球数が $10^4/\text{mm}^3$ 以下または正常化を条件に加えている。

これに対し、慢性気道感染症の治療時には、CRP値の改善が最も重要視され、喀痰量の減少と性状の改善がこれに次ぎ、解熱効果は第3位となっている。

以上の条件を満たした際に注射薬から切り替えて用いられる経口薬の種類は、肺炎では大多数の例でセフェム系とペニシリン系薬剤のいずれかが同頻度で選択されるのに対し、慢性気道感染症の場合には、新キノロン剤が選択される頻度が圧倒的に高く、次いで新経ロセフェム剤の順であった。

3. 注射薬による治療の適正中止時期

2つの薬効比較試験のデータを基に、肺炎の著効・有効例を抽出し、感染のパラメーターの推移を検討した結果、次の結論が導き出された。すなわち、諸種のパラメーターの改善速度は、体温、白血球数、CRPの順に速やかであり、中止時期の決定に有用である。これに対し、胸部レ線の改善、赤沈値の正常化は遅れてみられるため、決定の手掛りとなり難い。

4. 中止時期に関するプロスペクティブな検討

急性肺炎12例、慢性気道感染症17例について上記の事項を検討した。

その結果、急性肺炎では中等症、ときには重症肺炎の

一部の例においても、従前に比較して注射薬による治療期間の短縮が可能であるとの結論が得られた。しかし、この際、経口薬による後療法が必要か否かについては検討症例数が少なく結論を得るに至らず、今後解決すべき課題として残された。

一方、慢性気道感染症では注射薬による適正治療期間についての結論は得られず、個々の症例の病態すなわち基礎疾患の種類と程度および起因菌種に応じた個別的治療を必要とするのが現況といえる。

今後継続して検討すべき課題として以下のことがあげられる。すなわち、1) 注射用抗菌薬による治療により一定の成果が得られた例に対する経口薬による後療法の必要性の有無、2) 半減期の長い注射用抗菌薬による治療に際し、post antibiotic effectを考慮に入れたonce a day方式の採用が可能か否か、3) 慢性気道感染症に対する間歇療法(使用期間と休薬期間)の可能性、など、解決すべき多くの課題が残されている。

1) — a) びまん性汎細気管支炎気道感染症における新キノロン剤once a day療法の検討

谷本 普一

東京慈恵会医科大学第四内科

H. influenzae 気道感染を主とするびまん性汎細気管支炎9例(男女比7:2、平均年齢50.2歳、OFLX 6例:NFLX 3例)に新キノロン剤300mgを朝1回内服させ、その臨床効果を検討した。9例中8例に菌消失を含む臨床的改善を認めた。9例中5例は、同一症例における300mg once a day投与と1回200mg 1日3回投与の比較検討例であり、5例中4例にいずれも、痰中細菌消失、痰量減少、血沈、CRPの改善を認めた。1例は300mg投与も、以前に行なった200mg 3回計600mg投与の場合も奏効しなかった。

新キノロン剤once a day療法は、病期第Ⅱ期に該当する中等症までのびまん性汎細気管支炎気道感染症に、200mg 1日3回投与に匹敵する効果が示された。Once a day投与は新キノロン剤の気道親和性を基盤とするPAEおよびAUC効果によることが示唆され、今後の気道感染症経口治療のひとつの方向を示すものと考えられる。

1)一b) 尿路感染症における検討

小野寺昭一・町田 豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

広瀬 崇興・熊本 悦明
札幌医科大学泌尿器科

岸 洋 一
都立豊島病院泌尿器科

河村 信 夫
東海大学泌尿器科

鈴木 恵 三
平塚市民病院泌尿器科

名出 頼 男
藤田学園保健衛生大学泌尿器科

坂 義 人・河田 幸道
岐阜大学泌尿器科

公文 裕巳・大森 弘之
岡山大学泌尿器科

松本 哲朗・熊澤 浄一
九州大学泌尿器科

出口 浩 一
東京総合臨床検査センター研究部

有熱性尿路感染症に対し、経口抗菌剤による治療の適応と限界を知るために以下の項目について検討を行なった。

- 1) 経口抗菌剤のみでの治療の可能性の検討。
- 2) 注射剤から経口剤への切り替えの可否とその時期についての検討。

1. 対象と方法

今回の検討は、全国9施設およびその協力機関において、昭和63年1月から9月までの間に実施した。

(1) 対象疾患；対象疾患は、37.0°C以上の有熱性の尿路感染症とし、疾患を3つの群に分けた。すなわち、1群、急性単純性腎盂腎炎、2群、複雑性尿路感染症、カテーテル非留置例、3群、複雑性尿路感染症、カテーテル留置例である。

(2) 抗菌剤の投与方法；抗菌剤の投与方法および、注射剤から経口剤への切り替えは原則として主治医の判断に任せることとしたが、今回の検討項目を明確にするために、各疾患群毎に以下に示すような基本的な投与スケジュールを作成し、各施設にこの投与方法に沿った症

例の集積を依頼した。

1) 急性単純性腎盂腎炎に対しては原則として、最初から経口抗菌剤のみで治療を行なうか、注射剤の投与は1日だけとし、2日目以後は経口剤に切り替える。

2) 複雑性尿路感染症、カテーテル非留置例に対しては3日間の注射剤の投与後に経口剤に切り替える。

3) 複雑性尿路感染症、カテーテル留置例に対しては5日間の注射剤の投与後経口剤に切り替える。

投与薬剤は注射剤として、A群、piperacillin(PIPC)、ceftazidime (CAZ) の6剤を使用し、経口抗菌剤はニューキノロン剤に限り、norfloxacin (NFLX)、ofloxacin (OFLX)、enoxacin (ENX) の3剤とした。

3 観察項目；感染症に起因する自覚症状については毎日調査表に記載し、尿細菌検査、臨床検査については、それぞれ原則として、投与後3, 7, 14日目と、注射剤から経口剤への切り替え時に行なうこととした。再発(再燃)の検討は、薬剤の投与終了後、1, 2, 4週目に検尿、尿細菌検査を行ない、再発の判定は、自覚症状と尿所見、細菌培養検査から臨床的に判断した。

2. 結果

今回の検討の解析対象症例は1群、急性単純性腎盂腎炎28例、2群、複雑性尿路感染症、カテーテル非留置例27例、3群、複雑性尿路感染症、カテーテル留置例が9例で計64例であった。

急性単純性腎盂腎炎の28例を治療法別にみると、経口剤のみの投与が10例、注射剤の投与が3日以内で経口剤へ切り替えた症例が6例、注射剤の投与が4~5日で経口剤へ切り替えた症例が8例、6日以上注射剤投与例が4例であった。これらの症例を対象とした検討では、経口剤のみで治療した症例の中で治療の失敗、または投与終了後に再発をきたした例は1例もなかった。注射剤を5日間投与後、経口剤に切り替えた1例にのみ再発がみられたが、この症例は80歳の女性で、全身的あるいは尿路においても基礎疾患の記載はないが、注射剤の投与前にすでに抗菌剤の投与を受けていた症例であった。

複雑性尿路感染症、カテーテル非留置例については、注射剤を経口剤に切り替えた症例を、注射剤の投与期間で3日以内、4~5日、6日以上3群に分けて検討したが、その再発率は、3日以内の注射剤投与期間では10例中4例で40%、4~5日の投与期間では8例中4例、50%と高く、6日以上では7例中1例の再発で17%の再発率であった。

複雑性尿路感染症、カテーテル留置例における注射剤

の投与期間と再発の有無を検討した成績では、注射剤の投与が3日以内で100%、4～5で67%、6日以上でも50%と高率に再発がみられた。

以上、今回の成績から、第一に急性単純性腎盂腎炎を対象とした場合は、経口抗菌剤であるニューキノロン剤のみでの治療が可能と思われた。ただし、この場合は各症例により、全身状態、局所所見を十分に把握し、適応を選んで投与する必要があると考えられた。第二に、複雑性尿路感染症、カテーテル非留置例に対しては、まず注射剤の投与が適応となり、再発を防ぐためには、少なくとも5～6日以上注射剤の投与期間が必要であると思われた。第三に、複雑性尿路感染症、カテーテル留置例の急性増悪に対しても、注射剤の適応となるが、経口剤への切り替えは、検査所見、尿培養などの結果を参考にして慎重に行なうべきであり、経口抗菌剤は注射剤使用後の維持治療のために投与されるべきと考えられた。

1)一b) 尿路性器感染症における Single dose 治療の検討

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

最近の抗菌剤の進歩は目覚ましいものがある。①抗菌スペクトラムの拡大、②抗菌力の増強という抗菌剤としての意義をより高める方向に加えて、③血中半減期の延長という特徴を持つようになってきている。しかも経口剤でこれらの特性を持つものが出てきたことが臨床に注目されている所である。

New Quinolone group が、それにあたり、それらの臨床応用で、今までの治療学上は、発想の異なる治療計画が立てられる様になってきている。ことに抗菌剤の尿中排泄が良いことから、尿中薬剤濃度が高くかつ長時間保持が可能であるため、尿路感染症治療において、その特性を生かした治療方針が立てやすい。

特に単純性の尿路感染症は一般に治療反応性が良いことから、最も上記特性を利した治療方針である Single dose 治療が可能になりつつある。

すなわち女子単純性膀胱炎は、New Quinolone の single dose (たとえば ENX 400 mg, OFLX 300 mg, AT-4140 100 mg など) で、ほぼ100%に近い治療効果が得られている。

ただ1～2週以内の再燃例がわずか(数%以下)に認められる。それは臨床に興味ある点で、単純性にみえる膀胱炎も一部軽いいわゆる複雑性格をもつものが含まれており、抗菌剤を時間をかけて充分投与してしまうと、それらもすぐに治療してしまう。しかし内在する下

部尿路の形態異常などが放置されるため、高頻度の再発に悩まされることになる。しかし、その様な症例は、上記の single dose 治療直後の再燃例となることが多いため、それら再燃症例を積極的に膀胱鏡検査などの下部尿路検査を施行すれば、その様な異常所見発見の機会となり得る。Single dose 治療は、その様な症例 Screening 手段としても臨床に、有用なものと考えられる様になってきている訳で、現在の様に5～7日間の抗菌剤投与より、治療学的に意義のある治療方針と評価されて良い。

その様な Single dose 治療は、また比較的単純性感染症である淋菌性性器感染症においても用いられる様になりつつある。淋菌は有効抗菌剤には反応して数時間以内には消失するのがほとんどであるため、今までも注射抗菌剤で single dose 治療が行なわれてはいたが、New Quinolone group は経口投与でもそれを可能にした。

淋菌感染症に、この single dose 治療が望ましいのは、単にそれのみで充分治療効果が期待できるからのみでなく、*Chlamydia trachomatis* 混合感染対策としても臨床に重要な意味をもっている。3～5日淋菌治療を行なうと、それが混合感染している *Chlamydia* に対しても抑制効果を示し、しかも不十分なため潜伏感染または発症遅延に結びつく可能性が高い。そのためまず淋菌治療を、*Chlamydia* にほとんど影響を与えない single dose で治療し、その上で *Chlamydia* 検索を行ない、陽性例には改めて充分な *Chlamydia* 治療方針を立てることが望ましい。その意味でも淋菌感染症は single dose 治療が薦められる訳である。

以上、最近の抗菌剤の特徴を生かした尿路性器感染症に対する single dose 治療の意義を強調した。

1)一c) 特別発言

小林宏行

杏林大学第一内科

一肺炎治療短縮への試み一

私は、いわゆる Community acquired pneumonia を対象として、肺炎治療における「化療中止時期」ということについての成績を中心に発言した。

1970 年後半、外来肺炎に対して患者さんが「投与された抗菌剤をどの程度正確に内服しているか」を知る目的で調査した結果、80 例の Community acquired pneumonia 中、7 日以上きちんと内服した例は 28% にすぎず、51 例 63% の例においては自己の判断で勝手に内服を中止していることが判明した。しかも再発、遷延化例は 1 例もみとめなかった。

この事実から、1 週間以上の内服は不必要な場合が多

いと考へ、1980～1982年にかけて、まず、できるだけ短期療法という意識から、67例について7日以内投与と7日以上投与にわけて臨床経過を詳細に比較した。その結果7日以内は21例31%、7日以上41例61%の例に集積された。これら両群について投与前および7日目の時点での背景因子を比較したが、両群間の有意差はなく、また、14日間の経過観察の上での治療スピードも同じであった。その際の投与前背景因子は両群とも胸部レ線像は区域～小葉単位、発熱CRP 4+であり、7日目の時点でまず平熱化、陰影は残存するも改善傾向にあり、CRPは好転傾向を見、2+以下、白血球数9,000以下であった。

これらの結果、1983～1984年にかけ、投与前背景因子が上述と同じような例に関しては7日以内で治療中止を試みた。結果は20例の集積中、化療期間3日間2例、4日間8例、5日間6例、6日間4例であり、全例に再発例はみられなかった。かつこれら例において、中止時において平熱化がみられ、胸部レ線所見は小葉～区域単位、CRP 3+以下、白血球数9,000以下であり、すなわちこれら所見は改善傾向はあったが、残存している例が多かった。

これら臨床的事実と、さらに実験的成績を加えて、少なくともCommunity acquired pneumonia に対しての化療期間は胸部レ線所見残存、CRP陽性所見などがみられても、平熱化しており、かつこれら所見が好転していれば、7日以内の化療で充分であるものと考えられた。

またこの場合、胸部レ線所見あるいはCRP所見などは、むしろ菌が侵入してそれをトリガーとして惹起した炎症像を反映しているものであり、抗菌剤が病初期に適正に用いられれば、肺内菌はもっと早期に除菌されているものと推され、我々が過去に行なった比較的長期の化療は、残された炎症像に対して治療している場合が多く、本来の抗菌剤の目的から逸脱しているのではないかと考えられた。

いわゆる短期化療はCost effective therapyにも関連することからも、少なくともCommunity acquired pneumonia に関しては試みてもよい方法と考えられた。

2) — a) ファルマコキネティック・パラメーターからの検討

戸塚 恭一・清水喜八郎
東京女子医科大学内科

はじめに

感染症の治療効果を上げるため関心を持たれるのは新

薬の開発である。しかし抗菌薬療法を効果的に行なうために重要なもうひとつの点は抗菌薬をいかに使用するかである。その効果発現の特性を理解して投与方法を考へることが大切である。

ペニシリンG開発当初から抗菌薬の投与方法に関する検討が成されており、Eagle はグラム陽性菌にペニシリンGを短時間接触させると細菌の再増殖が一定期間起こらないことを示した¹⁾。これはEagleの理論として抗菌薬の間欠的投与方法が妥当であることの理論的背景となっていた。細菌と短時間接触後その増殖を抑制する抗菌薬のこの作用はPostantibiotic effect (PAE) として種々の抗菌薬と細菌にて検討されている²⁾。

1. PAE について

PAEとは抗菌薬が短期間細菌と接触後に持続する増殖抑制作用であり、残存しているSub-MIC濃度の抗菌薬の作用ではないものを差している。グラム陽性菌に対してはすべての抗菌薬に、グラム陰性菌に対してはアミノ配糖体やキノロン剤などで認められている³⁾。さらにβ-ラクタム剤のうちでは一部の緑膿菌に対してカルバペネムに認められている⁴⁾。

ネチルマイシンを1/2 MIC, 1 MIC, 2 MICで*E. coli*に1時間接触させた時のPAEは、それぞれ0時間、1時間、2.2時間である。接触時間を2時間にするとPAEは1/2 MICで0.6時間、1 MICで1.7時間と1時間接触に比べると増加する。すなわち接触時間を延ばすとPAEが延長することを示している⁵⁾。

ブドウ球菌に対するエリスロマイシン、リファンピシン、ペニシリンGのPAEでは、接触濃度を上げていくとPAEは延長する傾向を示すが、10 MIC前後ではほぼ極大に達する⁶⁾。

しかしアミノ配糖体やキノロン剤では濃度をあげて行くと除菌されてしまうため極大値を求めることができないことがある。

β-ラクタム剤は通常グラム陰性桿菌に対してPAEを示さないが、マウスの大腿感染モデルでの肺炎桿菌に対するセファゾリンのPAEを見ると肺炎桿菌と薬剤との接触が断たれると、急速に再増殖をしてくる。その増殖はコントロールの増殖を凌駕する程となる。これはβ-ラクタム剤との接触によりフィラメント化した細菌が細かく分断され再増殖するためと考えられている。

肺炎桿菌に対してゲンタマイシンを皮下投与して、サイクロフォスファミドで白血球数を減らした状態、白血球数が正常の状態とG-CSFを投与して白血球数を増加させた状態にてPAEをみると、白血球の増加に連れてPAEの延長が認められる。キノロン剤のオフロキサシンでも同様の傾向である。

2. *In vitro* の抗菌活性

In vitro で *E. coli* にネチルマイシンおよびセフトジタイムを作用させると、アミノ配糖体では 1/4 MIC から急速な用量依存性の抗菌活性の増加が認められるが、 β -ラクタム剤では 1 MIC までは抗菌活性が増加してくるが、それ以上の濃度ではあまり変化がなく、その効果発現には比較的時間を要するので、時間依存性の薬剤といえる。したがって β -ラクタム剤の場合 MIC 以上の濃度を持続することが重要であると考えられる。

3. ファルマコキネティック・パラメーターと効果

ファルマコキネティックパラメーターとして AUC, Peak level, Time above MIC をとり、抗菌薬の効果がどのパラメーターと関連し、最適な投与方法はどのようにしたら良いかを検討した。

総投与量を何段階にも変えて、分割投与時間も多数設定し、各パラメーターを独立して変化させ、そのうえで統計的に分析することにより効果との関係を明確にする方法が近年特に注目されている。

1) マウス大腿感染モデルでの検討

白血球減少 ICR マウスを使用し、 10^6 CFU の細菌を両大腿に接種し、2 時間後より 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間毎に約 30~60 通りの投与方法で 24 時間治療した。治療後大腿を除去して、ホモジェネートを作製し、残存菌数を測定した。

ファルマコキネティックパラメーターと 24 時間治療後の効果との関係を単変量および多変量解析にて分析した。

多変量解析で見ると *E. coli* に対してセフトゾリンでは $T > MIC$ との関連が 84% と認められる。ゲンタマイシンでは $\log AUC$ との関連が 72% と最も良いことが示された。

セフトゾリンの大腸菌に対する効果は Time above MIC との関連がよく、AUC との関連は認められない。

β -ラクタム剤の内では比較的用量依存性の効果を示すセフミノックスについて同様に検討すると、やはり $T > 1/4 MIC$ との関連が 80.1% と強いことが示されるが、 $\log Total Dose$ ないしは $\log AUC$ との関連も約 50% と認められる。多変量解析でもこの二つのパラメーターとの関連が 87.4% と認められた。用量依存性の効果を示すことがこのような結果と関係しているものと考えられる。

2) マウス肺炎モデルでの検討

以上示した結果は大腿感染という人で自然に見られる感染ではないので、ヒトでも見られる肺炎モデルでの検討について示す⁷⁾。

白血球を減少させたマウスに肺炎桿菌をネブライザー

を使ってエアゾールにて 45 分間さらして感染させ 12 時間後より大腿感染モデルと同じ投与方法にて 24 時間治療した。

セフトゾリン、イミペネム、ゲンタマイシンで検討すると、セフトゾリン、イミペネムは肺炎モデルで投与間隔による効果の差が少なく、頻回投与での菌数減少効果が大腿感染モデルに比べてやや劣る傾向がある。ゲンタマイシンでは肺炎モデルでの効果がよく、12 時間毎と投与間隔を開けた投与方法でも頻回投与と同じ効果を示している。アミノ配糖体の場合は大腿に比べて肺への移行がよく、肺よりの消失が遅れており、また β -ラクタム剤の効果が肺炎モデルでやや劣ることは肺への移行性が低いことなどによりこれらの成績が示されたと考えられる。

大腿感染モデルと肺炎モデルについて各薬剤の効果とパラメーターとの関係を多変量解析にて検討すると、セフトゾリン、イミペネム、セフトジタイムなどの β -ラクタム剤ではいずれのモデルでも Time above MIC との関連が強いことが示される。イミペネムでは肺炎モデルで一部 AUC との関連が認められる。

ゲンタマイシンについて見ると肺炎モデルでは AUC との関連が認められる。大腿感染モデルでは PAE の範囲と考えられる 1 から 6 時間毎の投与方法で AUC との関連が 70 数% と認められる。

考案

ペニシリン G 開発当初すでに認められた PAE の現象から、抗菌薬の投与間隔は有効濃度維持時間と PAE を加えた範囲以内で行なうことが最も効果的であるとした、いわゆる Eagle の理論は現在においても有効であると考えられる。しかし現在最も重要な起炎菌であるグラム陰性桿菌に対して、最も汎用される β -ラクタム剤が PAE を示さないことは抗菌薬療法を行なうさいに念頭に入れなければならないと考えられる。特に白血球減少を来しているような immunocompromised host の感染症においては抗菌薬の効果を最大にする必要があることから重要であると考えられる。

アミノ配糖体の抗菌活性は用量依存性を示し、しかも PAE があるため、次の dose が効果に加算されることが可能である。このことから total dose ないしは AUC と効果が関連してくるわけである。

一方 β -ラクタム剤ではグラム陰性菌に対しては PAE がないことが Time above MIC と関連するひとつの原因と考えられる。また β -ラクタム剤のもうひとつの特徴としては比較的 dose response が少ないという点である。この点も Time above MIC と関連する原因と考えられる。 β -ラクタム剤のうちでは比較的 dose res-

ponce のあるセフミノックスやイミペネムでは軽度に AUC との関連性が出てくる。

アミノ配糖体の有効濃度維持時間と PAE をあわせた時間内に次の投与を行なうならば、分轄しても一度に投与してもほぼ同じ効果が期待できる。さらにアミノ配糖体では、ある量を頻回投与するより、1 回で投与する方が副作用が少ないことが報告されている⁸⁾。アミノ配糖体における比較的長い血中濃度維持時間や長い PAE、副作用軽減などから考えると 1 日 1 回投与方法が検討されると考えられる。

以上述べたことは抗菌薬と細菌が容易に接触するという条件下での話であり、実際の臨床においては感染病巣への移行性の問題が出てきて、特に難治性感染症などではいかに病変部に抗菌薬を移行させるかという問題を今後あわせて検討する必要があると考える。

- 1) EAGLE H : The recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. J. Clin. Invest. 28 : 832~836 (1949)
- 2) BUNDTZEN R W et al : Postantibiotic suppression of bacterial growth. Rev. Infect. Dis. : 3 : 28~37 (1981)
- 3) CRAIG W A et al : Postantibiotic effect. In Antibiotics in laboratory medicine, edited by LORIAN V, Williams & Wilkins p 515~536
- 4) GUNDMUNDSSON S et al : The *in-vivo* postantibiotic effect of imipenem and other new antimicrobials. J. Antimicrob. Chem. 18 (Suppl E) : 67~73 (1986)
- 5) CRAIG W A et al : Key pharmacokinetic parameters of antibiotic efficacy in experimental animal model. J. Drug. Dev. 1 (Suppl 3) : 7~15 (1988)
- 6) McDONALD P J et al : Persistent effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time. J. Infect. Dis. 135 : 217~223, 1977
- 7) LEGGETT J E et al : Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. J. Infect. Dis. 159 : 281~292 (1989)
- 8) TULKENS P M : Mode of nephrotoxicity, and animal and human experience with once daily regimen. In Proceedings of the international symposium on netilmicin, edited by UEDA Y, Professional Postgraduate Services. p 49~62

2)一b) 動物実験の観点からみた検討

辻 明 良

東邦大学医学部微生物学教室

近年の抗菌薬の開発はセフェム系注射剤を中心になされてきたが、最近では強い抗菌力と体内動態の優れた経口抗菌剤（セフェム剤、フルオロキノロン剤）の出現もみられている。今回、基礎の立場から、全身感染モデルを用いて、これら抗菌剤の *in vivo* 効果を注射剤のそれと比較し、投与方法による治療効果が薬剤のどのパラメータと相関するかを検討した。

1. 方法

実験感染での治療効果を左右する要因には感染菌の薬剤感受性、感染菌量と virulence、薬剤の投与方法、体内分布などがあげられる。

そこで今回、動物はマウス (ICR 系, 4 週齢, 雄, 20 ± 2g), 感染菌は *K. pneumoniae* 3 K-25, 感染モデルは全身感染 (腹腔内接種) と一定にし、治療効果の測定は感染 1 時間後に薬剤を投与 (経口あるいは皮下) し、感染 7 日目の生残率より ED₅₀ を算出した。また各薬剤 25 mg/kg 投与 (経口あるいは皮下) したときの血中濃度を経時的に bioassay 法で測定した。使用薬剤は経口剤ではペニシリン系 1 剤, セフェム系 4 剤, ピリドンカルボン酸系 2 剤の計 7 薬剤, 注射剤はペニシリン系 1 剤, セフェム系 8 剤の計 9 薬剤である。

2. 経口剤と注射剤の血中レベルの比較

各薬剤の血中濃度の測定より、最高血中濃度 (C_{max}), 血中半減期 ($T_{1/2}$), 血中濃度曲線下面積 (AUC) をもとめた。各薬剤について異なるが、一般に経口剤は注射剤に比べ C_{max} は低いが、 $T_{1/2}$ は長く、AUC は狭い。特に経口剤のピリドンカルボン酸剤は C_{max} が低く、AUC は狭いが、 $T_{1/2}$ は著明に長いことが特徴である。

3. 治療効果と各種要因との相関

K. pneumoniae 3 K-25 感染に対する治療効果で最も優れた効果を示したのは ceftriaxone で、次いで imipenem, latamoxef である。経口剤の cefixime, ofloxacin などは imipenem とほぼ同等の値を示した。

1) ED₅₀ と MIC, MBC, MBC/MIC, C_{max} , $T_{1/2}$, AUC との相関

経口剤では相関がみられたのは MIC, MBC, $T_{1/2}$ で、その相関係数はそれぞれ 0.984, 0.918, -0.635 である。すなわち MIC, MBC 値が小さいほど ED₅₀ も小さく、優れた効果がみられ、 $T_{1/2}$ が長いほど治療効果がよかった。注射剤においても、経口剤と同様な傾向を示し、MIC, MBC, $T_{1/2}$ での相関係数は 0.772, 0.875, -0.475 で MBC/MIC, C_{max} , AUC では著明な相関は

みられていない。経口剤と注射剤との比較では MIC, MBC, $T_{1/2}$ で相関がみられるものの、経口剤の方がその相関性は高い。

2) ED_{50} と C_{max}/MIC , C_{max}/MBC , above MIC, above MBC との相関

MIC, MBC で相関がみられたので, C_{max}/MIC , C_{max}/MBC および血中濃度曲線より MIC, MBC 維持時間 (Time above MIC, Time above MBC) との相関をみた。経口剤ではどの要因とも負の相関がみられ、特に C_{max}/MIC が著明で、相関係数 -0.829 を示し、 β -ラクタム剤のみでの相関係数は -0.917 となる。次いで above MIC, C_{max}/MBC , above MBC の順である。注射剤で最も相関がみられたのが, C_{max}/MIC で相関係数 -0.776 で、次いで C_{max}/MBC (相関係数 -0.708) である。経口剤, 注射剤とも C_{max} のみでは相関がみられないが、MIC を加味させると相関がみられる。

3) ED_{50} と各 above MIC との相関

Above 2 MIC, above 5 MIC, above 10 MIC をもとめ、 ED_{50} との相関をみた。経口剤は above MIC の MIC 濃度がふえるにしたがい、その時間は短くなるが、相関係数は上昇し above 10 MIC では -0.798 となった。注射剤でも同様の傾向を示し、above 10 MIC で相関係数は -0.702 となり、above 10 MIC の方が above MIC より ED_{50} との相関性は高い。

4) マウス血清蛋白結合率と ED_{50} , 各種要因との相関

各薬剤 (β -ラクタム剤) のマウス血清 (ICR 系) に対する蛋白結合率を新薬シンポジウムおよび峯らの資料より引用した。結合率の高いのが ceftriaxone の 87.5% で、次いで cefixime の 72.5% である。経口剤では結合率の高い薬剤は C_{max} が低く、 $T_{1/2}$, above MIC は長く、 ED_{50} も小さい。注射剤では $T_{1/2}$, above MIC と相関し、結合率が高いほど共に長い。しかしその相関係数は経口剤のそれより低く、 ED_{50} との相関も低い。

以上、経口剤, 注射剤の治療効果と薬剤の各種要因との相関を検討したが、新しい経口剤 (セフェム剤, ピリドンカルボン酸剤) は強い抗菌力を有し、注射剤と同等あるいはそれ以上の治療効果をもち、その効果は MIC, C_{max}/MIC , above MIC と相関していた。これら経口剤は C_{max} は低いものの、 $T_{1/2}$ が長いので、小さい MIC を有しておれば above MIC は長くなり、注射剤に匹敵する効果が得られると考えられる。しかし、これらの結果は全身感染における、しかも正常マウスでの成績で、当然宿主状態により血中レベルは変動し、また局所感染では感染部位内の濃度が問題となる。今回の結果から、効果と above MIC との相関がみられたことから、各薬

剤の投与量から above MIC を類推でき、投与間隔の決定に役立つと考えられる。

2) - c) 特別発言

経口抗菌薬基礎評価の問題点

五島 瑤 智子

東邦大

近年経口抗菌薬の開発はセフェム系, ピリドンカルボン酸系が主流となり、セフェム剤は第三世代の特徴を具えた注射薬から、経口薬の方向に進み、キノロン剤を含むピリドンカルボン酸剤は、本来経口薬として出発しているが、構造中に F 原子を含む誘導体は、抗菌力の増強とスペクトルの拡大を達成し、現在も新規開発の研究が進んでいる。

このような経口薬の開発ラッシュを迎え、基礎評価においても、新しい問題点が浮上している。

今回は投与方法による薬剤の効果について基礎的評価の立場からの問題を提示する。

1. 投与ルートと動物種差

動物種によって薬剤の体内動態のパターンが異なるのは周知のことである。抗菌薬評価の初期には、吸収、排泄、代謝などの動向は、手頃な動物として家兎、犬、ラットなどを用い、感染実験はマウスで行なっていた。しかし異なる動物の間では *in vivo* 効果が反映されないことがわかってからは、感染実験の治療効果の解析は、動物の種、系を同じくして行なうのが常識となった。

近年の経口薬の評価で問題となったのは、動物種によって注射時の血中濃度と、経口投与での血中濃度が著しく異なり、対照薬との比較において *in vitro* 抗菌力がまったく反映されない現象が生じたからである。

たとえば、A, B, 2 剤の抗菌力を比較する場合 *in vitro* 抗菌力は A の方が強いが、経口投与した場合のマウスの全身感染の治療効果は B の方が高いというようなことは、これまでもしばしばみられた。この原因の多くは B 剤のマウス腸管吸収が A 剤より良好なため、高い血中濃度が得られることで説明できた。問題は A, B の優劣が、マウスとヒトで異なる場合である。ヒトでは A 剤の経口吸収が優れているとすれば、マウスによる *in vivo* 感染実験は意味のないものであろうか。確かに実験動物の中でヒトにもっとも近い体内動態を示す動物を選んで、*in vivo* 実験を行なうのが最適であるには違いない。

しかしイヌやサルのような動物では、いくらヒトの同じような腸管吸収性を示したとしても、設備や経済性の点から感染実験に使うことは困難である。かといって、

Table 1. Relationship between *in vitro* antibacterial activities and therapeutic effect in mice infections

Infecting strain	Antibacterial agent	Route of administration	ED ₅₀ (mg/kg)	MIC (μg/ml)
<i>E. coli</i> 29	FK 482	per oral	4.15	0.1
	CCL		2.37	0.78
	FK 482	subcutaneous	0.10	0.1
	CCL		0.79	0.78

Therapy : Once P.O. or S.C. administration on 1 h after infection

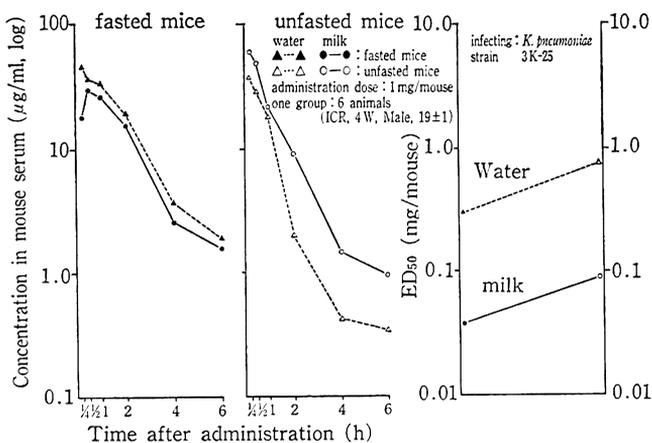


Fig. 1. The effect of solvents on serum concentration and therapeutic effect of cefpodoxime proxetil in fasted and unfasted mice

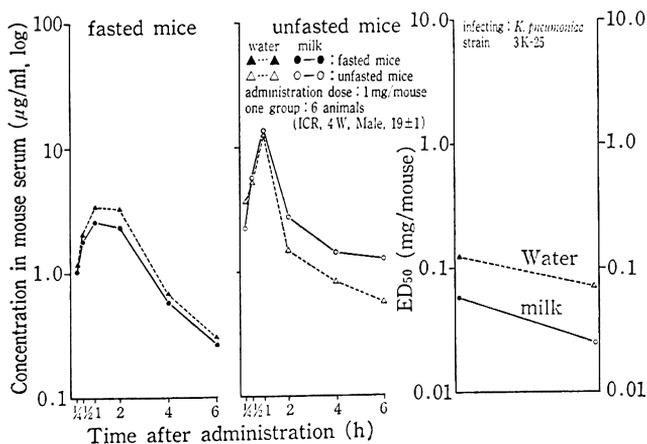


Fig. 2. The effect of solvents on serum concentration and therapeutic effect of cefixime in fasted and unfasted mice

in vivo 実験は無意味であるとして、ヒトの吸収、排泄のデータと、*in vitro* での抗菌力 (MIC) とで臨床効果を予測するだけでよしとするわけにはいかないであろう。

Table 1 は、マウス腸管吸収の悪い FK 482 の治療効果が経口投与では cefaclor に劣るのに、皮下投与では MIC による抗菌力を反映し、cefaclor より小さい ED₅₀ 値となる成績を示している。

これは *in vivo* の ED₅₀ 値が血中濃度に依存していることを間接的に証明しており、皮下投与でのマウス血中濃度成績と照らしてみれば、なお明らかになる筈である。無論ヒトの血中濃度に近い動物を使う感染実験ができれば、さらにこのことは裏づけられよう。

2. 投与時の溶液と食餌による血中濃度と治療効果の変動

この問題は早くから注目されながら、実験感染による

薬剤の評価の立場から、系統的に検討されることは少なかった。

図は、cefpodoxime proxetile (Fig.1) と cefixime (Fig.2) の絶食と摂食マウス経口投与における、ミルクと水を溶媒とした場合の血中濃度の違いと、治療効果の成績である。紙数の都合で説明は省略するが、薬剤により、投与溶媒の違い、食餌の影響が大きく異なっているのは明らかである。

感染実験はいずれも *K.pneumoniae* を同一条件で接種し、敗血症マウスモデルで行なった。

推移の中で C_{max}, T_{1/2}, AUC などの因子と MIC などの因子を加えて、ED₅₀ 値との関係はさらに明らかにされると思われるが、評価の際の投与法が、経口剤においては特に重要な変動要因であることをあらためて提唱したい。