

第 37 回日本化学療法学会総会

会期：平成元年 5 月 18, 19 日

会場：京王プラザホテル

会長：紺野昌俊（帝京大学医学部臨床病理 教授）

特 別 講 演

癌遺伝子機能阻害物質の研究

梅 澤 一 夫

微生物化学研究所

放線菌など微生物は二次代謝産物として、抗生物質、抗癌物質、酵素阻害物質、そのほか多くの生理活性物質を生産する。一方、近年癌研究の分野で多くの癌遺伝子が発見され、発癌要因のひとつとして癌遺伝子の重要性が示唆されている。微生物化学研究所では新しい微生物二次代謝産物の一群として癌遺伝子機能阻害物質のスクリーニングを行ない、いくつかの化合物を得た。本講演ではそれらの癌遺伝子機能阻害物質の単離、構造、生物活性を紹介した。

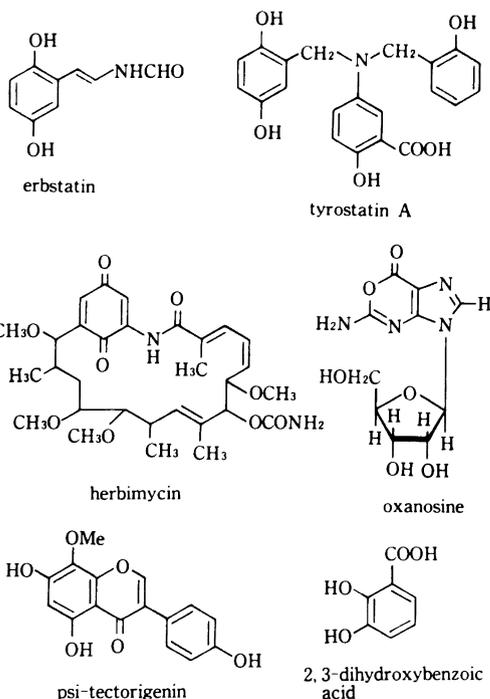
細胞の増殖調節に関与する正常な遺伝子(proto-oncogene)が突然変異や遺伝子増幅などで活性化されると癌遺伝子が誕生する。癌遺伝子が発現してつくられた蛋白質産物は細胞質内、または核内に局在し、それぞれの機能を発揮して正常細胞を癌細胞に形質転換させる。癌遺伝子産物の機能には細胞生長因子のレセプター(erb B, fms など)、チロシンキナーゼ活性(src 癌遺伝子群)、細胞生長因子(sis など)、G蛋白としてイノシトールリン脂質代謝回転を促進すること(ras)などがある。これらの機能を阻害する微生物二次代謝産物を図に示した。

Erbstatin は erb B (EGF レセプター) および src 産物のチロシンキナーゼ活性を阻害する。阻害はペプチド基質に拮抗的である。また、erbstatin は EGF の internalization を阻害し、internalization にチロシンキナーゼが関与することが示唆された。Erbstatin は血清中で振とうすると速やかに分解されるため、より安定な erbstatin 誘導体 methyl 2, 5-dihydroxycinnamate (MC) を合成した。MC は erbstatin の生物活性を失わず、やはりペプチド基質と拮抗的にチロシンキナーゼを阻害した。MC は src で形質転換した細胞の形態変化を誘導し、チロシンキナーゼが形態に関与することが示唆された。

さらに、erbstatin より約 50 倍チロシンキナーゼ阻害活性の強い tyrostatin A が放線菌から単離された。Tyrostatin A はまったく新しい構造の新規物質であり、特異的にチロシンキナーゼを ATP と拮抗して阻害した。現在、*in situ, in vivo* での作用、誘導体の活性の解析を行なっている。

Herbimycin, oxanosine はそれぞれ src および ras で形質転換した細胞の表現型を正常化する抗生物質である。Herbimycin は src 産物の不活性化を促進し、oxanosine は ras 産物の機能発現に必要な細胞内グアニンヌクレオチドのレベルを低下させることが知られている。

ras, src を含む多くの癌遺伝子は細胞のイノシトールリン脂質代謝回転を活性化するが、その阻害物質として psi-tectorigenin および 2, 3-dihydroxybenzoic acid



Inhibitors of oncogene functions

を単離した。psi-tectorigenin は静止期にある細胞の PDGF による S 期誘導を阻害した。

癌遺伝子機能阻害物質は癌遺伝子作用機構の研究に有用である。一方、新しい機構で働く抗癌物質に発展させるため、より効果的な阻害物質の探索を行なっている。

教 育 講 演

生体防御機能

— 病巣と全身のかかわり —

野 本 亀 久 雄

九州大学生体防御医学研究所免疫学部門

外界から侵入する異物や自己成分由来の異物的あるいは不用成分を、非自己抗原の有無にかかわらず、処理するしくみを生体防御機構として統合的に把握することを提唱している。系統発生的進化の各段階で獲得した多くの防御の因子や機序を含む生体側と、様々な起源の処理対象との掛け合わせが生体防御の表現様式の多様性の背景となる。無数に近い多様な表現様式をそのまま雑然と促えたのでは、科学の有用性を引き出すことはできない。一方、特定の既知の条件内のみとどまれば、結果の理解は容易でも臨床医学の実際的要請からははなれることになる。したがって、多様な表現様式を避けることなくうけとめ、単純な形へと統合するための理論体系あるいは断面の切り出し方が必要となる。

演者らの研究グループにおいては、

- 1) 異物侵入に対応する生体防御の連続的バリアーの再構築と新しい要素の掘り起こしによるバリアーの完全,
- 2) 各防御因子の比重論的位置づけ, すなわち対象の変化など局面毎に変化する各防御因子の役割の定量的把握,
- 3) 各防御因子の必要とされる微少環境における選択的機能発現の機序, すなわち場選択性,
- 4) 末梢における防御因子の増強をめぐる中枢への情報伝達と増産, 動員の機序,
- 5) 外因的および内因的の微少環境による生体防御の方向づけ,

の5つの体系で新しい断面の切り出しと、新しい情報の再構築を進めている。

細菌や真菌による局所的感染症や癌においては、主病巣および他臓器への伝播が生体防御の標的となる。主病巣および2次的病巣への防御は、生体防御の局所

への集中化を意味し、伝播の過程への防御は各組織に定着している防御因子や血中の防御因子の働きに依存する。このような防御様式を理解するには、上述の5つの体系を組み込むことが必要である。まず対象となる異物や異物的成分の種類によって、主な役割をはたす防御因子、副次的役割をはたす防御因子の組み合わせや相互の比重が決められる(比重論的位置づけ)。次に連続的バリアーのどのステップが防御の中心となるかは、対象毎の比重論的位置づけで決められるが、侵入する量によっても有効なステップは変化する。少量侵入した場合には、連続的バリアーの早いステップを占める防御因子が大きい比重で働き、容易に生体防御の流れが完了する場合でも、大量に侵入し、初期防御の因子の機能を量的にのりこえと、連続的バリアーは後期防御へまで進み、免疫が成立する(連続的バリアー)。また、病巣が主であれ副次的であれ、特定の場限定される場合、直接防御に関与する因子のみならず防御因子の生産や機能分化に関与する因子も、特定の場でのみ選択的に機能を発揮し、無関係な場へと無用の影響をおよぼさないしくみが働くことになる(場選択性)。

対象となる異物が特定され、有効に働く防御因子の比重が決定され、更に病巣へと攻撃が選択的に向けられるしくみが構築されると、比較的処理されやすい対象については生体防御の流れは完了する。しかし、対象側が質的あるいは量的にタフであり、すでに末梢に供給されている防御因子の機能増幅のみでは充分に対応できない場合には、要請は生産中枢、成熟中枢へと伝達され、新しく防御因子が動員されることになる(増産、動員についての情報伝達)。末梢での要請に対応して動員される防御因子は、多くの場合機能的に未熟であり、末梢において定着する臓器の環境要因、病巣で出会う異物の影響によって、成熟し、また特定の方向へと分化する(生体防御の方向づけ)。

5つの体系によって構築される動きをまず局面毎に正確に把握し、さらに治療へとプラスへ向くように人為的にコントロールすることが生体防御の医学分野での促え方であろう。

実例をあげながら、これらの体系による生体防御機構の構築を紹介した。

会長講演

メチシリン耐性ブドウ球菌出現の基盤と感染症

紺野昌俊

帝京大学医学部臨床病理

メチシリン耐性ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) とは、 β -ラクタム薬の主たる作用標的である細胞壁合成に関与する酵素蛋白 (ペニシリン結合蛋白: PBP) を変異させた菌である。本菌は β -ラクタム薬に触れることにより MRSA-PBP (PBP-2') を誘導産生するようになり、それが細胞壁を繕い、菌は分裂増殖可能となる。このような現象が、免疫不全状態にある患者やカテーテル等の異物を体内に留置している患者において、 β -ラクタム薬の使用と関連して MRSA が検出される一因となっている。このことは、血液培養によってブドウ球菌が検出された症例について、多変量解析で調べると、より明瞭に示される。

MRSA は、本邦においてはコアグラセIV型からII型の菌へと急速に変わりつつある。コアグラセIV型における MRSA-PBP は、一部の β -ラクタム薬によっては誘導され難い。コアグラセII型におけるそれは、いずれの β -ラクタム薬によっても容易に誘導される。このことが、臨床においてこの型の MRSA がより多く検出される要因となっている。また、コアグラセII型の MRSA では、toxic shock syndrome の原因と考えられる TSST-1 を産生する株が多いことも留意すべきである。

MRSA の院内伝播力は強い。しかし、どの患者においても定着するわけではない。未熟児および、経管栄養や IVH による高カロリー輸液を受けている患者において定着し易い点に、まず第一の問題を有する。MRSA 感染症は、MRSA が伝播した患者すべてにおいて発症しているわけではない。寝た切り老人や免疫不全状態にある患者において発症する。ここに第二の問題を有する。しかしながら、免疫不全状態でない患者においても発症する場合がある。ことに胸部や消化管の大手術を行なった患者において発症する。ここに第三の問題を有する。この際には特有な病像がある。前者は肺化膿症や膿胸あるいは感染性心内膜炎といった、比較的酸素供給量が多く、可動性のある臓器における感染症である。後者は激烈かつ頻回な白色便性下痢を主徴とする疾患である。もちろん、ショック症状を伴うこともある。この辺りに MRSA 特有の病像を見ることができる。

世界各国から収集された MRSA は、すべて MRSA-PBP を産生する。Southern blot hybridization により調べると、いずれの MRSA も染色体上に MRSA-PBP 遺伝子を有している。しかし、メチシリン耐性を失った株においては、この遺伝子は見出されない。このことは MRSA を解析する上で極めて重要な示唆を与える。また、前述したコアグラセIV型とII型の MRSA では、MRSA-PBP を支配する遺伝子を含む DNA 断片に多少の相違が見られ、これを世界各国からの MRSA にあてはめると、かなり明瞭な地域差となって現われる。これもまた、MRSA-PBP の起源を探る上で極めて重要なことである。

過去において、耐性ブドウ球菌感染症が問題となったのは、1960年をピークとする約10年間であった。当時、「耐性ブドウ球菌研究会」なる会が本学会に結成され疫学調査にあたった。集められた耐性ブドウ球菌は、皮膚軟部組織感染症由来の株が多く、激症型のものとして小児の膿胸や肺化膿症由来の菌があった。内科では、それほど多くの耐性ブドウ球菌感染症は見られなかったのである。当時、内科医の方々の中には、菌検出、即、感染症という考え方に疑問を投げ掛けていた方がおられた。賢明な見解として、私は今でも敬服している。この理念は今こそ重要であると考えている。しかしながら、それでもなおかつ、MRSA 感染症が成人において多いという所に今日の問題を有しているのである。

シンポジウム(I): 日米欧における抗菌薬の薬効評価

司会にあたって

熊澤 淨一
九州大学泌尿器科高橋 義直
武田薬品工業

抗菌薬の開発は目覚ましいものがあり、次々の新製剤が登場してきている。

我が国における平均寿命がわずか数十年の間に世界最高のレベルに達したのは、この抗菌薬の開発、普遍化も大いに関与している。

しかし結果として、高齢者社会を招来し、社会福祉、老年医療の問題が大きく社会全体におおいかぶさってきているのも事実である。

このような事態を目前にして、抗菌薬の開発は今後どうあるべきかは重要な課題となっている。

抗菌薬が市販される迄には数多くのステップを必要とするが、もっとも大切なことは臨床試験であろう。

臨床試験のすすめ方、すなわち「抗菌薬の臨床評価方法」については以前より各科領域で検討されてきた。かなり整理された評価法が用いられるようになってきているが、国際化のテンポが年々早くなっている現状を鑑みると臨床評価法をさらに検討すべき時点にたちいたっているのではなかろうか？

本シンポジウムを企画された紺野会長の視点もここにあると考え、シンポジストの方々にも同じ基盤にたって頂いた。

伊藤先生の抗菌剤の開発導入・導出状況の発表内容は、こと抗菌薬に関しては日本企業の開発努力を全世界が待っている時代に入っていることをあらためて認識させるものであった。

日米欧ともに他国の臨床試験をそのまま認めるケースはきわめて少なく、導入国でかなり広範囲の再試験を行なっているのが現状である。

一杉先生には米国の臨床評価方法を詳細に検討した上、我が国の方法との比較を行なっていたが、かなりの差異が明らかになった。米国では臨床試験対象例の基本的条件として、その分離菌が同定され、かつ治療薬（比較試験は両剤）に明らかに感受性をもつことが要求されており、臨床評価は治療対象になり得る疾患ならびに症例に限定した評価となっている。すなわち、いわゆる除外例は我が国のそれに比較してきわめて多いのが特徴である。治療終了後の長期観察は狭義の薬効評価でなく、治療効果をみるのが目的であり、特に我が国の尿路感染症に用いられている「UTI薬効評価基準」との大きな相違点となっている。

用量設定試験や比較試験の症例選択やデザインは我が国のように第三者のコントローラーや小委員会を設けることなく、各企業が責任をもって行なっていることも相違点として注目される。

小西先生には英国を中心に欧州における現状を検討していただいたが、欧米は米国と我が国の中間に位置するような状況のようである。ただし1992年のEC統合、さらに米国への導出を考慮し、臨床評価法の検討が企業レベルで始まっており、急変する可能性が大きいと思われる。

副島先生には日本化学療法学会に1987年より設けられた「抗菌薬臨床評価検討委員会」委員長立場から呼吸器感染症についての検討結果を報告していただいた。各施設での症例数のアンバランスの是正の必要性と肺炎・慢性気道感染症のプライマリー・エンドポイントの設定法などにつき、多数症例のコンピュータ

一解析成績の詳細な報告である。尿路感染症の同様な解析が行なわれているので、その成績がまとまった段階で抗菌薬臨床評価の基本的な問題点をさらに整理し、国際的にも容易に理解され得る、時代に即した新しい臨床評価法が提言されるものと思われる。

その折には本学会としても今回と同様シンポジウムあるいはワークショップなどを再び企画していただき、今回積み残した諸問題をぜひ解明していただきたいものである。

(1) 日米欧における抗菌薬の使用・開発状況

伊藤 昌 男

塩野義製薬株式会社

日米欧における抗菌薬の薬効評価法の異同を理解する一助に日米欧における医療費・医薬品市場・抗菌薬市場・抗菌薬開発状況などの基礎情報を提示して若干の私見を述べる。

(1) 日本(1987) 米国(1987) 西欧(1986)における人口・Gross Domestic Product (GDP)・国民医療費——人口は日本、米国、西欧それぞれ122百万人、244百万人、353百万人であり、人口比は100, 200, 289となる。英・西独・仏の人口(比)は57百万人(47), 61百万人(50), 55百万人(45)である。GDPは日本321兆円、米国600兆円(US\$ = ¥135で換算) 西欧(以下欧とも略す) 641兆円(ECU = ¥165で換算)、国民医療費はそれぞれ18, 68, 52兆円である。国民医療費/GDPはそれぞれ5.6%, 11.3%, 8.1%であり日本が圧倒的に低い。昨今、日本の医療費の上昇について多くの警鐘が鳴らされているが、現時点でみれば米欧に比して少ない医療費がありながら世界一の平均寿命に延ばすという成果を上げており、かつ極めて公平な医療費保障制度を運営していることからみて日本の医療保障は少なくとも米欧よりは優れていると言えよう。米欧諸国のほとんどが公的保険制度は包括払い等で厳しい医療費抑制策を採用してきているが、日本においては抑制策は比較的緩やかでありながら大きな成果を上げてきていることは特筆すべきことである。もちろん日本は今後例のないスピードで人口高齢化が進むことが予想され医療費も確実に増加していくことが見込まれており将来は医療費抑制も大きな問題となってくるであろう。

(2) 主要国の医薬品市場規模(1984)——日本147億\$, 米国224億\$, 西欧61億\$, 仏56億\$, 伊44億\$, 英32億\$と推定される。

西欧のいずれか1国においては日本の1/2~1/3以

下の市場規模となり、そのため欧系会社は外国市場特に日・米もターゲットとした新薬を開発せざるを得ない宿命にある。日米欧の製薬企業の海外市場依存度(1986)をみると日系企業12社平均で5%にすぎないが、米系企業12社平均では37%、西欧企業8社平均に至っては79%と非常に高値となっている。1992年に予定されているEC統合は医薬品においても日米を凌ぐ大きな内需市場を形成するという大きな意義がある。

(3) 医家向医薬品市場・主要薬効群別シェア(1987)——医家向医薬品市場は日本約3.1兆円、米約3.5兆円、西欧約4.5兆円と推定される。抗菌薬シェアは日本17.9%、米11.5%、西欧8.6%と日本における比率は高く、循環器薬ではそれぞれ14.1%、17.2%、22.4%と米欧では第1位のシェアと推定される。

日米欧における注射用抗菌薬市場(1986)はそれぞれ1,900, 1,400, 900百万\$程度と推定され、このうち β -lactam薬の比率は74%、57%、48%となり日本における β -lactam薬の市場は米欧合計よりも大きくなる。経口用抗菌薬市場(1986)は日本1,500, 米1,200, 西欧1,300百万\$程度と推定され、うちcephem系の比率は49%、44%、13% penicillin系の比率は16%、21%、40% quinolone系の比率は23%、<1%、5%と推定され繁用されている抗菌薬種類が米欧とかなり異なっている。繁用抗菌薬種類は日本が米欧に近づくか、米欧が日本に収斂してくるか興味があるが、少なくともquinolone系について米欧が日本に近づいてくるであろう。

(4) 日本における抗菌薬の発売品目数・日本創製品目数の経年トレンド——1947～1965年までの19年間で発売品目数38(うち日本創製8品目21%)であり、以後1975年までの10年間で同じく28品目(10品目36%)、次の10年間で42品目(18品目43%)、次の3年間(1986～1988)で27品目(18品目67%)であった(八木沢による)。現在治療中・申請中は25品目(18品目72%)と推定され日本創製品比率は経年的に上昇してきており日本の創薬能力が高まってきていることがわかる。1947年～1988年の発売品目数と現在治療中・申請中品目数合計は160品目(うち72品目45%が日本創製品)であるが、このうちセフェム系は57品目(うち32品目56%が日本創製品)で第1位であり第2位はペニシリン系25品目(うち5品目20%が日本創製品)であった。いずれの系統群でも経年的に日本創製品比率が高まってきている。

(5) 世界主要製薬企業100社における開発品の調査——(4)において日本国内での日本創製品比率が高まっ

てきていることを示したが、米欧に通用する→抗菌薬を創薬しているか否かを知るために世界の主要製薬企業100社(日系38社、米系30社、欧系32社)を選び、それらの会社における全身用抗菌薬および比較対照として循環器薬の開発品目数および由来国を調査した。開発品とは前臨床、phase I段階品を含めず、phase II, IIIおよび申請中の段階のものとした。日米欧系会社とは本社所在地により区分し、開発段階は日系会社と米系会社においてはそれぞれ日本、米国の自国における段階で判定し欧系会社では自国ではなく英・西独・仏などの西欧主要国における段階で判定した。

日米欧会社における循環器系薬開発品目数および創製国別品目数(比率)をみると日系会社において52品目のうち日創製25品目(48%)、米創製9(17%)、欧創製18(35%)であり米系会社においては54品目のうち日米欧創製は5(9%)、42(78%)、7(13%)であり、欧系会社においては64品目のうちそれぞれ4(6%)、4(6%)、56(88%)であった。

抗菌薬開発において日系会社で開発中22品目うち日米欧創製はそれぞれ20(91%)、1(5%)、1(5%)であり米系会社30品目において、日15(50%)、米9(30%)、欧6(26%)であり欧系会社28品目において日16(57%)、米1(4%)、欧11(39%)であった。

つまり循環器系薬において米欧系会社では主として自社創製品を中心に開発しており、日系会社では約半分が自社品で残りは米欧からの導入品を開発しており、一方抗菌薬においては日系会社はほとんど自社創製品を開発しているのは当然として米・欧会社では過半数を日本から導入して開発している現状であった。

以上より、日系会社における抗菌薬の開発力は世界トップ水準にあり、米欧への有力な供給源に成長してきていると思われる。日系会社の抗菌薬開発力が向上してきた背景には多くの要因があるであろうが、世界一の抗菌薬の内需があること、および健康保険制度・保険薬価制度・新薬承認制度などの医療的・行政的条件などが製薬会社の抗菌薬開発意欲を刺激したのであろう。

また日本化学療法学会に新抗菌薬を評価する機能があったことに背うところが大きいであろう。上述したごとく日本から抗菌薬が米欧に数多く導出されている事実からみれば、日本における臨床を含めての抗菌薬の評価法は総体的には米欧から評価されていると言えよう。

もちろん「薬効評価法」は日米欧で多少の差異があり米欧系会社との間で臨床成績を討議する時などにある程度の障害となることはある。

最終的には全世界が統一した薬効評価法になることが望ましいのであるがまずは「薬効評価法」の差異を日米欧相互に認識し合うことおよびその背後にある臨床治験などに対するフィロソフィーの差異を理解し合うことが重要であろう。

(2) 米国と本邦に於ける臨床評価法の相違点

一 杉 安 廣

三共株式会社

近年、本邦では数多くの抗菌剤が開発され、米国を初め海外へ盛んに導出されている。ここで直面する問題の一つとして、本邦で実施された臨床試験成績と米

表1 実施要項(要約)の比較

国		日 本	米 国
治験責任者 コントローラー		治験総括医師 ○	製薬会社の医師 —
患者の同意		○	◎
解析方法		○	◎
投与期間		呼吸器感染症 : 14日間 複雑性尿路感染症 : 5日間	5~14日間
実施施設数		多い 医師1人当りの症例数少ない	少ない 医師1人当りの症例数多い
対象疾患	呼吸器感染症	<ul style="list-style-type: none"> 肺炎, 肺化膿症 慢性気道感染症 	<ul style="list-style-type: none"> 急性下部呼吸器感染症 急性の病院外, 自宅発症の肺炎
	尿路感染症	<ul style="list-style-type: none"> 複雑性尿路感染症 	<ul style="list-style-type: none"> 急性の単純性, 複雑性尿路感染症 (無症候性, カテーテル留置例は除外)
起炎菌・感受性		<ul style="list-style-type: none"> 呼吸器感染症では必須ではない 特定の適応外菌種以外は感受性に関係なく全て採用 	<ul style="list-style-type: none"> 原因菌が明確であること 感受性であること 感受性について DISC, MIC で明確に定義
評価方法	臨床並びに細菌学的効果	<ul style="list-style-type: none"> 主治医判定, 小委員会判定 具体的な判定基準についての記載無し 	<ul style="list-style-type: none"> 主治医判定 具体的且つ明確に記載
	効果判定時期	呼吸器感染症 : 14日目 (投与終了日) 複雑性尿路感染症 : 5日目	呼吸器感染症 : 15~18日目 (投与終了日) 尿路感染症 : 投与終了後1週目
	安全性	○	○
	有用性	○	—

注：◎；あり（詳細に記載）

○；あり

—；なし

国で実施された臨床試験成績とが、少なからず異なること、また本邦の成績が、米国で十分な評価を得られない場面に遭遇することがある。人種の違い等があるにしても、同一の薬剤を使用した場合に、同じ感染症なのに、何故に臨床成績に違いが生じるのか、また何故に充分なる評価を得られないか、その糸がかりを見いだす目的で、代表疾患として呼吸器感染症と尿路感染症を採り上げた。最近本邦で開発されて、日米両国で臨床評価されたセフェム系5剤の実施要項並びに臨床成績を材料として検討し、別途参考までに、公表された比較試験に関する文献の調査も行なった。

日米両国とも、抗菌薬の臨床試験は、それぞれの国の指針にのっとり実施されている。すなわち、本邦では医薬品製造指針（日本公定書協会編）の“抗生物質の取扱い”に、米国では1977年にFDAより発表されたガイドライン“Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-infective Drugs”に従っている。

この両国の指針の中で、臨床評価をするうえでの著しい相違点は、米国では、感受性菌による感染症を対象とし、治療終了後もfollow-upすることを要求していることである。

次に、両国の実施要項の要約を対比して表1に示した。治療の背景因子として、治療総括医師、コントロ

ーラ、患者の同意、解析方法等、他の薬効群の治療にも共通する相違が認められたが、臨床評価上呼吸器感染症と尿路感染症に共通な日米の相違点として、次の3点が重要と思われる。

①米国では、必ず菌が分離され、しかも当該薬剤（対照薬を含む）に感受性な菌による感染症のみを評価対象としていること。

すなわち、本邦では尿路感染症を除き、必ずしも菌が分離されていなくとも症状より感染症と診断されれば評価対象として採用される。さらに尿路感染症を含めるどの感染症を対象とした場合も、菌の薬剤感受性・耐性かは不問である。

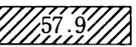
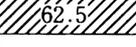
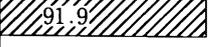
②米国では、治療薬投与終了後のfollow-upを要求していること。

すなわち、本邦では投与終了直後、または翌日の時点で薬剤の評価をしているが、米国の、特に尿路感染症の臨床試験では、必ず投与終了後1週（5～9日）の菌の消長により細菌学的効果の判定をするし、他の疾患でもfollow-upデータが評価に反映されている。

③1施設当りの症例数は、米国の方が有意に多いこと。

1施設当りの症例数が少ないことは、治療の質とも関連するので、今後本邦においても充分留意

表2 投与量の検討（尿路感染症）

国	第二相試験（用量比較試験）				第三相試験	
	対象疾患 [試験方法]	1日投与量	例数	細菌学的効果 菌消失率(%) 50 100	対象疾患 [試験方法]	1日投与量
日本	複雑性尿路感染症 [Randomized]	100 mg×2	76		複雑性尿路感染症 [DB]	200 mg×2
		200 mg×2	72			
米国	単純性尿路感染症 複雑性尿路感染症 [Randomized]	100 mg×2	40		単純性尿路感染症 [DB]	100 mg×2
		200 mg×2	43			
		300 mg×2	37		複雑性尿路感染症 [OPEN]	200 mg×2

の要がある。

さらに、呼吸器感染症と尿路感染症に分けて、それぞれ両国間の相違を見てみると、呼吸器感染症では上記の共通した相違点以外には、日米間に大きな違いは見られなかった。一方、尿路感染症の場合、本邦のUTI薬効評価基準は薬効判定そのものを目的としている基準であるのに対し、米国の治験は治癒を目標とした治験試験であり、その中で薬効判定を行なっている点が基本的に異なるものと思われる。

臨床成績に関して、臨床効果、細菌学的効果を日米両国間で比較してみると、いずれも本邦より米国の方が高い有効率（消失率）を示す成績が多かった。これは、以上に述べたごとく米国の対象患者が感受性菌に因る感染症と限定されていることで、本邦の治験で対象とする患者より、米国の対象患者は薬剤に反応しやすい、治り易い病態が多く含まれることが一因と思われる。

また、比較試験で問題とされる脱落・除外率の割合をみてみると、調査した3セフェム剤の呼吸器感染症の治験で本邦において22%、米国において45%、尿路感染症の場合、本邦において20%、米国において54%と、意外にも米国に多かったことである。この事実は、米国の脱落・除外の主たる理由に、上記のごとく原因菌をめぐる基本的な考え方の相違が反映されていたためである。

以上の臨床成績の差は、両国の臨床評価法の相違を結果として表現しているものと思われる。

(3) 英国と本邦における臨床評価法の相違点

小西孝勇

ビーチャム薬品

英国での抗菌薬の薬効評価の方法については、薬事規制面においても、臨床評価法の面においても、アメリカと日本の中間、あるいはむしろ日本に近いように思われる。ここでは日本およびアメリカとの違いを中心として報告したい。

—ガイドライン—

ガイドラインについては、日本では、すでに1977年より抗菌薬の薬効評価のための詳しいガイドラインが決められており、それにもとづいて評価されており、時代に合わせた改訂が行なわれているが、英国では今のところ、抗菌薬の薬効評価のガイドラインはない。一般的には、英国製薬協のGCPのガイドラインおよびWHOの抗菌薬の薬効評価のガイドラインに従うことになる。このGCPのガイドラインは、日本

およびアメリカのものに非常に似ており、ほぼ同じと思われる。WHOの薬効評価のためのガイドラインは、基本的な考え方が述べられているのみでこまかい規定は記載されていない。

J. of Antimicrobial Chemotherapyの今年の2月号に、イギリスの化学療法学会のワーキング・パーティーのレポートとして、The clinical evaluation of antibacterial drugsという表題で掲載されているものがあるので、演者が注目した2、3の点について、英国での臨床評価の考え方をお知らせいただくために、ご紹介したい。

- 1) 開発の目的は新薬剤のRisk-benefit Ratioを評価することにあること。
- 2) 除外例をできるだけ少なくすること。
- 3) できるだけ早い時点より、代謝、代謝物の検討を行なうこと。
- 4) 小児の体内動態を測定に関する問題点。
- 5) 体内動態の性差、女性での体内動態検討の必要性。
- 6) 老人での、体内動態の検討。
- 7) Sputum中の抗菌剤の濃度測定の意義の問題。
- 8) 経口吸収に対する併用剤一例えば制酸剤—の影響の検討。
- 9) プラシーボの使用は非倫理的である。
- 10) Phase 111の評価はMulti-centreで実施すべきである。
- 11) 二重盲検試験の際、経口剤ではダブルブリンダー法が普通、注射剤では対象薬と同じ外観にせねばならないので、二重盲検試験を実施することは、むづかしい。対象薬は市販品と同じ物を用いるべきで、治験薬と外観を同じにするために製剤を作ることは、受け入れられない。
- 12) 細菌学的効果を主たるエンドポイントとして効果判定に使用すべきである。
- 13) 臨床効果はむしろ、ResponseとNo-Responseの二つの基準にしたほうがよい。

—治験を始める前の届—CTX (Clinical Trial Exemption Scheme)—

治験薬をヒトに投与する以前に、日本では治験届、米国ではINDの申請が必要であるが、英国ではボランティアに投与する際には、申請は必要でなく患者に投与を開始する前にCTXの申請が必要である。

—DOSE FINDING STUDY—

Phase I試験が終わり、安全性が証明され、

表1 Dose Finding Study
- 初期投与量の決定要因 -

- * 抗菌力 (MIC)
- * 体内動態
- * 類似抗菌剤の投与量
- * 老人, 腎障害患者, 重症感染症患者

Pharmaco-kinetics のデータが得られたならば、Phase II 試験にうつるわけであるが、その最初の投与量は、その薬剤の抗菌力 (MIC) を上回る血中濃度から決められる。もし、その投与量で十分な効果が得られなかったときには、さらに、高い量が投与される。一般的に、抗生物質の場合、類似薬の投与量が参考にされることはいうまでもない (表1)。逆に、最初の量が高い値であっても、効果があり、副作用がない場合には、量を下げようとする努力は余りされないようである。また、患者を用いての特殊な条件のもとでの体内動態-老人、腎障害患者、重症感染症患者-の検討結果も容量を決める上で重要なファクターになっている。

- 細菌検査 -

英国では米国と違い起病菌の検出の難しい疾患、たとえば、中耳炎、下気道感染症、急性骨髄炎などでは、むしろ臨床症状を中心に評価すべきだと、見解が出されている。

起病菌に対する考え方は、日本と同じような感覚と受け取ってよいようである。

- 臨床試験プロトコール -

単純性尿路感染症のプロトコールの一例について説明する (図1)。これは、A、B 2 剤の比較試験の例で7日間投与し、14日、42日間 Follow-up するデザインになっている。この場合は外来患者が対象であるが、組入れの基準、除外規定はほとんど日本と同じである。

適当な患者が来院した際、患者に“Patient Information Leaflet”を見せ、患者に実験に参加する同意を求める。これには薬剤に関する詳しい説明はなされていない。患者から同意が得られた場合、臨床調査カードにそのむね医師が記入し、もし、できるならば、同意書に、患者のサインを得る。この点は、我が国の、現状と似ており、患者のサインを必須とする米国と違っている。組入れがきまると、診断、中間尿採取ののち、7日分の薬剤が処方され、患者にダイアリーカードを渡し、つぎの来院時に持参させる。

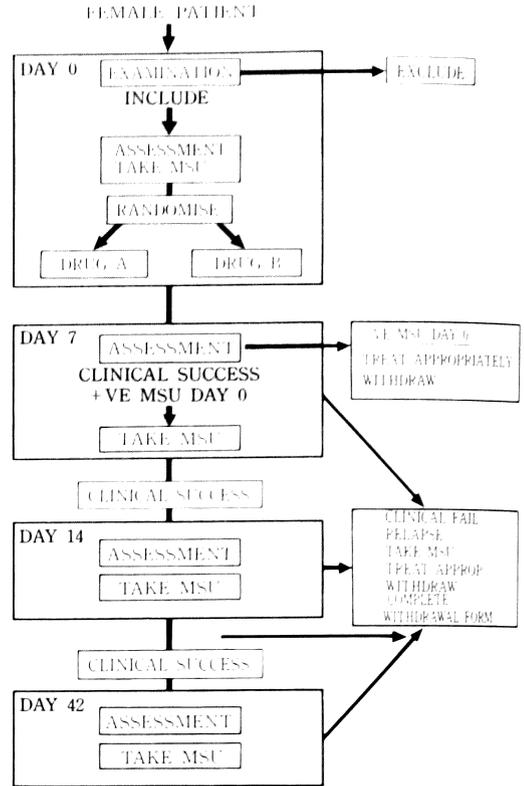


図1. STUDY DESIGN

7日目来院時には、DAY-0の尿検査の成績から細菌数が10⁵ cfu/ml以下の症例は脱落例として取り扱われる。その他の患者からは、DAY-7の中間尿を採取して細菌検査を行なう。臨床評価の結果Clinical Successの例以外は、WithdrawとしてWithdrawal Formに記入される。処方薬の箱を回収すると共に、臨床的に有効であった患者には、14日目の来院を求める。当然ながら、臨床的に改善を認められなかった無効例には、他の抗生剤による治療が行なわれる。

14日目の来院時には、臨床的に有効、再発の診断がなされ、中間尿が採取され、検査されると共に、再発例には治療が行なわれる。臨床的に有効例で、DAY-7の細菌検査でマイナスの患者には、さらに42日目の来院を要請することになっている。42日も14日目と同じく、臨床的に再発をチェックすると同時に中間尿を採取し、検査を行なうことになるが、42日目のチェックは、必須なものではない。

総合臨床評価は、7日、14日、42日目の結果を基として、有効、有効/再発、無効、判定不能の4段階に判定され、細菌学的効果としては、投与終了後7日目と42日目の結果を基として有効、再感染、再発

表2 日本、英国、米国の薬効評価法の相違点

	日 本	英 国	米 国
Phase I	• 治験届提出	• 無届けで実施可	• IND申請, FDA承認
Phase II Phase III	• 治験届提出	• CTXまたはCTC申請 CSMの承認	• IND申請, FDA承認
患者の同意	文書または口頭	文書または口頭	文 書
起因菌の検出			
UTI	$\geq 10^4$	$\geq 10^5$	$\geq 10^5$
RTI	必ずしも必要としない	必ずしも必要としない	必 須
比較試験	二重盲検試験	必ずしも必要としない	比較試験
臨床評価			
有効性	全投与例	全投与例	感受性菌による感染症例のみ
副作用	全投与例	全投与例	全投与例
副作用の報告	重篤なもの	重篤なもの	重篤なもの, 死亡例
申請資料	雑誌公表文献	専門家によるまとめ	CRFとそのまとめ
適応症の承認	菌と感染症それぞれ	菌と感染症それぞれ	感染症ごとに菌限定

無効, 判定不能の5段階に判定さる。

通常みられない, または重篤な副作用が認められた際には, 24時間以内に報告することが義務づけられている。

以上, 英国では, 最初の中間尿で 10^5 cfu/ml以上の細菌数が認められたものは, すべて組み入れられ, 米国のように, 感受性のあり, なし, は問題にしていないようである。

単純性尿路感染症についての, プロトコールの一例を紹介したが, 一般に, 尿路感染症としても大きな違いはない。Inclusion Criteriaは 10^5 cfu/ml以上, 投与期間は通常7日から14日の間で2~3週後に細菌検査を含むフォローアップがなされている。評価は臨時的, 細菌学的にそれぞれ行なわれる。

呼吸器感染症の臨床評価は, 主としてかくたんのPURULENCEを指標にして投与前, 中, 後の全般的な症状の変化から実験者が臨的に改善されたかどうか判定することになる。その他, 呼吸数, かくたん量, 体温, 脈拍数も参考とされる。米国のように必ずしも菌を検出する必要はないが, 菌の検出された症例については, 細菌学的効果として, 消失, 菌数減少(Systic Fibrosisの際), 不変に判定される。投与期間は通常7日から10日となっている。

-MULTISTATE REGISTRATION SYSTEM-

EC域内では, Multistate Registration Systemという制度が発足しており, EC諸国のどこか一つの国で承認された薬剤は, この制度を利用し他の国に申請し, 優先的に審査されるようになっている。それを容易にするために, 1つのプロトコールでEC諸国でMulti-centor Trialが行なわれるようになってきている。

さらに, 新しい動きとして, 1992年のEC市場統一の際には, ECを代表する, 単一の審査機関によって評価され, 販売の許可が行なわれることが予想されている。これに対応するためには, EC域内での, 評価方法の統一が必要であり, その方向で検討がなされている。いずれそのうちに, 世界中がこのようなsystemに参加することになるかもしれない。その時には, 評価基準も世界共通にせざるを得なくなると考えられる。

-まとめ-

最後に, 日本, 英国, 米国の薬効評価法の違いを, 表2にまとめた。日本と英国では, ほとんど違いがなく, むしろ, 日本の方がよりシビアに, より正確に薬剤が評価されているのと考ええる。しかし, 米国と日本, 米国と英国, の違いは, かなり大きなものがある。

る。これを相互理解のもとに、どのように、近づけていくかが、今後に残された大きな課題と思われる。

(4) 本邦におけるこれからの臨床評価のあり方

—「臨床評価検討委員会」の成績をもとにして—

副 島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

はじめに：本邦における抗菌薬開発は目覚ましいものがあり、今や欧米社会における抗菌薬の過半数が日本において開発された抗菌薬によって占められている。しかしながら本邦における治験方法は欧米におけるものとは異なっており、特に有効率において大きな相異がみられている。その理由の一つは欧米においては起炎菌の明らかな患者のみに限定して行なっているのに対して、本邦では少なくとも抗菌薬の適応と考えられる感染症のすべてを対象として治験が行なわれている点にある。このような本邦における治験方法は抗菌薬の実際的な臨床評価を行なう上で必ずしも不適切な方法であるとは言えないが、方法論的にいくつかの問題点があると考えられる。

そこで本学会では厚生省から「抗菌薬の適応ガイドライン（案）」が発表された機会に、過去の臨床試験の評価方法を洗い直し、学会としての今後の治験のあり方を明確にする目的で1986年に「抗菌薬臨床評価検討委員会」が設立され、約2年にわたって検討してきた。

検討した比較試験の対象薬剤は注射薬6剤、経口薬7剤であり、解析は東大医療情報部の開原教授、大橋助教の指導により行なわれた。

なお今回は呼吸器感染症に限って報告する。

治験に参加した施設に関する検討：各治験とも参加施設数は40～50施設と多いが、1施設当りの平均症例数は約4例と少なく半面、1施設で多数の症例を扱っている施設がある。

全治験を通じて20症例以上を扱った参加施設グループ毎に評価可能症例の割合をみると、評価可能症例が60%に達しない施設がいくつかあり、比較的症例が少ない施設で判定不能や適応外患者の割合が多くなる傾向が認められる。同じく参加施設グループ毎に、治験開始時の重症度を委員会判定でみると、軽症例が20%程度の施設から80%を越える施設まで施設間により重症度になりの相違が認められている。さらに有効率についてみると40%程度の施設から90%をこえる施設まで施設間により極めて著明な相違が認められる。

以上の参加施設に関する検討の結果、今後治験を行

なう場合、参加施設の選定は極めて重要な課題の一つであると考えられた。

各治験で扱った症例についての検討：各治験毎に疾患別、投与方法別に評価可能な割合をみると、各治験によりかなりのばらつきがみられ、急性肺炎群、特に経口薬による急性肺炎群に評価不能例が多くみられる。肺炎群における主治医判定と委員会判定による重症度の相違を比較すると、全般的にみて主治医判定では中等症が多く、委員会判定では軽症例が多くなっており、特に経口薬の場合中等症の判定が有意に異なっている。

同様の傾向は慢性閉塞性肺疾患群でも認められているが、肺炎の場合ほど著明ではない。

さらに肺炎について委員会判定による基礎疾患「あり、なし」と重症度との関係を検討してみると、基礎疾患を有す肺炎で中等症以上と判定されている肺炎が多く、慢性閉塞性肺疾患群でも、びまん性汎細気管支炎が中等症以上と判定されている症例が多く認められている。

以上の結果から治験適応疾患に対する選定基準を定め、かつ重症度に対する判定基準を明確にしておく必要があると考えられた。

さらに肺炎の場合には基礎疾患の有無により層別化する必要がある、慢性気道感染症群ではびまん性汎細気管支炎を除いた慢性閉塞性肺疾患を対象として比較試験を行なうことが望ましいと考えられた。

治験症例の臨床症状の検討：体温、咳嗽、喀痰量など臨床症状と、白血球数、血沈、CRP、胸部X線など検査成績ならびに年齢を点数化して、治験開始時の重症度との相関をみた。急性肺炎群においては主治医判定、委員会判定とも胸部X線スコアとの相関が最も高く、次いでCRP、体温、白血球数などの相関が高かった。しかし主治医判定では経口薬の場合、体温と重症度との相関が比較的強く中等症例でも平熱の患者があり、CRPや白血球数など炎症反応に乏しい症例も認められている。このような症例の混在が委員会判定での重症度との間に食い違いを生ずる原因になったものと考えられた。

慢性気道感染症群について治験開始時の重症度と臨床観察項目との相関をみると、主治医判定、委員会判定とも、体温、CRP、白血球数、喀痰量などが高い相関を示している。しかしながら主治医判定では、中等症例でも体温、白血球数、CRPなどが正常域に近く炎症反応に乏しい例が多く含まれており、このことが委員会判定での重症度との相異の原因になっているものと考えられた。

臨床効果についての検討：臨床効果と臨床観察項目の相関をみると、肺炎では主治医判定、委員会判定とも胸部 X 線、CRP、喀痰性状などの相関が高い成績が得られている。

びまん性汎細気管支炎を除いた慢性気道感染症群についての臨床効果と相関の高い観察項目は喀痰性状、CRP、白血球数などであり主治医、委員会判定との間に大きな差はみられていない。さらに、肺炎、慢性気道感染症群とも主治医判定で著効と判定されたものが委員会判定で有効と修正されたものが目立っており、主治医と委員会とで著効に対する判断基準を統一する必要があると考えられた。

肺炎群について体温、白血球数、CRP、胸部 X 線の変化を経日的にみると、著効、有効例では体温、白血球数は 3 日後に正常化して以後 14 日まで持続しており、CRP は 7 日後、胸部 X 線は 7 日から 14 日で正常化している。さらに胸部 X 線写真を年齢別に層別して経日的変化をみると、一般に高齢者ほど開始時の胸部 X 線スコアも高く、明らかに改善傾向は鈍化しており、特に 71 歳以上で顕著である。

びまん性汎細気管支炎を除く慢性気道感染症群について体温、白血球数、CRP の経日的変化をみると、著効、有効例では体温、白血球数がいずれも 3 日後には正常化して 14 日まで持続しており、CRP は 7 日以後正常化が認められている。

疾患別に検出菌の頻度をみると、基礎疾患なしの肺炎では 30.3%、基礎疾患ありでは 44.5%、びまん性汎細気管支炎を除く慢性気道感染症では 58.5% の検出率であり、3 群間に有意の差が認められた。しかし肺炎、慢性気道感染症群とも主要分離菌の消長と臨床効果は有意に相関していた。

今後の治験のあり方について：まず比較試験参加施設については、症例の選択、重症度判定さらに効果判定基準など比較試験の質の均一化と向上をはかるためには、傘下グループを含む少なくとも 3～5 の少数の施設による実施が望ましい。同時に施設間での比較が出来る程度に症例数を増加する必要があり、そのためには 1 施設で同時に扱う比較試験薬を限定する必要がある。

次に比較試験での症例の選択については、中等症以下の症例で特に肺炎の場合には 70 歳以上の高齢者は除外すべきである。さらに発熱、白血球数増多、CRP (2+) 以上など炎症症状が明らかで肺炎像の明確な症例を選ぶ必要がある。慢性気道感染症ではびまん性汎細気管支炎を除く慢性閉塞性疾患で、明らかな膿性痰と CRP (2+) 以上であることが必要である。

肺炎の効果判定のための観察項目は胸部 X 線、CRP、体温、白血球数が重要であり、胸部 X 線と CRP のチェックポイントは 7 日と 14 日の 2 時点、体温と白血球数では 3 日、7 日と 14 日の 3 時点の総計 10 ポイントがプライマリー・エンドポイントとなる。慢性気道感染症での観察項目は喀痰性状と CRP、体温と白血球の 4 項目につき前 2 項目では 7 日と 14 日の 2 時点、後の 2 項目では 3 日、7 日、14 日の 3 時点の 10 ポイントが重要である。

原則的には起炎菌の明瞭な感染症に対して治験が行なわれるべきものであり、極力起炎菌の把握に努めるべきであるが、委員会判定による臨床効果は主要分離菌の消長とよく相関しており、かりに起炎菌が不明であっても、臨床効果と相関の高い観察項目を確実に、かつ経日的に追求することにより、臨床評価をすることは決して誤りではないと考えられた。

その他比較試験の適応外患者についてはすべて open trial で行なうべきであり、重症患者への使用は薬効が明確にならない限り行なうべきではないと考えている。

シンポジウム (II)：治療学としての抗菌薬投与計画

—慢性及び複雑性感染症をめぐる—

司会のことば

熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

斎藤篤
東京慈恵医大第二内科

抗菌力の優れた抗菌薬が踵を接して登場して来たことにより、最近の感染症治療成績の向上は目覚ましいものがある。ただその反面、それら多くの薬剤の薬効評価の比較に、あまりにも多くの労力が注がれ、それら抗菌薬の特性を生かした治療方針の検討が、やや等閑視される傾向も出て来つつある。

そこでその点の反省に立って、昨年の化療東日本支部総会 Symposium “抗菌剤治療の再検討” および本総会 Symposium “治療学としての抗菌薬投与計画” が一連のものとして計画されたと言って良い。松本文夫第 38 回東日本支部総会会長および紺野昌俊本総会会長の深い洞察と計画性に心より敬意を表すると共に、その司会の任にあたる責任の重大さを深く感じているところである。

前回の Symposium “抗菌薬治療の再検討” におい

では、比較的単純な感染症を中心に、注射剤から経口剤への切替、投与 dose の減少、さらに once a day や single dose 治療の可能性などについて、検討された。単純性の治療し易い感染症では、それら優れた抗菌薬の特性をより有効に生かした治療法の可能性が高く、それについてのかかなり有意義な討論が行なわれた。

そこで今回の Symposium は、逆に難治とされている慢性・複雑性感染症の治療において、現在の優れた抗菌薬をいかに応用し得るのか、という点を中心に討論していただくことになった。

ただ難治性感染症と一口に言っても、当然、感染部位により問題点が異なるわけで、呼吸器感染症 (RTI)、尿路感染症 (UTI) および肺血症を採り上げ、それぞれの治療上の問題点を検討する。

抗菌薬投与が治療学そのものであるにもかかわらず、あえて“治療学としての抗菌薬投与”というタイトルを掲げているのは、難治化している感染症に対する抗菌薬選択と抗菌薬投与の適応をどのように考えてゆくかということの意味している。また同時に長期的な治療 plan をどのように考えるかということでもある。

なおまた、難治感染症では感染局所の問題のみでなく、全身的ないわゆる compromised condition による感染防御能低下も治療上の大きな問題点となっている。そこで各種の新 BMR 剤の応用も可能になりつつある現在、それらと新しい抗菌薬との併用の意義についても幅広く検討していただいた。

(1) 慢性気道感染症の化学療法

中 浜 力

川崎医科大学呼吸器内科

慢性気道感染症 (以下、慢気) とは器質的な気道障害の存在により、気道感染が増悪を繰り返しながら遷延、難治化し、重症例では呼吸不全に進行する病態である。難治化の原因には気道の分泌亢進、気道クリアランスの低下、および菌叢因子として *P. aeruginosa* 感染、複数菌感染、 β -lactamase (以下 β -lact.) 産生による耐性菌の増加等の関与がある。

これら問題の一つとして、 β -lact. による indirect pathogenesis が挙げられる。たとえば喀痰中で *Klebsiella* と β -lact. (+) の *E. cloacae* を混合培養した場合喀痰中の β -lact. 活性は増加し、*Klebsiella* に対して有効濃度の CPZ を投与しても薬剤不活を受け菌数は共に増加するが、SBT 添加により β -lact.

活性、菌数の低下が認められる。同様の現象は構成型株のみならず誘導型株の存在下にも起こり得る。すなわち臨床的に *P. aeruginosa* 感染例に PIPC 投与中、inducer として CMZ の併用投与を行なうと、複数の分離株中に誘導型株が存在した場合には、喀痰中誘導型 β -lact. の増加と PIPC の薬剤不活が認められる。

次に慢気症例の化学療法の実際として、外来治療では起炎菌を考慮してペニシリン、第3経口セフェム、キノロン系を選択するが、病期が長く自己判断が可能な患者については治療効果、経済性の面からも自己管理服薬は一つの方法と考えられる。しかし一方でキノロン系においては1984年以来、*S. aureus*、*P. aeruginosa* 等で年毎に耐性化が進んでおり新たな問題として認識する必要がある。

最近の新しい治療法としては EM 長期投与が目されている。EM 400 mg/day の6か月間投与例の検討成績では、びまん性汎細気管支炎を含む慢気症例6例すべてに自覚的または他覚的な改善が得られ、副作用も現時点では認められず有用な治療法と考えられる。現在、症例を追加しNK活性およびリンパ球表面マーカーについても検討中であるが、今後、EMの作用機序の解明が重要な課題であろう。

(2) 慢性下気道感染症におけるエリスロマイシン長期投与療法

澤木 政好・三笠 桂一

奈良県立医科大学第二内科

慢性下気道感染症における抗菌薬投与計画の観点からは、この細菌感染を“急性増悪”型と“持続感染”型の二つの型に大きく分けて対処する必要がある。前者は、急性感染症である急性気管支炎と本質的な差はない。問題は後者の“持続感染”型である。多くの難治性の慢性下気道感染症ではこの持続細菌感染が病像の主体をなしており、患者は常に多量の膿性痰と労作時呼吸困難を訴える。びまん性汎細気管支炎 (DPB) がその代表疾患であり、持続感染の主要菌は *H. influenzae* と *P. aeruginosa* (以下 PA) である。抗菌薬短期投与方法を中心とした従来の治療法では、一時的には治療効果がえられることもあるが、長期的には満足する結果は得られない。変わって登場したのが抗菌薬長期投与療法である。2~3の抗菌薬で長期投与が試られているが、我々はエリスロマイシン (以下 EM; 600~1,200 mg/日、経口) の長期投与療法の有用性について報告してきた。EM 長期治療の要点

は、「1. 持続感染菌の種類に関係なく、有効な臨床効果が得られる。2. 個々の症例ごとの有効性の差は治療開始時の病態と関連する。(治療開始が遅いほど効果は少ない)」に集約される。したがって、我々は、難治性と判断される慢性下気道感染症では、起炎菌に関係なく、より早期から EM 治療を開始することとしている。副作用や EM 投与中の急性増悪など、若干の注意点もあるが、EM 長期投与の有用性は、他の抗菌薬に比しても、ほぼ確立されたと考える。

ところで、特に P, A, 感染における EM 有効性の作用機序については、現在の化学療法の知識からはまったく説明がつかなかった。最近我々は、*in vitro* で EM (約 50 $\mu\text{g/ml}$) が P, A, の elastase の産生を低下させる (P, A, の発育は阻止しない) ことを認めた。また、EM 投与例からの分離 P, A, の elastase 産生能は低下していた。これらの興味ある新知見も含めて、我々が行なってきた EM 長期投与療法の意義について、報告した。

(3) カテーテル留置複雑性尿路感染症の病態と治療学

公文 裕 巳

岡山大学医学部泌尿器科

尿流障害の原因となる尿路局所の基礎疾患をもとに発生する複雑性 UTI の治療において、カテーテル留置は年齢、性、基礎疾患など他の患者因子に左右されることの少ない最悪の難治性因子である。今回、カテーテル留置にともなう易感染症と難治性に関与する病態について実験的に解析するとともに、カテーテル留置複雑性 UTI の治療学、特に、化学療法の適応について臨床的に検討を加えた。

(1) 易感染性と難治性：①カテーテル留置に伴う尿路粘膜の機械的損傷と異物に対する炎症反応により生じる粘膜上皮の剝離・脱落が、管外性・管内性侵入細菌の付着・定着性の亢進に関与することが実験的に示され、易感染症の一因と考えられた。②尿路に定着した細菌はカテーテル表面にも付着・定着後 Biofilm を形成して抗菌薬に対する抵抗性を獲得すること、その抵抗性は緑膿菌において最も顕著であることが、modified Robbin's device を用いた実験系で証明され、難治性の主たる要因と考えられた。

(2) 治療学的検討：カテーテル短期 (1 か月以内) 留置症例と長期留置症例とでは化学療法の目的、方法、ならびに、その効果は大きく異なっており同一には論じられない要素があり、今回は主として長期留置

症例における問題点について臨床的に検討を加えた。①カテーテル留置初期の化学療法の適応とその内容、②急性増悪の原因と化学療法の適応、特に、有熱時の抗菌薬投与計画、③平熱時の化学療法は真に必要なのか？ ④カテーテル留置時の尿路局所の感染防御機構として、尿中 Immunoglobulin は感染を尿路局所に封じ込めるのに役立っているのか？ ⑤カテーテル留置に伴う慢性 UTI の存在は腎機能に悪影響を及ぼすのか？

以上の諸点について報告した。

(4) 複雑性尿路感染症における病態と治療学

広瀬 崇 興

札幌医大泌尿器科

複雑性尿路感染症 (UTI)、特にカテーテル留置のない症例の病態分析とその治療学について述べる。

尿路に基礎疾患 (尿路形態異常や結石など) を有する症例の UTI は難治性であり、化学療法に反応しても治療中止後感染再発の頻度が高い、これは残尿中や結石表面の biofilm 内の細菌を完全に除菌することが難しいためであり、再増殖による再燃の防止は基礎疾患の外科的治療によることが望ましいが手術不能の場合も少なくない。そのためそのような複雑性 UTI の治療学は临床上重要な問題と言える。近年、 β -lactam 系薬やニューキノロン系薬など抗菌力の優れた薬剤が汎用される様になり有効率も高くなって来ているが使用頻度の上昇と共に耐性菌の増加も注目され、当科では OFLX に対する緑膿菌耐性率が 3 年間で 20% から 70% にも上昇している。したがって耐性菌出現を可能な限り抑制する意味でも抗菌薬の使用に関しては細心の配慮が必須と言える。たとえば全身状態に問題なく感染防御能が正常と考えられる神経因性膀胱症例 24 例について検討したところ、化学療法施行の有無による発熱頻度や膿尿増悪頻度に差が出ていない。すなわち残尿があるにせよ良好な尿路管理を行なう限り、化学療法の意義が比較的少なく、感染増悪時に対症的抗菌薬投与で充分対応できることがほとんどであると考えられる。しかし、宿主の感染防御能低下のある全身的 immunocompromised host (担癌患者、白血球減少患者、糖尿病患者など) ではそのような対症療法のみでは極めて危険性が高い。我々の検討では実験的マウス尿路感染において抗癌剤投与による白血球数減少や糖尿病による白血球機能低下を出現させた全身的易感染性の高い宿主では、対症的抗菌薬投与のみでは必ずしも十分な効果を発揮し得ず、それぞれ 77% と

78%の感染発症率がみられた。そのような場合顆粒球形成刺激因子 (G-CSF) により顆粒球数の増加や食殺菌能亢進を起こさせると化学療法との協力作用効果がみられ、それぞれ感染発症率がそれぞれ61%と70%に減少し、同時に感染致死率もそれぞれ32%から17%、39%から26%に減少する。しかし、将来的にはこのようなサイトカインの使用が可能となるかも知れないが現在の臨床の場ではそのような immunocompromised host の複雑性 UTI では重篤な全身感染に発展する可能性が高く、抗菌薬の急性増悪予防投与が必要となる。尿路は一応全身とは隔離された一つの管腔臓器であり、その中で感染がどのような場合に感染防御能を越えて、全身感染に至るかが、臨床上の問題点と言える。その限界点の検討を中心に臨床 data を分析したところも報告した。

(5) 院内感染症として見られる敗血症の成因とその対策

山口 恵三

長崎大学医学部附属病院第二内科

目的：近年における抗菌薬の目覚ましい開発に伴い、多くの細菌感染症のコントロールが可能となってきた。しかし、医療技術の進歩は一方では多くのコンプロマイズドホストを生み出していることもまた事実である。このようなコンプロマイズドホストに見られる細菌感染症として、我々はしばしば院内発症型の敗血症に遭遇するが、これが宿主の顆粒球減少状態に発症した場合には、極めて難治性で重篤な経過を取り、いかに優れた抗菌薬を用いても十分な臨床的效果を得ることができない例を数多く経験している。我々は従来より、マウス実験モデルを用いて、このような敗血症の成因について詳細に解析を加えとともに、抗菌薬や Biological Response Modifiers (BRMs) を投与して、その予防的效果についても検討を加え、興味ある成績が得られているので報告する。

敗血症の発症機序：顆粒球減少マウスにみられる敗血症の多くは内因性感染であり、起炎菌としては腸管内の優位菌が重要な役割を果たしている。したがって、投与されている薬剤の抗菌スペクトルと起炎菌の間には深い関連性が認められる。

侵入経路としては門脈が考えられ、ここから侵入した多くの細菌は肝臓のクッパー細胞によってクリアランスされる。しかし、敗血症の起炎菌として最も重要な役割を果たしている緑膿菌は、ここでもクリアランスされ難く、さらに全身性敗血症へと進展する。その

第一の理由としては、網内系細胞とくにクッパー細胞の本菌に対するアドヘレンス率が低いことが挙げられる。

敗血症の予防：顆粒球減少状態における内因性緑膿菌性敗血症モデルを作製して、これに抗菌薬 (CAZ) や種々の BRMs (MDP, IL-1, G-CSF など) を投与し、その予防効果について検討を加えた。

CAZ 投与群では、非投与群に比較し生残率の改善を認めたものの、薬剤投与量との相関はなく、むしろ宿主側の感染防御機構の要因が大きく関与しているものと考えられ、抗菌薬による治療に限界が感じられた。

一方、BRMs 投与群においては、単独投与でも充分な予防効果が認められており、コンプロマイズドホストに発症した難治性敗血症の新たな治療法として、今後の臨床的応用に高い期待が持たれた。

(6) 抗菌薬の投与計画

戸塚 恭一

東京女子医科大学内科

慢性および複雑性感染症はしばしば難治性であり、治療に困難を来すため、抗菌薬の効果を最大限に発揮できる投与方法を必要とする。したがって個々の抗菌薬の抗菌活性の特徴を最大限に生かした投与方法が行なわれる必要がある。また難治性という観点より併用療法の重要性が示される。抗菌薬と G-CSF を併用した場合の PAE や抗菌薬の投与方法に与える影響、抗菌薬同士との併用では投与順序での効果の違い、併用投与時のファルマコキネティック・パラメーターと効果との関係などについて検討する。マウス大腿感染モデルを使用して抗菌薬に G-CSF を併用した場合の PAE および ED50 また β -ラクタム剤とアミノ配糖体薬を併用した際の効果と各薬剤のファルマコキネティック・パラメーターとの関係を求めて、両剤の最適な併用の仕方について肺炎桿菌などについて検討した。抗菌薬と G-CSF を併用することにより PAE の延長が見られ、ED50 値の低下を認めた。投与順序に関する検討では最初に投与する薬剤の重要性が示された。

β -ラクタム剤を使用すると効果は $\text{Time} > \text{MIC}$ と関連し、アミノ配糖体では $\text{AUC} > \text{MIC}$ と関連するが、併用においても β -ラクタム剤の $\text{Time} > \text{MIC}$ とアミノ配糖体の $\text{AUC} > \text{MIC}$ の両者が効果と関連し、 β -ラクタム剤を頻回に投与した場合に相乗効果が多く見られる。アミノ配糖体では投与間隔を開けた投与方法で相乗効果を認めた。このようなことから併用投与においても β -ラクタム剤は MIC 以上の濃度を維持させ、アミノ配糖体は分割せずに 1 回にまとめて投与す

る併用投与方法が大切と考えられる。このほか他の組み合わせについても述べた。

シンポジウム(III): 癌治療におけるサイトカイン療法の有用性とその位置づけ

司会のことは

太田 和雄
愛知県がんセンター

大澤 伸昭
大阪医大第1内科

生体防御系、あるいは免疫系の情報伝達因子であるサイトカインの研究の最近の進歩は目ざましく、インターフェロン α , β , γ を始めとして、インターロイキン 1, 2, 3, 4, 5, 6, 腫瘍壊死因子 (TNF), リンホトキシン (LT), コロニー刺激因子 (CSF) など数多くのサイトカインについて、その生理的、病態生理的意義の解明が進められてきた。特に最近遺伝子組み換え技術により、各種のヒトのサイトカインの大量生産が可能となるに従い、医薬品としての開発も急速に進んできた。

サイトカインの生体防御系における役割から見て、医薬品としてのサイトカインは、感染症治療剤、および癌治療剤としての意義が考えられるが、これまでのところは、主として癌免疫療法の一環としての開発が目ざされてきた。

制癌剤としてのサイトカインの動物における非臨床試験については、数多くの報告があり、その薬効(制癌効果)については、主としてラット、マウスの移植腫瘍を中心にその有効性が検討されてきた。ただその薬効については、げっ歯類での成績が臨床での成績に結びつくのが困難な場合が多いことが経験されている。また、安全性(毒性)についても、ヒトのサイトカイン製剤は、マウス、ラットには異種蛋白であるため、十分な毒性の検討が行なえていない場合が多く、特に長期毒性、発癌性については不明の点が多い。また、サイトカインの中には、インターフェロンや GM-CSF (granulocyte-macrophage CSF) のように、作用に種特異性のある場合があり、ヒトの製剤が動物に作用も副作用も呈しないことが起こり得る。このような場合には、マウスのサイトカインを用いるシミュレーション試験が行なわれるのが理想であるが、現在の処見は不十分な点が多い。

このように見てくると、ヒトサイトカイン製剤の非臨床試験の成績、すなわち効力を裏付ける試験や安全

性試験の成績から、ヒトにおける臨床的有用性を予測することは、一般に容易でないのが現状である。

その意味で、サイトカイン製剤の中、臨床評価がある程度進んでいるものについての、製癌剤として有効性、安全性およびそれらを勘案した臨床的有用性についての知見は極めて貴重なものである。その中、インターフェロンは、本邦において厚生省に認可されている唯一のサイトカイン製剤であり、インターフェロン α は腎癌、多発性骨髄腫、インターフェロン β はメラノーマ、脳腫瘍に適応が認められている。この他、インターロイキン 2 (IL-2, 単独あるいは LAK 療法) および TNF の製癌剤としての臨床評価が進められている。CSF, 特に G-CSF (granulocyte CSF) は、他のサイトカイン製剤と異なり、主として製癌剤の副作用の軽減を目的として治験が進められている。

以上のような観点から、本シンポジウムにおいては、インターフェロン、TNF、IL-2、および CSF をとりあげ、癌治療における有用性を評価していただくと共に、他の化学療法剤との関連において、サイトカイン療法をどのように位置づけるか、また併用療法の意義をどのように評価するか、といった点について各演者に報告していただき、討論した。

(1) インターフェロン療法

有 吉 寛

愛知県がんセンター血液化学療法部

癌の治療剤としてインターフェロン (IFN) の臨床治験が開始されてすでに 10 年近い月日が経過し、現在その単独使用における有用性とその位置づけはほぼ評価が定まってきたといえる。本シンポジウムでは IFN の評価について我々の臨床成績と文献的考察から総括し、将来の展望まで述べてみたい。

癌治療剤としての IFN は初めに α , β ついで γ のそれぞれ natural 型と recombinant 型が臨床治験に供された。本邦における臨床治験は安全性と MTD およびその DLF の決定 (第 I 相試験)、抗腫瘍効果のスペクトルとその有効率の検討 (第 II 相試験) からなり、BRM の臨床第 I 相試験で施行すべき optimal immunomodulatory dose (OID) の決定はなく、また最適治療プロトコールのための第 III 相試験の明確な成績はない。第 II 相試験の対象は世界的にも造血器腫瘍または進行型固形癌であり、効果判定は制癌剤の判定基準で行なわれた。投与方法は筋注または静注の他局注も施行された。全身投与の第 I 相試験からいずれの IFN も MTD が決定されたが、その DLF は必ずしも

一致せず、白血球減少や肝毒性あるいは発熱などの症状が挙げられた。第II相試験の抗腫瘍効果からIFNの抗腫瘍スペクトルは造血器腫瘍では hairy cell leukemia, CML, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫などであり、固型癌では腎癌や脳腫瘍が一般的に認められている。特に hairy cell leukemia の寛解率は80%以上に達してその標準的治療とされている。腎癌では約20%の寛解率で、CRも経験され、我々は治癒と考えられる症例も経験している。これらの効果は α または β -IFNで得られたものであり、当初期待された γ -IFNは良好な成績の報告は少ない。ただ γ -IFNはその生理活性が多彩であり、まだ検討の余地があらう。次の段階として他の modality との併用が当然考慮されるが、現時点では実験系で認められるごとき良好な成績は臨床では得られていない。IFNは単独で初めて抗腫瘍効果を示したBRMである。

(2) TNF (Tumor Necrosis Factor) 療法

新津 洋 司 郎

札幌医科大学第四内科

TNFの癌治療への応用は *in vitro* ならびに動物実験での明確な有効性にに基づき臨床へと進められた。しかし phase I study の段階で動物実験では予測が困難であった adverse reaction に直前した。すなわち、発熱・悪寒・一過性肝障害・低血圧・食欲不振などが必発した。このことは見方を変えたとTNFが抗腫瘍作用以外にも多彩な生理活性を有していることを示唆しており、事実正常2倍体細胞を対象とした多種多様な活性が次々と実験的にも裏付けされてきた。また、そういった活性を悪性腫瘍以外の疾患の治療に用いようとする試みもなされるようになった。

一方、上述の adverse reaction を克服しようとする試みが種々行なわれた結果、発熱・低血圧などはケトプロフェン等の消炎剤を用いて抑制することがある程度可能となった。固型癌を対象とした phase II study (i.v. 投与) の検討では、当初期待したほどの有効率は得られず、したがって有効な癌腫を同定するに至っていない。その最大の理由として考えられるのは、腫瘍局所での薬効濃度の低さであるが、そのことは腫瘍内に投与した症例の約20~30%に有効が得られたことからもうなづける。したがって、腫瘍局所への delivery 効率を高めることが今後の急務となっている。

もう一つの工夫は、抗腫瘍効果そのものを高めることであって、そのために温熱療法・他のサイトカイン

(IL-2 など)・抗癌剤との併用が行なわれている。それぞれ理論的な影響もある程度確立され、有効例が得られつつある。

いずれにしても、サイトカインによる癌療法は臨床での trial と基礎的な研究が車の両輪となって着実に進行する必要がある、そういう意味でTNFは今後もなお有用性を追求すべきサイトカインの一つと思われる。

(3) IL-2 (LAK) 療法

木 本 安 彦

大阪大学微生物科

LAK細胞とIL-2を用いた、悪性腫瘍に対する受動免疫療法について、我々の経験を中心に述べる。

LAK細胞培養法：患者もしくは患者と同一血液型健康人の末梢血リンパ球を、cell factory (Nunc, 静置培養)あるいは hollow fiber system (Acusyst P)を用いて大量培養した。培養液は健康人血漿10~15%, recombinant IL-2 (TGP-3, 武田薬品工業) 3 μ /ml, ヘパリン 5 μ /mlを含むRPMI 1640を基本とした。培養期間は10~20日である。

LAK細胞の特徴：1人のリンパ球の静置培養では Leu 4⁻ Leu 19⁺細胞の出現が特徴的で、健康人リンパ球混合培養では Leu 4⁺ Leu 19⁺細胞が優位であった。また hollow fiber system では Leu 4⁺ Leu 19⁺細胞が優位であった。増殖率は cell factory では1~3倍(健康人リンパ球混合培養), hollow fiber system (患者リンパ球)では10~40倍であった。細胞障害性は上記培養期間中に最高となった。

臨床：1~30 \times 10⁶個のLAK細胞をIL-2, 1,000~2,000 μ を含む生理食塩水に浮遊し、5~30分で点滴静注した。乳癌、上咽頭癌、横紋筋肉腫、胸腺腫の肺転移巣に対して効果が見られた。また癌性胸腹水中のリンパ球より誘導されたLAK細胞をIL-2とともに同一患者に戻すことにより、胸腹水の消失を経験した。これらの有効性は、interferonを併用することで、さらに増強される印象を受けた。

TILの利用：腫瘍組織内または転移リンパ節内のリンパ球よりLAK細胞を誘導した場合、培養初期には増殖性、細胞障害性ともに上昇するが、5~6週間で増殖性は停止した。原材料が少ないため、臨床に応用するまでには至っていない。また phenotypeも症例により異なり、CTLの出現には疑問が持たれた。

(4) CSF (Granulocyte-Colony stimulating factor) 療法

岡部 哲郎

東京大学医学部第三内科

顆粒球は、白血球の中でも感染防御の最前線で細菌の侵入を防ぐという大きな役割を果たしている。現在まで colony-stimulating factors (CSF) と呼ばれる液性因子がその産生を調節していると考えられていたが、その作用は、*in vitro* での骨髓細胞の培養によってのみ評価されていた。したがって、これらの CSFs が *in vivo* で顆粒球産生の調節を行なっているか否か不明であった。ごく最近になって、これらの因子の大量産生が遺伝子工学的的手法によって可能となり、その結果、いわゆる granulocyte CSF が生体における顆粒球産生の主役であることが明らかにされた。我々はこの granulocyte CSF を産生するヒトの腫瘍細胞を用いて、この因子の分離および遺伝子工学的的手法による量産化に成功した。ここでは特に悪性腫瘍の化学療法や放射線治療の際に起こる重篤な副作用である顆粒球減少症にこの G-CSF が有用であるか述べる。また G-CSF は単に顆粒球の産生を促進するのみでなく、その機能も調節している。したがって、顆粒球減少症のみでなく、顆粒球の機能低下をきたす疾患においても有用な治療薬となることが示唆された。癌の化学療法を行なう場合、その薬剤が目的とする癌に効果があるか否かは、その薬剤が骨髓などの人体の正常組織に対して回復可能な程度の障害をきたす用量を投与した場合に腫瘍縮小効果を示すか否かということを決まる。したがって、生体の正常組織のその薬剤に対する抵抗力を増大させた場合、その薬剤の投与を増やすことが可能である。骨髓抑制の中でも最も重要な顆粒球減少に対して、G-CSF は生体側の薬剤に対する抵抗力を増大させることが可能な因子と考えられる。癌の化学療法において生体側の条件を改善させることによってその治療効果を増大させることは、今後さらにその重要度が高まってくると思われる。G-CSF によって、生体側の抵抗性増大による新しい化学療法の展開が実際の臨床に著しい治療効果の改善をあげるものと期待される。

パネルディスカッション

日本化学療法学会抗菌薬感受性測定検討委員会報告

五島 嗟 智子*¹

東邦大学医学部微生物学

山口 恵 三*²

長崎大学

渡 辺 邦 友*²

岐阜大学

岡 田 淳*²

関東通信

小 栗 豊 子*²

順天堂大学

菅 野 治 重*²

千葉大学

島 田 馨*³

東大医科研

榎 本 省 二*⁴

果研化学

金 子 康 子*⁴

東邦大学

*¹: 司会, 委員長*²: パネラー*³: 追加発言*⁴: 協力者

日本化学療法学会は 1968 年に抗菌薬感受性測定のための標準法を設定した (Chemotherapy vol. 16, 1968)。この方法は寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を求める方法であり、各施設がこの方法に従った。やがて抗菌薬の評価法の進歩に伴い、薬剤、培地、接種菌量の違いによって測定値が変動することが問題となり、また *in vivo* 効果や臨床効果をできるだけ推定し易い値を求める要望が高まったため、標準法の再検討が行なわれ、最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の改訂が行なわれた (Chemotherapy vol. 22, 1974, および vol. 29, 1981)。折から嫌気性菌の検出、同定法の普及により、嫌気性菌の薬剤感受性測定法の規準化も強く要請されており、嫌気性菌の MIC 測定法も同時期に標準法が定められた (Chemotherapy vol. 27, 1979)。

欧米諸国においては主として液体希釈法による測定が行なわれており、WHO(WHO Expert Committee on Biological Standardization Twenty-eighth Report. WHO Technical Report Series, 610:98~128. 1977)もすでに標準法を定めていたが、近年この方法の省力化のため自動化、半自動化する機器が開発され、我が国にも導入されはじめた。

一方、国内においても寒天平板希釈法の省力化、半自動化を志向したいくつかの器具、機器が開発され、現在では日本化学療法学会の標準法といいながら、実際にはほとんどがその変法ともいふべきこれらの器具を用いているのが現状である。

近年ますます抗菌薬評価は国際的となり、諸外国で主として用いられている液体希釈法の半自動装置を用いてMICを測定する施設も増加する方向にあり、これらの方法と我が国の標準法、さらにその改良法によって測定されたMICが入り乱れて、混乱の様相を呈してきた。

そこで今回、清水喜八郎理事長の提案により、本学会理事会において、これらの諸条件を考慮したMIC測定法の再検討を行なうこととなった。

今回の学会では、これまでの検討結果をパネルによって紹介し、広く会員との討論ができるようにした。これまでに検討した各種の実験成績は膨大な量であるが、これらを整理し、寒天および液体希釈法の比較(施設、菌種、再現性など)を中心とし、MRSAや*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, 嫌気性菌などについても検討した結果を報告し、標準化の方向を提示した。

新薬シンポジウム：BMY-28100

司会にあたって

原 耕 平
長崎大学第二内科

小 林 宏 行
杏林大学第一内科

BMY-28100はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社で開発された非エステル型の経口用セフェム剤である。

BMY-28100はグラム陽性、陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを示し、特に*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*などのグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示す。健康成人に本剤を経口投与した時の血中濃度は投与後約2時間で最高濃度に達し、その半減期は約1.3時間である。尿中には投与後24時間ま

でに約70~80%が未変化体のまま排泄される。連続投与試験の結果、蓄積性は認められていない。

本剤は、急性、亜急性、慢性毒性試験、生殖試験、変異原性試験、抗原性試験および一般薬理試験等の前臨床試験成績並びに臨床第一相試験において安全性が確認された。

本剤の基礎的検討、臨床試験の概略について報告する。

(1) BMY-28100の抗菌力

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

目的：新しい経口cephem, BMY-28100の基礎的抗菌力を総合的に評価するため、基礎医学6施設、臨床26施設から報告された試験管内抗菌力、殺菌効果、 β -lactamasesに対する安定性、グラム陰性菌の外膜透過性、作用点、penicillin結合蛋白群(PBPs)に対する結合親和性、菌の形態に及ぼす影響、血清補体およびマクロファージ(M ϕ)との協力的殺菌作用、動物実験感染に対する効果等の諸成績をまとめた。

成績：第II相臨床試験で得られた26~268株の感受性*S. aureus* (MSSA), *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *C. difficile*, *P. magnus*, および *P. asaccharolyticus* に対するMIC₉₀はそれぞれ3.1, 3, 25, 0.05, 12.5, 3.13, 1.56, 3.13, 1.56, 0.78, 25, 1.56, および1.56 μ g/mlで、グラム陽性菌にはCCLの2~8倍強い抗菌力を示したが、強毒グラム陰性菌に対する抗菌力は、CCLと同程度であった。また本剤は在来型の経口cephemなので、CCL同様、*E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*等の弱毒グラム陰性桿菌や、*B. fragilis*等の嫌気性グラム陰性桿菌には抗菌力が弱かった。

BMY-28100はPCasesには安定だが、CEPasesにはCCLより安定性は高いが水解された。また本剤はグラム陽性菌にCCLやCEXより強い殺菌効果を示した。本剤は他のCEPs同様sub-MICで桿菌をフィラメント化した。

BMY-28100は*S. aureus*, *S. epidermidis*, および *S. pneumoniae*のPBPsにCCLよりも高い結合親和性を示し、*E. coli*の作用点にはCCLと同程度の結合親和性であった。

本剤の血清補体との協力的殺菌作用はCCLより強