

第 37 回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：平成元年 12 月 7、8 日

会場：和歌山市民会館

会長：谷村 弘（和歌山県立医科大学消化器外科）

外人招聘講演

Empiric Treatment of Sepsis

Emmerson A M

Professor of Clinical Microbiology Department of
Microbiology Leicester University U. K.

Empiric Treatment of Sepsis

The treatment of serious infection often has to begin before the nature of the infecting organism has been established. Treatment results are more favourable when appropriate anti microbial chemotherapy is initiated without delay. The choice of the initial therapy is frequently empirical and often based on the clinicians previous experience with similar infections in patients with similar clinical manifestations and underlying predisposing conditions.

Whilst this approach may appear to be informed guesswork it is in fact based on a sound rational interpretation of all existing clinical and microbiological observations. Such a choice of antimicrobial chemotherapy takes into account the nature of the infection itself, (e. g. pneumonia) the organ involved (e. g. lung), and the extent of the infection (e. g. bacteraemic pneumonia).

Immediate Treatment

Life-threatening infections such as septicaemia, pneumonia, meningitis and peritonitis usually demand instant treatment before any bacteriological information is to hand. This is especially so in immunocompromised patients whose bodily defences are suboptimal thus allowing organisms normally not considered to be virulent to adopt an aggressive role. Sometimes the infecting organism can be predicted from the clinical features e. g. lobar pneumonia in a young person is almost certainly caused by *Streptococcus pneumoniae*. In the

majority of cases and in most countries the pneumococcus will be sensitive to penicillin. If the patient is not allergic to penicillin then this beta lactam antibiotic with its well established safety profile will be the drug of choice for initial therapy. Continuation therapy will depend upon the bacteriological results of pre-treatment cultures of appropriate specimens e. g. blood culture and respiratory tissue samples.

Septicaemia

The term septicaemia is used traditionally to describe the presence of bacteria and their products within blood over a prolonged period and associated with a clinical constellation of chills, profuse sweating, fever, prostration, coagulation disturbances and sometimes shock. The transient presence of organisms in the bloodstream, without clinical signs of Septicaemia, is referred to as bacteraemia. Bacteraemias are usually transient and harmless (e. g. after teeth brushing) but may result in deposition of organisms on foreign bodies such as prosthetic valves to form a focus of infection (acute infective endocarditis) which may give rise to septicaemia. This in turn may give rise to osteomyelitis, meningitis and disseminated intra vacular coagulation.

The sequence of events leading to life-threatening infections may be dramatic or may take a more insidious course. The commonest predisposing factor is infection of the urinary tract which may be the source of septicaemia in 40–60 % of cases.

A knowledge of the infecting organism is a valuable guide to the choice of the initial therapy but this is known to vary from time to time and even between hospitals only a short distance apart. The results of surveillance cultures collected from previous patients with septicaemia should be available from local hospital microbiology laboratories thus facilitating initial anti microbial choice. In many

national studies gram positive organisms are isolated in about 60 % of noncompromised patients with septicaemia. This trend however is reversed in patients who are immuno compromised and are hospitalised in intensive care units.

Fatal bacteraemia at Boston City Hospital (USA) fell from 58 % in 1935 to 30 % in 1947 (Finland 1970). Deaths were due to pneumococci, beta haemolytic streptococci and staphylococci and the reduced mortality was attributed to the introduction of the sulphonamides, penicillin and streptomycin. However, along with the benefits of the introduction of antibiotics, a number of hazards have emerged not least antibiotic resistance.

It is important to record the changing ecology of bacterial infections related not only to antibacterial therapy but also to the changing practice of modern medicine. In addition to the prompt use of antibiotics other supportive measure are required.

Treatment is based on local antibiotic resistance patterns and the most likely infecting organism(s) associated with the underlying condition. In a study spanning 20 years at a London teaching hospital, 60 % of bacteraemias (2,518 isolates) were hospital acquired with *Escherichia coli* (19 %) *Staphylococcus aureus* (18 %) and *Pseudomonas* spp. (9 %) being the commonest isolates. Coagulase negative staphylococci (7 %) and anaerobes (5 %) were important isolates.

In the U. K. an *E. coli* septicaemia in a non compromised patient would be treated with an aminoglycoside (e. g. gentamicin or netilmicin) or a cephalosporin (e. g. cefotaxime or ceftazidime). In patients with unknown nosocomial sepsis pseudomonas septicaemia, or infections in the immuno compromised then combination therapy such as ceftazidime with gentamicin would be initiated. The aminoglycoside could be stopped at a later date when pretreatment cultures become available or continued and monitored closely with serum assays.

It is imperative that the best available method for culturing blood is used and that contamination at source is minimised.

Chest Infections

The two principal infective conditions affecting

the lower respiratory tract comprise pneumonia and exacerbations of chronic obstructive airways disease. Pneumonia can be classical, atypical or follow aspiration. It can be community acquired or hospital acquired. It is important when making a clinical diagnosis of nosocomial (hospital acquired) pneumonia that appropriate criteria are included since the mortality in confirmed gram negative pneumonia is excessively high (> %) and needs appropriate directed therapy. In order to make a bacteriological diagnosis a variety of diagnostic techniques are required which include invasive methods for the collection of respiratory tissue samples. The commonest form of hospital acquired pneumonia is aspiration pneumonia which inevitably has a mixed aetiology. The bacterial source is primarily the oral flora but this can be influenced by regurgitated gastric flora. Empiric treatment following bronchial suction is penicillin and metronidazole with or without cefuroxime to cover the nosocomially acquired gram negative bacilli. Other anaerobic pleuropulmonary infections are frequently polymicrobial and require combination therapy initially until culture results direct therapy.

Streptococcus pneumoniae is the commonest cause of community acquired lobar pneumoniae and has a high degree of intrinsic sensitivity to a wide range of antibiotics especially penicillin. Resistance has developed to most of the agents commonly used to treat pneumococcal infections and it is important to be aware of these multiply resistant strains. Penicillin resistant pneumococci are common in South Africa, Papua New Guinea and Spain. Alternative strategies are necessary to combat these antibiotic resistant strains.

Like *Strep. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* has remained sensitive to all the antibiotics commonly used to treat severe infections and resistance has taken a long time to increase in prevalence. In a large national study in the U. K. involving 13,700 *H. influenzae* strains, approximately 12 % were resistant to ampicillin by virtue of beta lactamase production. Resistance to cefuroxime is about 1 %. Erythromycin susceptibility to *H. influenzae* is difficult to evaluate but is usually more than 20 %.

Meningitis

In England and Wales there are approximately 1,000 cases per year of acute bacterial meningitis among children under fifteen years of age reported to the Communicable Diseases Surveillance Centre (CDSC 1977-82 unpublished). Approximately 100 of these cases (1 per 1,000 live births) occur during the neonatal period with an overall acute mortality of 28%. The major causes of neonatal meningitis are the coliforms (e. g. *E. coli* K 1) and group B streptococci (G. B. S). Three organisms are responsible for 85 % of paediatric meningitis outside the neonatal period; these are *Haemophilus influenzae* (< 5 yrs of age) *Streptococcus pneumoniae*, (all ages) and *Neisseria meningitidis* (< 30 yrs of age). The overall mortality with these three organisms is 4.4 %, 20.7 % and 7 % respectively.

Treatment of Neonatal Meningitis

Past experience has shown increasing numbers of *E. coli* resistant to ampicillin (MIC > 1 mg/l) and alternative therapy has been instituted (e. g. gentamicin). Some gentamicin resistance has been observed and because of the lack of CSF penetration and the reluctance of paediatricians to use intraventricular gentamicin alternatives have been sought. Currently, cefotaxime, ceftriaxone and ceftazidime are preferred to chloramphenicol on the grounds of efficacy and safety.

Treatment of Paediatric Meningitis

The treatment of choice for paediatric meningitis due to meningococci or pneumococci is high dose penicillin administered intravenously. Pneumococci resistant to penicillin are still rare in the West. Chloramphenicol is highly effective in the treatment of meningitis due to *H. influenzae* and also as empiric therapy for meningitis of unknown aetiology since it covers pneumococci and meningococci. Should primary resistance occur in any of these organisms then the third generation cephalosporins will be effective.

As with all serious infections it is imperative that all appropriate specimens (e. g. Blood cultures, CSF examinations) are taken before therapy is initiated.

Osteomyelitis

Osteomyelitis is classically a disease of children with a peak incidence found in the under 16 year old

group. In children the commonest form of the disease is acute haematogenous osteomyelitis which responds to medical therapy. *Staphylococcus aureus* is the commonest causative agent being isolated in over 80 % of cases. Other causes include *Streptococcus pyogenes* (9 %) and *Haemophilus influenzae* (3 %). Childhood osteomyelitis secondary to gram negative bacteraemia is rare in the U. K. but cases of Brucellosis and Typhoid are found in the tropics.

The diagnosis is made blood culture and bone/joint aspiration.

Treatment

There are no clinical trials in the treatment of osteomyelitis but individual cases have been studied. Empiric therapy of presumed *Staph. aureus* osteomyelitis is with a combination of Flucloxacillin and fusidic acid. A U. K. National Study has confirmed that methicillin resistance amongst staphylococci is rare in the U. K. although some centres in London have disproportionately high levels. Until recently the treatment of osteomyelitis caused by *H. influenzae* has been either ampicillin or chloramphenicol. With the advent of resistant strains the new cephalosporins offer comprehensive empirical therapy since they are active against a wide variety of gram negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*.

Surgical Wound Infections

Major sepsis may follow large bowel perforations releasing large numbers of aerobic and anaerobic into the peritoneal cavity and the blood stream. This concept is supported by evidence from a large nosocomial survey of post operative wound pathogens. The causative organisms are frequently polymicrobial and since no single antimicrobial agent (possibly imipenem) has proven clinical activity against all the intestinal organisms, combination therapy is used empirically e. g. penicillin, metronidazole, and gentamicin. The majority of cephalosporins (except cefoxitin) have little useful clinical activity against the anaerobes, clindamycin has good antimicrobial activity but pseudomembranous colitis is a serious side effect of usage.

Urinary Tract Infection

In the National Study of Infection (U. K. 1980) the commonest hospital acquired infection was urinary

tract infection occurring in 30 % of all infected patients. In the ongoing Micro Base computer surveillance of antimicrobial susceptibility study in the U. K., 60 % of the 424, 728 clinical isolates included were gram negative bacilli. *E. coli* is the commonest gram negative bacillus isolated from urinary tract infections and is fully sensitive (99 %) to gentamicin, cefotaxime and ceftazidime. The same holds true for *Pseudomonas* isolates although sensitivity to cefotaxime is only 77 %. *E. coli* (60,278) and *Pseudomonas* spp. (8,885) illustrate the present situation in the U. K.

Since the urinary tract is the commonest source of septicaemia and the mortality related to such an infected source is 10 % then empiric therapy with gentamicin, (needs monitoring) or cefotaxime or ceftazidime is appropriate.

Negating the value of ampicillin for empiric treatment of urinary tract infections.

Infections in the Immunocompromised

The extent to which immunosuppressive therapy renders a patient vulnerable to infection depends entirely on the underlying disorder and the therapeutic regimen used; intermittent therapy is generally less immunosuppressive than is continuous therapy. In the majority of the multicentre studies performed in Europe (EORTC Trials) more than 60 % of the infections in haematologic disorders were caused by gram negative bacilli. Gut organisms such as *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Pseudomonas* spp. predominate. In a large study by Pizzo *et al.* (1986) 500 cancer patients with fever and neutropenia were treated with two regimens. Patients treated with ceftazidime monotherapy empirically responded as well as patients given carbenicillin plus cephalothin and gentamicin. Other studies have confirmed the value of ceftazidime combined with an aminoglycoside. Ceftazidime compares favourably with the best penicillins or aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa* although the new quinoline, ciprofloxacin has lower MICs.

Conclusions

Gentamicin and other aminoglycosides have formed the mainstay of empiric therapy for the treatment of gram negative infections for more than 20 years. However, they have no activity per se against

streptococci and anaerobes. In addition, gentamicin is potentially nephrotoxic and to obtain the full therapeutic effect serum levels need to be measured frequently. In spite of this drawback gentamicin has been used successfully with little evidence of resistance occurring on a widescale in the U. K.

The question that is now raised is whether the third generation cephalosporins e. g. cefotaxime, ceftriaxone and ceftazidime can supercede the aminoglycosides. Ceftazidime has a broad spectrum of activity and is a valuable drug for the empiric treatment of all gram negative infections but needs supplementing for staphylococcal empiric therapy. Continuation therapy will be based on the results of pre-treatment culture results.

特別講演

癌転移の Targeting 療法の現況と展望

高橋 俊雄

京都府立医科大学第一外科

「転移を制するもの癌を征す」と言われるごとく、転移に対する効果的な治療法や予防法の開発は、今日最も重要な研究課題である。今回はこの転移の治療に焦点を絞り、我々がこれまで検討してきた Targeting 療法を中心に述べてみたい。

リンパ節転移：我々は外科的に郭清困難なリンパ節をリンパ指向性の高い微粒子活性炭 CH 40 に抗癌剤 (mitomycin C, bleomycin, 純エタノール等) を吸着した剤形を開発し、これを用いて所属リンパ節郭清の化学的郭清を検討している。今回は胃癌リンパ節転移への応用についてこれを映画で供覧する。この方法は大動脈周囲リンパ節 (N₁) まで速やかに CH 40 が到達しリンパ節が黒染されるので、リンパ節郭清の指標としても便利である。

血行性転移：今日、肝転移や肺転移でも外科的にこれを治療切除できれば、かなり予後が良好である。切除不能な多発性肝転移に対して、我々はリビオドールに MMC, 5 FU, CDDP, ADM 等を同時に懸濁したリビオドール懸濁多剤抗癌剤を開発し、これを肝動脈より投与して良好な成績を得ている。

腹膜播種性転移：大きな粒子の活性炭は多量の抗癌剤を吸着し、周囲の濃度が低くなったときにこれを放出する。また、これを腹腔内に投与すると、長時間腹腔内に留り、腹腔内抗癌剤濃度は長時間高濃度が持続する。我々はこの活性炭の性質を利用して、多量のマ

イトマイシンを吸着した活性炭を腹膜播種性転移の治療と予防に応用し、良好な成績を得ている。

癌転移のミサイル療法：我々は大腸癌に対するモノクローナル抗体 A 7 を開発し、この A 7 に抗癌剤 NCS, MMC, ADM を化学的に結合させた複合体 A 7-NCS, A 7-MMC, A 7-ADM を開発した。基礎的に詳細に検討しこれらの複合体は大腸癌に対してきわめて特異的であり、著しい抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなった。そこで、我々は A 7-NCS を臨床的に大腸癌およびその転移 60 例に応用した。特に副作用はなく、肝転移の縮小例も認められたのでこれらの成績についても述べた。

会 長 講 演

化膿性腹膜炎の化学療法について

谷 村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

腹膜炎の治療は、まず患者の救命という点では全身状態の回復に全力を尽すべきであるが、化学療法の立場からは、まず敗血症の治療であり、ついで穿孔した臓器の切除など感染源の除去であり、その後には腹腔内の清掃である。

和歌山県における最近 3 年間の穿孔性腹膜炎の手術例 536 例では、虫垂炎は近医で診断され、基幹病院へ転送されている。一方、胃・十二指腸潰瘍のように突然穿孔するものはただちに近くの入院施設へ自分で飛び込むか、救急車で搬送される。また最近、老人の大腸癌が増加していることから、癌の穿孔例が大学病院で増加している。腹膜炎の部位について、まとめてみると、虫垂炎によるものが半数であり、胃・十二指腸潰瘍の穿孔が 1/4 であり、その他 1/5 が小腸や大腸の穿孔である。

それらの起炎菌は、穿孔の部位によって大いに異なることを銘記すべきである。胃・十二指腸の穿孔では、6 時間以内に手術を行えば、菌が検出されないことも少なくなく、また口腔由来と考えられる *Candida* がきわめて多い。虫垂炎の場合には、強毒菌である *E. coli* により激症型として発症するので、他の菌種は少なく、これを年齢で見ると、若年者の腹膜炎には *E. coli* が、老人には嫌気性菌を含む複数菌が多いと考えて対処する必要があるといえる。特に、嫌気性菌は症例の 70% に検出されることを忘れてはならない。

複数菌感染であることに加えて、細菌検査の結果を待たずに治療を開始しなければならない急性穿孔性化膿性腹膜炎では、いわゆる empiric therapy に相当す

る初期予測菌に対する抗菌薬を選択投与することになる。

外科医が求めるいわゆる“抗菌剤の切れ味”は、従来予測していた臨床経過よりも“遙かに早く”臨床症状がとれること、または検査値の改善がえられること、のほかに、必発と考えていた術後合併症がまったく生じることなく治癒してしまったという場合である。その意味で、著効+有効の合計という従来の有効率はまったく実状を反映しておらず、むしろ著効例のみで判定すべきである。たとえば、CEZ 2 g と CZX 1 g の間に重症腹膜炎でのみ著効例に差がみられ、その差は、それぞれの検出菌の MIC₉₀ をカバーできる血中濃度の維持時間がその 6:8 の比率になっていることと一致した。

臨床効果の判定日については、同一大学の外科教室で修練を受けたか、またはその医長の指導下にある 100 人の外科医の協力を得て、腹膜炎の二重盲検比較試験を取り上げ、原発巣の処置の仕方やドレーンのたてかたなどに同一の philosophy を持っていなければならないこと、①腹腔ドレーンから連日細菌検査がチェックできること。②毎日主治医の観察が得られること。③観察項目はほぼ同一であることがコンセンサスが得られていることなど、医師側の背景因子を揃える必要がある。その外科医が育った環境、教育方針によって大きく左右されるので、腹膜炎の比較試験は、全国レベルでの研究には適さないともいえる。また、評価対象が抗菌薬である以上、第 1 に有菌例に限定しなければならないこと、胃・十二指腸穿孔や外傷後時間の経過していない小腸破裂例などの無菌例や脾炎などは除くべきである。そうすれば、有意差を出すことができる。外科医の技量が大部分である中等症も含んではならず、重症例に限定すべきである。

腹膜炎に対して治療を開始すると、腹膜刺激症状、すなわち、Blumberg 徴候や筋性防禦が軽快するとともに、解熱し、それに伴って、腹部の診察時にも圧痛を訴えなくなり、ついでドレーンから流出していた腹水の性状が混濁した膿性腹水から漿液性へと変わり、その量も減少していく。しかし、白血球数、特に CRP などは、これらよりかなり遅れて正常化してくる。しかし、7 日目判定と称してこれらのすべての因子を同一の“重みづけ”を行っては、時間因子を加えていないという点できわめて矛盾点が多い方法といえる。

腹膜炎における抗菌薬の投与経路についてはまだ結論はないが、静脈投与の主な目的は、敗血症さらにはそれに引続く MOF の防止であるが、抗菌薬の腹水中移行も期待しうる。一方、腹腔内投与は、腹腔内感染

巢の除菌と血中への移行による菌血症の防止も目的としている。抗菌薬の腹水中移行についての経験から、PC剤の場合、同じ量を投与しているにもかかわらず、腹水の修復過程とともに腹水への移行が減少してくる。いったん腹膜炎が治癒の方向に向っても、他の菌による腹膜炎の再燃の際には、再びセフェム類では腹水中移行が増加することからも支持される。しかし、蛋白結合率のきわめて低いAGsでは腹膜炎の治癒過程とは関係なく、腹水中に移行する。ASPCとCAZなど蛋白結合の低い2剤を同時投与して腹水中移行をみると、同じように移行することを確認した。

その抗菌薬のどのような薬物動態が理想的なのかを決定するためには、腹膜炎時の菌の存在箇所が問題である。そのためには、実験的に腹膜炎を作成して、腹膜炎に投与した菌が血中に波及し、敗血症におよぶ過程において、腹腔外の菌の進展方向とそれに要する時間とを明らかにする必要がある。

マウスの腹腔内に確実に腹膜炎で死亡する菌量の *E. coli* 5×10^6 , *B. fragilis* 8×10^6 CFU/mouse を接種して腹膜炎を作製したのち、15分～9時間、全身オートバクテリオグラフィーを施行して細菌の分布を視覚的に観察した。菌の発色はTTCで行い、腸内細菌を発育させないためRFPを培地に添加し、投与する *E. coli* と *B. fragilis* はRFP耐性とした。好気状態で *B. fragilis* は発育せず、ABPC含有の嫌気培養で *B. fragilis* のみが発育する方法である。

30分後と3時間後の全身オートバクテリオグラフィーを比較した。腹膜炎の *E. coli* はまず肝表面、脾組織へと進展し、3時間を経過しても、*E. coli* は腹腔と肝臓にとどまるが、*B. fragilis* はすでに全身に分布し、6～9時間後には、*E. coli* もほぼ全身に分布する。各部位・臓器においてききに *B. fragilis* が増加しているが、その数は、ある程度に達すると増加しなくなり、ほぼ一定に推移する。一方、*E. coli* については、最初は数が少ないものの、時間の経過とともに直線的に増加することを確認した。

腹膜炎による死亡を防止するためには、原発巣を除去し、腹腔内の菌数を減すことがまず第1の治療方針である。しかし、患者はすでに消化管穿孔が発生してから数時間たってはじめて手術を受けることになるので、その手術時期が大きな予後決定因子となる。菌の種類が不明であるというハンディキャップを伴っている「いわゆる empiric therapy」を行わざるを得ないときに、多少なりとも考慮できる因子は、消化管の穿孔部位と手術までの時間と患者の年齢であるが、従来、外科医は個々の症例に応じた最適の治療が要求される

にもかかわらず、一律に画一的な治療を行ってきた。

一般に、臨床例では洗浄回数は3回以上行ってもそれ以上の効果はないこと、生理食塩液5,000 ml～10,000 mlで腹腔内洗浄を行っても、菌量を2ケタ減量できるにすぎないことが知られている。正常マウスの抵抗力からいって、*E. coli* として 10^6 までに減量できれば、生存しうることが判明したので、薬剤の抗菌スペクトルの差と菌量を検討した。

腹膜炎発症後30分では、生理食塩液のみの洗浄でも、菌はいったん増殖して、やがて生体の防禦力で減少して生存できる。しかし、2時間が経過してしまうと、菌は腹腔外に拡散しており、腹腔洗浄のみでは救命できない。

グラム陰性桿菌のみに効くモノバクタムの洗浄液では腹膜炎発症後2時間までは救命できるが、それを越えると救命できない。*E. coli* と *B. fragilis* の両方に効果が期待できるセファマイシンでは、腹膜炎発症後3時間まで救命できるという成績が得られた。マウス体重22 gに9 mlというのは60 kgのヒトで2,400 mlの洗滌量に相当する。今後、この方面について、より具体的に基礎データを集積したいと考えている。

外科領域における感染症の治療にはそれぞれ特種な方法があるが、腹膜炎では抗菌薬を含む液による腹腔内洗浄である。今回の実験で、菌種によって分布状態の時間的推移に差があることは、下部消化管穿孔の治療において、非常に重要である。すなわち、穿孔からの時間に応じて、治療方法、投与する抗生物質を検討する必要があるといえる。

30分講演(1)

嫌気性菌感染症

—嫌気性菌とABSCESS形成—

渡辺邦友

岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設

無芽胞嫌気性菌は、ひとの正常細菌叢の主要構成菌種であり、臨床材料の扱いさえ慎重にすれば、実に多くの感染巣から分離される。無芽胞嫌気性菌が、全身感染症ではなく局所感染症により深く関与していることは疑う余地がない事実である。また嫌気性菌は、ほとんどの場合臨床材料から好気性菌と同時に分離される。嫌気性菌と好気性菌が感染症成立における相乗作用の存在を疑う人はいない。しかし、嫌気性菌の関与する感染症のPathogenesisの詳細に関してはまだなにもわかっていない。今回著者らは嫌気性菌とABS-

CESS 形成について検討した。

ABSCESS 形成は感染の過程を封じ込める宿主の防衛反応とみれる。しかし、これを生きた細菌が、Fibrous capsule とよばれるカプセルの中で多核白血球と共存している病的反応であると見れる。著者らはまず Onderdonk らの Intraabdominal abscess モデルを、ラットではなくマウスを用いて確かめた。嫌気環境下で作成急速凍結して保存した Meat-Fed ラットの腸内容物を細菌そうの検討後、その 0.1 ml を ddy マウス腹腔内に接種した結果ところ、原液接種では 19/20 が死亡し、8 倍希釈液でもなお 90% 以上のマウスが 2 日以内に死亡した。しかし、16 倍では 1/7 のみが死亡した。生き残りマウスの 5 日目の Necropsy では、1/6 に ABSCESS が認められた。しかし、10 倍希釈液を接種して 14 日後に検査した場合 5/10 に ABSCESS が認められた。すなわちラットでの Onderdonk らの成績とは細部で異なったが、マウスを用いても同様の成績が得られることが判明した。

Meat Fed ラットの盲腸および大腸より得た内容物に等量の Peptone Yeast Extract Glucos (PYG) Broth を混合し、ガーゼでろ過後、オートクレーブ処理をした Autoclaved Cecal Content (ACC) 作製し、ACC と変法 GAM 寒天培地上での各種細菌の 48 時間培養菌を用いて作製した菌浮遊液との等量混合液を接種液とし、その 0.1 ml をマウスの腹腔内接種を行った。マウスは、C 57 BL/61 雄 6~10 週齢のものを主に用いた。Necropsy の際、まず Tumor の肉眼的観察を行ったあと、滅菌ペーパー上に Tumor を取り出し、切開を加え、内容物の観察を行った。ついで、GRAM 染色のためのスメアを作製し、菌の回収を試みた。1 個以上のグラム染色で多核白血球と比較的多数の細菌が認められる多量の膿を含む Tumor が存在した時、そのマウスは ABSCESS をもつと判定した。

単独で ABSCESS 形成可能であると報告されたカプセル保有株である *B. fragilis* NCTC 10581 を用いて ABSCESS 形成能を検討した。この株は、三代以上の継代によってもそれぞれ別個に純粋培養はできない Translucent colony (TL) と Opaque colony (OP) が認められた。TL TYPE の集落を寒天培地にうえついで場合生じる集落群には、常に 1/20 以下の OP TYPE 集落が混じており、反対に OP TYPE の集落より得られた集落群には、常に約 1/5 の TL TYPE の集落が混在した。TL TYPE 株を用いた ABSCESS 形成実験では 7.2 (log) 以上の菌数で 70% 以上のマウスに ABSCESS 形成が見られた。TL TYPE の集落と OP TYPE の集落の ABSCESS 形成率に差が認められた。

OP TYPE の集落は、TL TYPE の集落より約 10 倍 ABSCESS 形成能力が劣ると考えられた。NCTC 10581 株の TL TYPE の集落には走査電子顕微鏡にて BLEB 様構造が多数見られた。最近の臨床分離株 3 株を用いて行った ABSCESS 形成実験では菌株による差の存在を明らかにした。ABSCESS 形成能は、*E. faecalis* および *S. aureus* との混合接種により ABSCESS 形成力は、大幅に増強した。

臨床分離の保存株の中から、*B. fragilis* についてよく分離される *B. thetaiotomicron* 5 株 (いずれも血液培養由来) を選び出し、教室保存の GAI 5628 (ATCC 29741) を加えて、この菌種の ABSCESS 形成能を検討した。接種菌量を 8.0 (log) CFU 程度に調整して、マウスに接種した。5~45 株は 5~7 日目の Necropsy で 8/10 とかなりの高率に *B. fragilis* でみられた ABSCESS と類似の TUMOR が見られた。これらの TUMOR は、*B. fragilis* のそれよりやや軟らかな (不完全な) 感じのものが多かった。切開により *B. fragilis* の場合とはやや粘性の低い内容物が見られ、その GRAM 染色所見でも *B. fragilis* の場合より 10 倍程度の接種菌数であったにもかかわらず、菌体数はるかに少ない印象をうけた。同一条件下で接種菌量 6.7 (log) と低く揃えて比較検討したところ、*B. thetaiotaomicron* の ABSCESS 形成能は *B. fragilis* のそれより劣り、*B. thetaiotaomicron* による ABSCESS はいわゆるできそこないの感があり、やはり内容物は粘度が低く、スメアには菌体がばらにしか認められなかった。しかし、*B. thetaiotaomicron* に少量の *E. faecalis* または *S. aureus* を混合して接種した場合には、強い ABSCESS 形成能が認められ、内容物のスメアにも、少数のグラム陽性球菌とともに多数のグラム陰性菌が認められた。

Onderdonk らの報告では、*E. faecalis* 単独での ABSCESS 形成は認められないと報告した *E. faecalis* ATCC 29212 には、明らかに ABSCESS 形成能が認められた。また著者らが、ラット盲腸内容物から分離した好気性菌 6 菌種のうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* には ABSCESS が見られた。しかし *C. freundii*, *P. mirabilis*, *E. faecalis* では ABSCESS 形成が認められなかった。これら好気性菌の作る ABSCESS は、*B. fragilis* の作る ABSCESS の形態の肉眼所見とは異なった。

これまで細胞性免疫の関与が明確でない EXTRACELLULAR ORGANISM と考えられていた *B. fragilis* の ABSCESS 形成とその阻止現象には T 細胞が関与していることを主張する報告がある。*B.*

fragilis NCTC 10581 より OUTER MEMBRANE COMPLEX (OMC) を作製した。この OMC で免疫した群と、免疫を行わなかった対象群の 2 群を用いて、*B. fragilis* による ABSCESS 形成実験を試みた。非免疫群での ABSCESS 形成は 8/10 に対し免疫群では 4/10 と ABSCESS 形成率の低下が観察された。同時に特異性の検討のための対照として *B. thetaiotaomicron* と *E. faecalis* を混合接種する群も加えたがこれらの接種では、免疫群と非免疫群との間の ABSCESS 形成率に差をみとめなかった。また低白血球数マウスを作製するときしばしば使用されるサイクロフォスホミド (CY) は、低濃度で使用すれば、マウスの PMN 数を減ずることなく、ある種の T 細胞のみを消失することができる。著者らは、ABSCESS 形成への T 細胞の関与を確かめる目的で、*B. fragilis* のチャレンジ 2 日前に、CY の約 100~125 mg/kg を前投与し、ABSCESS 形成実験を行った。処理マウスでの ABSCESS 形成率は、処理をしなかったマウスのそれより有意に低下した。*B. fragilis* による ABSCESS 形成には、CY SENSITIVE T 細胞 (すなわち PRECURSOR T 細胞) が必要であることを示唆する成績であった。

30 分講演 (II)

化膿性髄膜炎の化学療法

—投与法を中心にして—

春 田 恒 和

神戸市立中央市民病院小児科

当病院における昭和 49 年から本年 10 月までの症例数は、この 4 年間減少しているが、平均年間 4~5 例である。起炎菌別には *H. influenzae* が最も多く 20 例、ついで *S. pneumoniae* 12 例、A 群以外の β -streptococcus はほとんどが B 群と考えられるので B 群 β -streptococcus として 11 例、*E. coli* 9 例の順で、この 4 菌種が起炎菌判明例の 87% を占める。年齢分布は、3 か月未満で 30%、6 か月未満で 50%、1 歳未満までで約 2/3 を占めている。3 か月未満では B 群 β -streptococcus、*E. coli*、他の腸内細菌が、6 か月以上では *S. pneumoniae*、*H. influenzae* が大部分を占めていた。予後は死亡率 11.8%、全治率 65.8% で、*S. pneumoniae* の死亡率が高く、*H. influenzae* は比較的良好、他は 50~60% の全治率であった。

生後 29 日の *E. coli* 髄膜炎例で、症状発現 18 時間後の髄液所見は、細胞数 4,080/3、糖 54 mg/dl、蛋白 70 mg/dl、塗抹陰性であったが、5 時間後には細胞数 54,000/3、蛋白 327 mg/dl と著明に増加、糖は 4 mg/

dl と著明に減少し、塗抹でも Gram 陰性桿菌を認め、抗生剤投与を開始した。培養では初回 7.5×10^8 から 5 時間後 2×10^6 (CFU/ml) に増加していた。この間一般状態の悪化はなく、幸いにも全治したが、本症における初期の変化が急激で一刻を争うこと、したがって起炎菌判明を待たずに抗生剤投与を開始することの重要性を示している。3 歳の *H. influenzae* 髄膜炎例では発熱、嘔吐、意識障害を主訴に来院、初回の髄液所見は細胞数 45/3、糖 71 mg/dl、末梢白血球数 7,500、血沈 1 時間値 8 mm で脳炎と診断されていた。その後痙攣、項部硬直が出現し、2 日後の髄液所見は細胞数 14,000/3 と増加、塗抹で Gram 陰性桿菌が認められ、Latex 凝集反応でも *H. influenzae* b に陽性で化膿性髄膜炎と診断、抗生剤が投与された。本例でも幸いにも後遺症なく治癒したが、初期の診断の困難さを示している。

本邦における化膿性髄膜炎の主要起炎菌種は、1966 年から 1978 年までの我々の全国調査では 1 か月未満と 1~3 か月未満では *E. coli* およびその他の腸内細菌とその大部分が B 群溶連菌と考えられる *Streptococcus* sp. が主要菌で、6 か月以上では *Haemophilus* と *S. pneumoniae* が主要菌と考えられる。この間の 3~6 か月ではこれら 4 菌種が混在している。また 1979 年から 1984 年までの藤井らの調査でも同様の傾向が認められている。したがって菌判明前の第一次選択剤は少なくともこの 4 菌種に確実に奏効する薬剤でなければならない。

従来の第一次選択剤は ABPC と、幼児には GM、それ以後では CP の併用である。しかしいずれの併用にも種々の欠点があり、しかも最近では *E. coli* の 1/3 は ABPC 高度耐性となっている。特に 4 菌種が混在する 3~6 か月の間ではどちらを用いても ABPC 耐性 *E. coli* が処理できず、さらに GM との併用では ABPC 耐性 *H. influenzae* に無効となるので、新しい第一次選択剤を見いだす必要がある。

化膿性髄膜炎の化学療法が困難である主な理由として、抗生剤の髄液中移行が血液髄液関門によって制限されていること他に、髄液中では感染防御能が乏しいため、宿主側因子との協力があまり期待できない。したがって抗生剤による殺菌が必要である。Decazes らは動物実験で髄液中濃度が *in vitro* MBC の 10 倍以上で初めて髄液中生菌数の有意な減少が認められると報告している。IPM を使用した *E. coli* 髄膜炎例では、初回の髄液中生菌数は 10^6 CFU/ml で、CTX を 1 回投与し 10^3 /ml に減少した。この時点で IPM に変更し、IPM の髄液中濃度は 14.4、8.0、5.4 μ g/ml で、こ

の菌の MBC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の 37, 21, 14 倍に達していたにもかかわらず、菌数は減少はしたが消失しなかった。この症例のように *in vitro* MBC を大幅に越えても殺菌できない場合があるので、髄液中濃度はできるだけ高いことが望まれる。

そこで家兎 *S. aureus* 髄膜炎における各種 β -ラクタム剤 100 mg/kg 静注時の血中、髄液中濃度を経時的に測定し、得られた濃度曲線から AUC 髄液血清比百分率を求め髄液中移行度の指標とした。これまで first choice の PCG, ABPC と 22 薬剤について 2 時間までの AUC 髄液血清比百分率を比較すると PCG の移行はきわめて悪く CTT, CTM 以外は PCG より優れている。ABPC の移行は良好であるが、LMOX はさらに優れ、CAZ は ABPC とほぼ同等、IPM, CTRX, CMD, CPZ, CMNX, CTX, CDZM, CXM, CPIZ は 10% 以上である。移行が悪いにもかかわらず PCG が実績をあげている最大の理由は、対象菌である B 群溶連菌、肺炎球菌に対する MBC がきわめて低いと考えられるから、抗菌力が PCG 並で髄液中移行が PCG より明かに優れているか、あるいは ABPC より髄液中移行は多少劣っていても抗菌力が断然優れていれば奏効すると考えられる。

抗菌力の面を MIC について新薬シンポジウムの成績から検討すると AUC 髄液血清比百分率が PCG 以上の薬剤で 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で抑制できる臨床分離株の % が主要 4 菌種すべてに 90% 以上の薬剤は CAZ, CTRX, CTX, CDZM, CZX, CMX, CZON, FMOX の 8 剤である。この 8 剤の主要 4 菌種に対する MIC₉₀ をみると CTRX, CTX, CMX, CZON はほぼ同等、FMOX は *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の 3 菌種、CAZ は *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* の 2 菌種、CDZM は *S. pneumoniae*, CZX は *S. agalactiae* でこれらより劣っている。次に CTRX, CTX, CMX, CZON, CZX 5 剤の主要 4 菌種に対する MBC を検討した。5 剤の MBC₉₀ をみると、CTRX, CTX, CMX はほぼ同等と考えられ、CZX は *S. agalactiae*, CZON は *E. coli* においてこれらより劣っている。一方髄液中移行からみると、CMX は CTRX, CTX におよばない。CMX, CZX, CZON も適当な症例にはもちろん奏効するはずであるが、菌判明前の第一次選択剤とするからにはその差はわずかも奏効率がより高いことが要求されるので、総合的にみて CTRX, CTX が最も適格と考えられる。

第三世代セフェム剤が無効で、従来の ABPC を主体とした治療なら奏効する菌種にリステリアがある。本邦では米国で異なり 6 か月以上の乳児期後期から幼児

期にもピークがある。7 か月男児例で、初回の髄液塗抹は陰性で CTX を開始、翌朝 Gram 陽性桿菌が検出され、ABPC へ変更したが死亡した症例を経験した。このような失敗を避けるためには ABPC との併用で開始し、菌判明後適切な方を残すほかない。しかし併用によって髄液中移行の低下が懸念されるので家兎を用いて実験した。

CTX と ABPC 各 100 mg/kg を同時に投与した場合、CTX, Desacetyl CTX, ABPC いずれも単独群と併用群の間に有意差がなく、また CTRX と ABPC を同時投与した場合でも同様であった。すなわち CTX, CTRX は ABPC と併用しても相互の髄液中移行に影響はないと考えられた。しかし 2 剤を併用するなら Gram 陽性菌は ABPC に任せて、陰性菌は LMOX, CAZ, AZT でカバーしてもよいと考えられる。これらと ABPC 同時投与の場合、これらは両群間に有意差がなかったが、ABPC では併用群の方が有意に低下しており、併用によって ABPC の髄液中移行が妨げられると考えられた。併用による髄液中濃度の低下が人体でも起こるか否かは分からないが、人体での検討は不可能なので本症の特性から考えて不利な可能性のある組合せは避けるべきである。以上殺菌力、髄膜炎家兎における髄液中移行効率、ABPC との併用時の功罪からみて CTX あるいは CTRX と ABPC の併用で開始するのが適当と考えられる。

さて本症の化学療法の問題点は血液髄液関門のために抗生剤の移行が制限されていることであるので、より効果的に髄液中移行を得るための投与方法について検討した。前述の家兎 *S. aureus* 髄膜炎を用い、ABPC, CTX, CTRX, LMOX について 1 時間点滴静注時と one shot 静注時の髄液中移行を比較した。4 薬剤の成績をまとめると移行効率としては one shot 静注の方がより効果的であったが、髄液中濃度に関しては一定の傾向は認められなかった。また CTX を除く 3 剤の髄液中濃度曲線は途中で交差し、後半は 1 時間点滴静注時が高く推移していた。そこで実際に one shot 静注あるいは 1 時間点滴静注した時の髄液中生菌数の変化を家兎 *E. coli* 髄膜炎を用いて検討した。これまでの実験で用いた *S. aureus* 209 P 株は弱毒で接種 24 時間後にはほとんど菌が回収できないので、髄膜炎患者由来の *E. coli* 宮本株を用いて血中髄液中濃度、髄液中生菌数を測定した。この方法での死亡率は 10⁵~10⁶ CFU/ml 接種で半数近くが、10⁷ CFU/ml でほとんどが 24 時間以内に死亡する。まず髄液中移行は *S. aureus* の成績と類似しているが髄液中濃度は途中で交差しており血清中濃度も one shot 静注の方が低く平行に減少

し、*S. aureus* の時と異なった推移を示した。そこで *S. aureus* 髄膜炎に 50 mg/kg の投与量で検討すると *E. coli* 髄膜炎と類似した結果が得られ、この差は投与量の差による可能性が考えられた。

次に髄液中生菌数は各群の平均値でみると 1 時間点滴群では減少するが、one shot 群では再増殖していた。個体毎には、6 時間後生菌数が 10^2 CFU/ml 以下に減少しなかった家兎数は点滴群が 8 羽中 2 羽、one shot 群が 9 羽中 3 羽である。投与前の生菌数が 10^3 CFU/ml 以下の個体では全例 6 時間後には 10^2 CFU/ml 以下に減少していたので、投与前の生菌数が 10^4 CFU/ml 以上の個体について検討した。点滴群では 3 羽とも減少しているが one shot 群では 2 羽が再増殖、他の 1 羽も減少していない。これら 3 羽ずつの濃度推移は血清中、髄液中ともに one shot 群が低く、AUC の比較でも低かった。この髄液中濃度の差が生菌数変化の差を反映していると考えられた。今回取り上げた CTX は *S. aureus* 髄膜炎と *E. coli* 髄膜炎の間で投与量の差によるためと考えられる異なった現象を示したので one shot 静注、点滴静注の良否に関して断言はできなかったが、*E. coli* 髄膜炎における CTX と類似した濃度推移を *S. aureus* 髄膜炎で示した ABPC、CTRX においては生菌数の推移も同様に 1 時間点滴の方がより減少することが可能性として考えられた。

シンポジウム (I) : 化学療法の判定評価と細菌学的検査

司会のことば

三 木 文 雄

多根病院内科

守 殿 貞 夫

神戸大学泌尿器科

抗菌薬による感染症の化学療法の効果判定、あるいは、それを基にした抗菌薬の薬効評価に際しては、治療対象とした感染症の起炎病原体の消長、すなわち細菌学的効果がきわめて重要な判定評価項目であることは、化学療法の本質からいって、誰れもが認めるところである。

しかしながら、化学療法前後の細菌検査のためには、検体採取をどの時期に行うべきであるのか、用いる検体として何が最も適切であるのか、呼吸器感染症における喀痰のように化学療法が奏効して、細菌検査のための検体採取が不可能になった場合にはどのような判

断を下すべきかなど、細菌学的検査の基本的な問題について、これまであまり系統がてて議論されていなかった。

また、起炎菌の決定が必ずしも容易でない感染症に対する化学療法においては、起炎菌の正しい把握に向けての努力とともに、起炎菌不明の症例に対する化学療法と、起炎菌の判明した症例に対する化学療法とでは、その判定評価にいかなる判断を加味すべきかなど、検討すべき多くの問題点が残されている。

本シンポジウムにおいては、呼吸器、尿路、胆道・外科系各感染症について、これらの問題点を中心に論議された。

各シンポジストの報告内容や御意見は個々に述べられているのでここでは重複を避け、全般を通して細菌学的検査の立場から化学療法の判定評価がいかにあるべきかをまとめてみた。

各種感染症に対する抗菌剤の判定評価には細菌学的効果が最も重視されるべきであり、効果判定の採用例はすべて起炎菌陽性症例であることが本来の姿である。しかし、各科領域の感染症においてこのように細菌学的効果を中心に薬効判定可能な対象疾患を多数例集積しえるであろうか。本シンポジウムで論議された感染症のなかで、この条件を充足しうるとすれば尿路感染症がその代表であり、下気道感染症がこれに次ぐものと考えられる。しかし、後者では起炎菌陽性症例にこだわりすぎると、現実の臨床の場とは異なった、片寄った症例群に対する薬効評価となる危険性が指摘された。このことについては、他の肺炎、肺化膿症、胆道感染症ならびに腹膜炎についても同様なことがいえる。

この事実から起炎菌を証明しえない症例を薬効評価の対象とする場合は、炎症所見の明確な症例を選択すれば適正な判定を行いうる可能性が示唆された。

尿路感染症は病原菌の検索、同定が比較的容易なため、起炎菌陽性例を対象として細菌学的検査成績による効果判定が行われている。しかし、本症でも尿中抗菌剤濃度を考慮しての検体採取時期、難治性であるカテーテル留置症例の取扱い、治癒ならびに再発判定時期などの問題点が残されている。

1. 気道感染症

山 口 恵 三

長崎大学医学部附属病院・検査部

気道感染症において化学療法の対象となる疾患としては、細菌の関与が高い慢性気道感染症が主なものである。本疾患は、発熱に加えて、咳嗽、膿性痰および

その量の増加などの典型的な臨床症状を呈する。また、検査所見としては白血球数の増加、CRPの陽性化、血沈の亢進などの炎症所見を特徴とし、起炎病原体の推定は気道分泌物の細菌学的検索によって行われる。

抗菌薬の効果判定は、通常、これらの臨床症状や炎症所見の改善度ならびに起炎病原体の消長を参考に総合的に行われるが、臨床的所見と細菌学的所見が必ずしも一致せず、その判定に苦勞する場合がある。その最も大きな理由としては、慢性気道感染症の起炎病原体は口腔内常在細菌叢を形成している一部の菌に起因することが多いため、これらの菌が分離されてもその起炎性の判定がしばしば困難であること、気道感染症といってもその病態は様々で、臨床効果の反応が一樣でないことなどが挙げられる。

そこで、新薬の薬効評価時において、起炎菌がどの程度判明し、その消長と臨床的效果にどの程度の相関性が認められているかを検討してみた。その結果、起炎菌の判明率は約70%で、年代や試験法による差は特に認められなかった。また、細菌学的効果と臨床的效果の相関性に関してはヘモフィルスと肺炎球菌では約90%と高い値を示したが、クレブシエラと緑膿菌のそれは60~70%とやや低い傾向にあった。

次に、全国レベルで行われた新薬の比較試験を例に取り、病原体の分離同定法について塗抹標本を中心に若干の解析を加えてみた。その結果、塗抹標本で明かにヘモフィルスや肺炎球菌の存在が疑われるにもかかわらず培養で検出されていない例、治験直前にすでになんらかの抗菌薬の投与が行われていたと思われる症例、検体中にはっきりした炎症所見が認められなかった例などがかなり高い頻度で存在しており、検体の品質管理の不充分さに加え、分離培養技術にもいまだ問題があることが示唆された。すなわち、実際の治験の場においては起炎菌決定のための努力があまり真剣になされておらず、また起炎菌の分離同定のための方法論や決定のためのしっかりした基準もいまだ充分確立されておらず、これらのことが細菌学的効果と臨床学的効果に乖離がみられる大きな要因になっているものと考えられた。

抗菌薬の臨床効果を正しく判定するためには、起炎病原体を正確に把握し、その消長を観察することがきわめて重要であることはいうまでもない。したがって、細菌学的検索に際しては、感染症における起炎菌決定法の原点にまず立ち戻り、塗抹検鏡の成績を参考にした検査材料の厳重な品質管理（炎症細胞の確認、および抗生剤の使用のチェック）を怠りなく行うよう努力すること、また分離培養技術の向上および新たな特異

抗体を導入した細菌学的検査法の改善などについても最大の努力を払うよう心掛けることが大切だと思われる。

2. 肺炎、肺化膿症を中心に

矢 木 晋

川崎医科大学呼吸器内科

呼吸器感染症の診断においては、臨床症状や画像所見、および血液・生化学検査所見による鑑別をはじめ、細菌学的検査による起炎菌の検索がなされる。しかしながら、呼吸器系における分離菌の起炎性の判定は容易ではなく、肺炎・肺化膿症における化学療法判定評価においても、より正確な起炎菌の決定がなされているかが特に重要となる。

まず1984年より現在までに経験した市中肺炎137症例および院内肺炎44症例について、起炎菌分離率をはじめ分離不能症例の背景因子を検討したところ、両肺炎例とも40~45%に起炎菌が分離されていなかった。未検出例のうち明らかな原因を認めなかったものは両肺炎例とも約45%であり、10~20%の症例は検査段階にて充分量の抗生剤が投与されており、また喀痰検査が化療開始3日以上後に行われたものが11~17%に、さらに喀出痰を得られなかったものが15~33%あった。このことより起炎菌不明例の半数以上は、起炎菌を分離できる可能性を有していた。

起炎菌検出率向上のための努力としては、局所採痰などの検体採取に関するもの。次いで喀痰洗浄法や定量培養などの分離、同定に関するもの。また直接検出を目的としたDFA、DNAプローブ法や血清学的診断法と多岐に渡っている。特に分離、同定に関するものとし、当院では1987年より定量培養法に喀痰洗浄培養法を併用している。喀痰洗浄法に関する基礎検討では、約50%の検体は常在菌数の減少を認め、主要菌種については、*K. pneumoniae*、*X. maltophilia*、*S. epidermidis*などは約半数に菌数の減少を認め、口腔内に常在する可能性の高い菌種において、減少が著しかった。さらに*S. pneumoniae*の菌数には変化はなかったが、*H. influenzae*は増加を認め、*H. influenzae*の分離率向上への有効性が示唆された。

この喀痰洗浄法の臨床効果を比較する目的で、さらに検討を加えた。84年より86年までの市中肺炎例67例の起炎菌分離率は52.5%であり、喀痰洗浄培養法を併用した87年より89年までの市中肺炎例70例での起炎菌分離率は60.7%と、約8%の向上を認めた。両群を比較すると、*S. pneumoniae*は29%から27%と、

ほぼ横這いであったが、*H. influenzae* は 29.0% から 37.8% へ増加し、臨床例においても *in vitro* の成績とほぼ同様の傾向を示した。

このように起炎菌決定のための努力を続けているものの、全例における起炎菌の決定は困難と言わざるを得ず、化学療法の評価に関して細菌学的な評価のみでは不可能と思われた。そこで、定量化が可能な他覚的な主要パラメーターである体温、白血球数、CRP、赤沈値について検討したところ、95%の症例において3項目以上のパラメーターが陽性を示した。また治療開始後よりの喀痰よりの菌消失期間は、*S. pneumoniae* による肺炎例では3日以内に81%が消失し、同様に *H. influenzae* による肺炎例では61%が3日以内に消失し、4日目には78%が消失していた。

4つのパラメーターの7日間の経時的変化では体温、白血球数、CRPは3日目には有意差をもって、初日より低下したが、赤沈値のみ、ほとんど初日と差はなかった。7日目にはすべてのパラメーターとも低下しており、特に体温、白血球数、CRPの動きは、喀痰検出菌の推移とほぼパラレルに動いていた。さらに有効例のパラメーターの3日目の改善率を見ると、体温は90%、白血球数は74.5%、CRPは66.2%に改善を認めていた。しかし赤沈値は16.9%が改善したにすぎず、早期の効果判定には不適と考えられた。また7日目には体温、CRPは、ほぼ100%に、また白血球数も84.3%が改善しており、7日目には赤沈値を除き、他のパラメーターは改善しているものと思われた。

以上の結果より、体温、白血球数、CRPのパラメーターは有効な化学療法が行われていれば3日目には改善傾向を示しており、起炎菌分離不能症例においてもこれらのパラメーターを中心として、さらに胸部X線所見、臨床症状の改善度を考慮することにより、化学療法開始後3日目には最初の効果判定は可能と考えられた。

3. 尿培養に関する諸問題

荒川 創一
神戸大学泌尿器科

検討項目：(1) Dip-slide 尿培養における見かけ上の菌消失の問題 (IPM, CMX+CFS; 複雑性 UTI), (2) ARD (antimicrobial removal device) による尿中抗菌薬の除去 (IPM), (3) 投薬終了1週間後の再発 (複雑性 UTI; カテーテル留置例…CAZ, CMX+CFS, カテーテル非留置例…経口セフェム), (4) 抗菌薬の尿中濃度と細菌学的効果 (MIC との関連, *E. faecalis*; 経口セ

フェム)。

検討成績の小括：(1) IPMによる検討：i) 尿中に残存する抗菌薬を洗浄除去し Dip slide に塗布した場合；Slow growing bacteria (3～4日間の培養ではじめて検出されるもの) の検出される頻度が高くなっていった。ii) これらが、薬効評価上は消失とされても、休薬後再燃をもたらしやすいことが示唆された。

CMX+CFS (併用) による検討：i) UTI 基準合致の複雑性 UTI に抗菌薬を5日間投与し、最終投薬(10回目)後2～4時間②と10～24時間④の尿につき、Dip-slide 培養を行い比較した。ii) (a) で消失し、(b) で $\geq 10^3$ /ml 検出されるものが76例中7例みられ、菌陰性化率を前者が評価した場合64%、後者では55%となった。(2) i) 人工尿中で *P. aeruginosa* と IPM を混和し ARD 処理すると、短い接触時間(ローターにかける20分間)では、1 MIC 以下の場合菌数は不変であるが、4 MIC ではやや減少していた。ii) ARD により IPM は充分除去された。iii) 寒天重層法のように検体を希釈して菌数を測定する場合に、含有抗生物質は菌発育に影響を与えなかった。(3) i) -1. カテーテル留置例に5～10日の CAZ または CMX+CFS 投与を行い除菌されても、膿尿が残存していれば7日間以内に大多数が再発する。2. その場合、特に緑膿菌感染では再燃が多い。3. カテーテル留置の緑膿菌感染例では、10日間の治療で除菌され膿尿が陰性化しても、終了後7日以内に再燃することが多い。ii) -1. カテーテル非留置複雑性 UTI で、経口抗菌薬の5日間または14日間投与により細菌尿、膿尿とも消失した症例のうち約1/4が、7日間休薬後には再発していた。2. 同じく14日間投薬により細菌尿消失、膿尿残存例では7日間休薬により半数近くが再発していた。3. 尿路結石を基礎疾患とする症例では、特に再発傾向が強かった。(4) i) 傾向セフェム剤については、非適応菌である *E. faecalis* においても、尿中濃度と除菌されるものの MIC が対応していた。ii) 尿路感染症における適応菌種概念については検討の余地があると思われる。

複雑性 UTI 薬効評価のための提案：1. 対象：化学療法で感染が治療に導けるものとそうでないものとに分け、主として前者を対象とする(前者とは神経因性膀胱、前立腺肥大症新鮮例など、後者とはカテーテル留置例、感染結石保有例など)。2. 薬効判定日：UTI 基準のそれ(最終投与から0～2日後)以外に、尿中抗菌薬がなくなった時点での細菌学的評価を行う。この判定日については試験薬剤の体内動態により多少異なる。3. 再発判定：上記1の治癒を期待し得る基礎疾患群では投与終了1～2週間後に再発判定を行う。

4. 尿路感染症における薬効評価の再検討 特にカテーテル留置症例について

松本 哲朗・熊澤 浄一
九州大学医学部泌尿器科

尿路感染症の抗菌化学療法の効果判定における細菌学的検査は、他領域感染症に比較し、比較的容易である。すなわち、尿の無菌的採取が比較的可能であり、しかも頻回に採取可能であるからと考えられる。しかしながら、より正確な効果判定とは、より精度の高い細菌学的評価が行われるべきである。

今回は、抗菌化学療法の判定が、一般に困難であるカテーテル留置症例について、検討したものを報告し、あわせて、尿培養における問題点と検尿の精度上昇のためのテストテープの利用等について、我々の見解を述べる。

複雑性尿路感染症に対する Double blind Trial においての、最近の5つのトライアルについてカテーテル留置例とカテーテル非留置例の成績を検討し、以下の結果を得た。

1) カテーテル留置症例は明らかに薬剤の治療効果が劣る。

2) カテーテル留置例での治療効果の劣る主要因は尿中細菌消失率の低下による。

3) この原因として、カテーテル留置例に混合感染の多いことやMICの高い菌が多く、抗菌スペクトラムの狭い薬剤には不利となる。

次に、カテーテル留置例においては採尿法として、どのような尿を用いるべきかとの疑問がある。そこで、数か月以上にわたる長期留置カテーテル症例について、閉鎖式導尿システムのバッグ内尿、数分間のカテーテルよりの滴下尿、カテーテルの穿刺尿およびカテーテルを通じての生食による洗浄尿について培養し、以下の結果を得た。

1. カテーテル留置症例での採尿は、バッグ尿、滴下尿、穿刺尿および洗浄尿で菌数に変化はなかった。

2. 菌種は洗浄尿で最も多く、穿刺尿で最も少なかった。

次に、グラム陰性桿菌(すなわち、GNR)の菌体成分であるエンドトキシンは、GNR感染症の良い指標の一つである。このエンドトキシンの測定には従来より、リムラステストで半定量的に測定されていたが、最近エンドスペースー法による定量が行われるようになってきた。このエンドトキシンの尿中濃度と培養成績を比較し、以下の結果を得た。

1. 尿中のエンドトキシン濃度はGNR感染のよい指標となる。

2. 尿中エンドトキシン陽性で、培養陰性のは尿中での薬剤の残存を意味している。

3. ウリカルトによる菌の定量は、希釈法に比し、残存薬剤の影響を受けやすい。

最後に、尿検査における沈渣法の困難さを考え、テストテープ法の薬効評価への導入について検討し、テストテープ法による尿中白血球の測定は、薬効評価に使用できるものと考えられた。

5. 胆道感染症

青木 洋三・谷村 弘
和歌山県立医科大学消化器外科

胆道感染症の治療効果判定の指標のうち、抗生物質の薬効判定としては胆汁中細菌数の消長が最も基本的なものとの立場から、胆嚢炎、胆管炎、総胆管結石症でT-チューブ挿入、または他法で連続して胆汁が採取可能な10症例を対象に、抗生物質投与後の胆汁中抗生物質濃度、生菌数、直接細菌に由来する β -lactamase活性、炎症に伴い好中球、マクロファージより分泌されるlysozyme活性を測定した。抗生物質は、術前にいかなる抗生物質の投与も受けていない症例にはFMOX、何らかの薬剤の投与を受けている症例にはCPMを、手術日は入室直後の1回、以後3日間は朝夕1回1gを30~60分かけ点滴静注した。ただしFMOXの血中半減期の短いことを考慮し、手術日のみは2gとした。胆汁は手術時T-チューブ挿入直後、入室抗生物質投与1, 2, 4, 6時間後、第1病日朝の投与直前、投与4時間後、第2, 3病日朝の投与直前に採取した。

抗生物質濃度は投与2~4時間後にピークに達し、以後漸減した。第1病日以降は、投与前でも低値ながら認められた。手術時採取胆汁に細菌を証明した7例中、4例は2~5種の複数菌感染であった。*E. coli*, *K. pneumoniae*がそれぞれ3例に、*E. faecalis*, *E. faecium*が2例に、その他*A. hydrophila*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *Candida*が検出された。*E. coli*($10^4 \sim 10^5$ CFU/g)は2例で1回目投与1時間後に、1例で第1病日の投与後に消失した。*Klebsiella*($10^4 \sim 10^5$ CFU/g)は1回目投与1時間後に消失したが、1例のみいったん減少後再増加し、3日後には投与前の菌量を凌駕した。*Candida*では術後の出現や再増加がみられた。胆嚢管での胆石嵌頓による急性胆嚢炎に対し経皮経肝胆嚢ドレナージを施行した症例では、胆嚢胆汁中への

CPM 移行はきわめて悪く、*C. perfringens* は1回目投与6時間後に胆汁中から消失したが、*K. pneumoniae* は3日後も消失しなかった。これら10症例は合併症もなく順調に経過し、平均32.1日で退院、もしくは根治手術が施行できた。

そこで、臨床的に何ら問題がなかったにもかかわらず、抗生物質投与後速やかに菌が胆汁中から消失した症例と消失しなかった症例とが存在した理由を明らかにするため、血清AI-P値の正常群、高値群に2分し、両抗生物質に比較的感受性の高い *E. coli* と *K. pneumoniae* の消長を検討した。正常群では抗生物質の第1回目投与1～2時間後に両菌は速やかに消失したが、高値群では手術日を含め4日間、抗生物質投与にも反応せず存在した。したがって肝機能が正常で、胆汁うっ滞が存在しないような症例では、胆汁中細菌数の消長は4日間という短期間での薬効評価のよい指標になるといえる。

胆汁中 β -lactamase 活性を測定すると、胆汁中細菌数とはほぼ並行して変動する症例と、胆汁中細菌は第1回目の抗生物質投与1時間後に消失しているにもかかわらず β -lactamase 活性が経日的に上昇し、現存する菌量と β -lactamase 活性が一致しない症例とが存在した。前者では胆道感染症における薬効評価は β -lactamase によっても判定し得るが、後者では抗生物質による β -lactamase の誘導も考慮に入れる必要がある。

胆汁中 lysozyme 活性は、測定し得た8例中7例は有菌例、無菌例を問わず、また抗生物質の投与回数にも関係なく血中での正常値とされる $10 \mu\text{g/ml}$ 以下の範囲で変動し、胆石の胆嚢管嵌頓による急性胆嚢炎例での胆嚢胆汁のみ高値を示した。膿様胆汁中の好中球、胆嚢脱落上皮に由来するものと思われ、lysozyme 活性は特殊な例を除き、抗生物質の薬効評価の指標とはなり難い。

以上より、胆道感染症に対する化学療法において、早期の治療効果判定の指標として、胆汁中菌量の消長や β -lactamase 活性の測定は有用であると考える。

6. 穿孔性腹膜炎

品川長夫

名古屋市立大学医学部第一外科

目的：穿孔性腹膜炎を対象とし化学療法の判定評価において細菌学的検査はいかにあるべきか、またどの程度重要であるかについて検討した。

対象：穿孔性腹膜炎で手術が施行された症例を対象

とした。術後の腹膜炎およびドレナージ術のみの症例は除外した。内訳は虫垂穿孔が115例、十二指腸潰瘍穿孔が63例、結腸穿孔が19例、小腸穿孔が17例、胃潰瘍穿孔が10例、胆汁性腹膜炎が6例およびその他が5例である。細菌学的効果は消失、部分消失、存続、菌交代、増加、菌陰性（不明、出現）とし、臨床効果は著効、有効、やや有効、無効に分類した。

成績：手術時に採取した腹水について、細菌が分離されなかった症例が53例あった。いずれも十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎などの上部消化管穿孔例であった。特に穿孔より手術までの時間の経過の短い症例ではこの傾向が強かった。腹水中細菌陰性の53例のうち薬剤投与後においても細菌が分離されなかった症例が39例(73.6%)あった。残る14例では術後5～8日後に細菌が証明された。これらの有効率は42/53(79.3%)であり、有効例中には1例の創感染がみられたが、効果のなかった11例では6例に術後感染が認められた。16株の細菌が分離されているが1例を除きすべてグラム陽性球菌であった。手術時の細菌が陽性であった182例では、臨床効果が著効例では細菌の消失率が78.7%、有効例で73.1%、やや有効例で57.1%、無効例で9.7%であり、臨床効果と細菌学的効果は全く一致した。また細菌の部分消失、菌交代、増加は、臨床効果がやや有効か無効例に多くみられた。これらの術後感染発症率は、著効例で4.3%、有効例で7.5%、やや有効例で33.3%、無効例で29.0%であり、効果のない症例に多くみられた。化学療法後に分離された細菌をみると、臨床効果がやや有効か無効例では *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.などのグラム陰性桿菌が多く、著効あるいは有効例では coagulase negative *Staphylococcus* などのグラム陽性球菌が多い傾向であった。薬剤投与日数との関係を見ると、いずれも7～10日間の投与例数が多かったが、臨床効果では著効例で短く、細菌学的効果では消失例で短かった(T-検定, $P < 0.05$)。

現在まで穿孔性腹膜炎は手術時の腹水中細菌の有無にかかわらず臨床効果が判定されてきたが、同程度の手術侵襲と考えられる症例で臨床効果を比較してみた。これによると腹水中細菌陰性例では79.3%、陽性例では64.3%の有効率であった。

結語：1 穿孔性腹膜炎でも十二指腸潰瘍穿孔など手術時の腹水中細菌が陰性のものがある。2 穿孔性腹膜炎における化学療法の判定評価は、術後感染症の予防効果と感染症の治療という2方面より判定しなければならない。3 穿孔性腹膜炎における化学療法の判定評価において細菌学的検査は重要である。

穿孔性腹膜炎では、抗菌薬の評価において感染症の治療としては不適当な症例がある。しかし、菌陽性例では術後感染予防の評価も兼ねて施行できる。薬剤の投与日数についても臨床効果および細菌学的効果と関連があるため積極的に化学療法の判定評価に取入れなければならない。また高齢者の増加があるなかで年齢も考慮した化学療法の効果判定が必要になると考えられた。

特別発言

副 島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

第37回日本化学療法学会総会において報告した「抗菌薬臨床評価検討委員会」での成績の一部を発表した。

1 臨床効果と臨床観察項目の相関：臨床効果と相関の高い項目は、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、であり、次いで体温、白血球数などであった。びまん性汎細気管支炎を除いた慢性気道感染症群では、喀痰性状、CRP、白血球数などの相関が高かった。

肺炎例のみについて体温37.5以上、白血球数9,000以上、CRP(++)以上をみると、これら3条件をすべて満すものは全症例の28.0%にすぎなかったが、これら炎症所見が明確でしかも基礎疾患を有しない肺炎群では、判定不能や除外率が2.6%と最も低く、有効率も高い傾向がみられた。すなわち比較試験の対象症例は体温、白血球数、CRPなど炎症所見が明確で、基礎疾患の有無により層別化して判定する必要がある。

2. 臨床観察項目の経日的変化：肺炎群での著効、有効例では、体温、白血球数は3日後に正常化し、CRPは7日後、胸部X線は7日から14日で正常化している。慢性気道感染症群での著効・有効例でも体温、白血球数は3日後に正常化し、CRPは7日以後正常化がみられた。

すなわち比較試験での症例の選択は中等症以下の症例で、肺炎では70歳以下の発熱、白血球数増多、CRP(++)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肺疾患で、明らかな膿性痰とCRP(++)以上であることが必要である。

効果判定のため観察項目は、肺炎では胸部X線、体温、CRP、白血球数が、慢性気道感染症群では喀痰性状と体温、CRP、白血球数が重要であり、これらの項目について3、7、14日と経日的にチェックする必要がある。

3 臨床効果と検出菌の消失：肺炎ではS.

pneumoniae, *S. aureus*, *H. influenzae*の消失率と臨床効果がよく相関しており、慢性気道感染症でも*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*の消失率と臨床効果がよく相関していた。しかしその他のグラム陰性桿菌類、特に緑膿菌と臨床効果との相関は認められなかった。

化学療法の臨床評価のためには細菌学的検査は不可欠であるが、現在必ずしも満足すべき結果が得られていない。今後の問題点として検査材料の品質管理が必要であり、検体採取や検査法の精度の向上が望まれる。特にGram染色を主とする塗抹検査の重要性を再認識するとともに、抗原検索など特殊検査の開発も必要であろう。また分離菌の起炎性についての検討も必要である。

シンポジウム (II)：悪性腫瘍に対する Targeting chemotherapy とその臨床的評価

司会のことば

山 田 龍 作
和歌山医大放射線科
藤 本 幹 夫
市立藤井寺市民病院

制癌化学療法が始まって、すでに半世紀が過ぎた。その間、化学療法のみで治癒が得られた癌腫も認められるようになったが、まだ全体の数%に過ぎない。固形癌ではなお成績は不良である。その最大の原因は選択毒性を有する制癌剤がまだ得られていないことにある。さらに、抗癌剤特有の副作用が治療のlimiting factorとなっている。そこでできるだけ副作用を少なくして、効果を高めることを目的に、種々の方法が考案され試みられてきた。1958年Creechらが開発した局所灌流法regional perfusion、1950年Kloppらがnitrogen mustardを動脈内に注入したのが始まりと言われる動注療法intraarterial infusionが、今回シンポジウムに取り上げたtargeting chemotherapyの「はしり」といえる。わが国では、白羽、酒井らにより初期の報告がみられる。灌流法は大量の血液を必要とすること、薬液の漏出問題、治療の繰り返しが難しいことなどから、現在四肢の悪性腫瘍のみに限って用いられているが、動注療法は血管造影の機材、技術の進歩に伴って、今日臨床に広く応用されるようになった。chemoembolizationは今や日本全国で行われており、肝臓癌治療のfirst choiceとなっている。

さらに、腫瘍生物学、drug delivery system (DDS)の進歩はangiotensin-II、マイクロソフィア、モノクロナール抗体、温熱療法などの新しい治療法を可能にした。

このシンポジウムではそれぞれの方法による治療の現況とメリット、デメリットを述べていただき、さらに将来への可能性や、延命のみではなく治癒をもたらすための工夫などについて検討したいと考えている。

1. 動注化学療法の技術的進歩と臨床効果

荒井 保明

愛知県がんセンター放射線診断部

1. はじめに

悪性腫瘍に対する動注化学療法は、最も primitive な targeting chemotherapy としてすでに約 40 年の歴史をもっているが、いまだ技術面が確立しておらず、標準化された治療法とはなっていない。しかし近年の技術および器材面における著しい進歩は長期にわたる動注化学療法を可能とし、臨床的にも優れた成果を上げつつある。今回その現況を我々の転移性肝癌に対する動注化学療法の知見に基づき紹介、報告した。

2. 金属コイルによる血流改変術

一般に約 30% の症例は 2 本以上の肝動脈を有しており、これらの症例に対しては、経カテーテル的に不要な肝動脈内に金属コイルを挿入し、これを閉塞する。閉塞された領域への血流は残された肝動脈から肝内側副血行路を介して供給され、この結果複数の肝動脈は残された肝動脈に一本化される。また、胃十二指腸動脈にも金属コイルを挿入することにより、薬剤流入による胃十二指腸障害の発生が予防できる。

3. 経皮的カテーテル留置

経皮的カテーテル留置法としては大腿動脈経由や左上腕動脈経由があるが、我々は左鎖骨下動脈経由を用いている。カテーテル挿入には小切開を要すが、局所麻酔下に通常 1 時間前後で施行できる。さらにカテーテルの末端には埋め込み型ポートを接続するが、これにより感染などの合併症が軽減され、患者に日常生活上の制約を加えることなく外来通院にて容易に動注を反復施行することが可能となる。

4. 技術面についての結果と最近の工夫

192 症例中、177 血管に金属コイルを挿入し、血流改変術を施行した。左鎖骨下動脈経由の肝動脈への超選択カテーテル挿入成功率は 94% であった。またカテーテルの dislocation は 7% であり経皮的カテーテル留置法としては良好な成績であった (Bottino は経皮的

挿管法で 44% と報告している)。一方胃十二指腸潰瘍が 16% に見られ、その大部分は右胃動脈を介しての前庭部小弯の潰瘍であった。このため最近右胃動脈塞栓用のガイドワイヤーと金属コイルを開発し、これまで 30 余例にこれを施行し、成功率は約 75% となっている。また肝動脈閉塞が 19% に認められ、これに対してはカテーテルを留置後、総肝動脈内に金属コイルを挿入する方法を考案し、施行している。これは胃十二指腸動脈あるいは右胃動脈よりの血流を求肝性として利用することで、流血中のカテーテル走行距離を短くし肝動脈閉塞を予防しようとするものである。

5. 臨床成績

切除不能転移性肝癌 93 症例 (大腸癌 31, 胃癌 26, 乳癌 36) に対し、5 FU, ADR, MMC の 3 剤を用いた肝動注化学療法の phase II study を行った。直接効果は大腸癌 63% (CR 1, PR 18), 胃癌 79% (CR 4, PR 15), 乳癌 73% (CR 2, PR 22) であり、50% 生存期間は overall で大腸癌 352 日, 胃癌 449 日, 乳癌 300 日であった。このうち肝外病変のない症例では大腸癌 740 日, 胃癌 517 日, また癌性胸腹膜炎を伴わない乳癌では 452 日であり、従来の報告に比べ生存期間の延長が示唆された。しかし生存期間延長についての科学的な評価はまだなされておらず (欧米での大腸癌肝転移に対する FUDR を用いた randomized study では生存期間に対する impact は認められていない)、今後の課題と思われる。

6. まとめ

① 技術的進歩によりきわめて少ない侵襲で外来通院による計画的動注化学療法が可能となっている。

② この技術的背景の充実に基づき、動注化学療法についての科学的検討と位置付けを行ってゆくことが、今後の課題と思われる。

2. Lipiodol をキャリアーとする targeting chemotherapy—油性制癌剤動注療法—

今野 俊光

熊本大学医学部第 1 外科

切除不能なほど進展した癌に対する化学療法の効果はいまだ不満足な成績しかえられず、特に肝硬変を高率に伴う肝細胞癌例では治癒切除されることが少なく、化学療法に頼らざるを得ない例が多く存在している。これらの症例に対して行われていた全身化学療法、動注化学療法の成績も悲観的なものでしかなかった。併存する硬変肝に damage を与えることなく、しかも確実なる抗腫瘍効果を有する療法の開発を目的として、

油性造影剤 lipiodol ultrafluid は動脈内投与すると腫瘍内を選択的に停滞する点を利用して、すなわち、lipiodol を制癌剤のキャリアーとして用いた targeting chemotherapy を試み、良好な成績を得たので報告する。

対象と方法：

実験的、臨床的に lipiodol 動注後の lipiodol の動態および腫瘍内血流について検討したところ、lipiodol は投与動脈より末梢に存在する腫瘍部と非腫瘍部にそれぞれの血流量比によって原則的には配分され、非腫瘍部に流入した lipiodol は臨床的には 24 時間、実験的には 7 日位でほぼ完全に除去されるのに、腫瘍部に流入した lipiodol は長期にわたって停滞した。すなわち、非腫瘍部の lipiodol が除去された後は、lipiodol は腫瘍内を選択的に停滞することとなった。lipiodol の停滞している腫瘍新生血管内の血流は保たれていることが判明している。以上の点を考慮すると、制癌剤を lipiodol をキャリアーとして腫瘍部に targeting するためには、油である lipiodol の中に制癌剤を溶解し、しかも制癌剤が lipiodol 中から徐々に放出される剤型でなければならない。これらの条件を満たし、targeting の成立が確認されたものを油性制癌剤と呼んでいるが、これには SMANCS/lipiodol, aclasinomycin/lipiodol, adriamycin/lipiodol, mitomycin C/lipiodol 等があり、これらを Seldinger 法を用いて、肝細胞癌 310 例に対して動脈内投与した。切除可能例に対し術前投与を行った 46 例と本法のみで治療を行った切除不能例が 264 例であった。切除不能例の大部分 (98%) は肝硬変を合併しており、その程度は Child A; 87 例, Child B; 116 例, Child C; 56 例であった。切除不能例における初回動注時における癌の拡がりは 1 区域以内; 39 例, 2 区域; 81 例, 3 区域; 57 例, すべての区域に癌が存在するか遠隔転移を有していた例が 87 例であった。

結果：

1) 抗腫瘍効果

AFP 陽性 181 例中定量できた 168 例中本療法後に低下したものは 156 例 (93%), 不変 3 例, 上昇 9 例であった。切除不能例中、腫瘍の大きさの推移が血管造影と CT で測定できた 209 例でみると縮小したものの 197 例 (94%), 不変 6 例, 増大 6 例で、大部分の症例で腫瘍縮小が認められた。

本療法の最も良い適応となる Child A, B の症例で、癌の進展度が 3 区域以内で遠隔転移のない 137 例で初回動注後の予後をみると 1 年生存率 83%, 2 年生存率 48%, 3 年生存率 39%, 5 年生存率 32% で、切除症

例に勝るとも劣らない成績であった。

2) 副作用

発熱が約半数の症例で認められたが一過性のもので、肝機能上も影響は少なく、使用する制癌剤が量的に少ないため骨髄抑制がみられる例は無かった。

結論：Lipiodol をキャリアーとして種々の制癌剤を腫瘍部へ targeting することにより、確実なる抗腫瘍効果と副作用の軽減が得られ、制癌剤の targeting が制癌剤の選択毒性の低値を補う有力な方法であることが、臨床的に認められた。

3. 血流遮断下動注療法 “Arterial Stasis Chemotherapy”

佐藤 守男・山田 龍作

和歌山医大放射線科

目的：血流遮断下動注療法 (ASC) とは、腫瘍栄養動脈を選択的にバルーンカテーテルを挿入し、バルーンを膨張させることにより血流を遮断し、抗癌剤を注入する治療法である。抗癌剤は血流に稀釈されることなく高濃度長時間腫瘍局所で作用することが期待される。本療法を悪性腫瘍に試み、その治療効果を検討した。

対象と方法：対象は肝細胞癌 86 例、膀胱癌 66 例、子宮癌 18 例である。肝細胞癌例は、いずれも門脈一次、本幹に腫瘍栓を有する Stage IV で肝動脈塞栓術が適応外とされた症例である。肝細胞癌例では肝動脈に、子宮癌、膀胱癌では両側内腸骨動脈に選択的に 5 Fr バルーンカテーテルを挿入した。抗癌剤として肝細胞癌には MMC 10 mg, ADR 20 mg, cisplatin 25 mg, 膀胱癌には MMC 10 mg, ADR 20 mg, cisplatin 50 mg, 子宮癌には MMC 10 mg, ADR 20 mg, cisplatin 50 mg, pepleomycin 10 mg を用い、生食 300 ml に溶解し 30 分間かけ注入した。治療後の一次効果を血管造影, CT 等の画像診断ならびに肉眼的検討で総合的に検討した。治療継続可能例では、1~2 か月に一度の頻度で繰り返し ASC を行った。

結果：ASC の一次効果は、肝細胞癌では、CR 3, PR 13, NC 39, PD 21, 不明 10 で PR 以上は 27~30% であった。膀胱癌では CR 12, PR 40, NC 14, PD 0 で PR 以上は 78.8% であった。子宮癌では CR 1, PR 7, NC 6, PD 1, 不明 3 で、PR 以上は 44~53% であった。

結語：バルーンカテーテルを用いた ASC は、肝細胞癌、膀胱癌、子宮癌に対し安全で有用な治療法であるといえる。

4. 癌性胸膜炎患者に対するアドリアマイシン含有ポリL乳酸マイクロスフェアの使用

池 修・人見 滋樹*

京都大学医用高分子研究センター
京都大学胸部疾患研究所胸部外科*

目的：抗癌剤の局所投与にさいし、局所での抗腫瘍効果を最大限に高め、全身的な副作用を軽減させることを目的として徐放性の抗癌剤であるアドリアマイシン含有ポリL乳酸マイクロスフェア(ADR-MS)を作製した。ADR-MSを用いて *in vitro*, *in vivo* の実験を行い良好な結果を得たので、癌性胸膜炎患者の胸腔内に投与した。

材料：生体内吸収性の合成高分子であるポリL乳酸(分子量3,400)とアドリアマイシンを用いて oil in oil 法によって ADR-MS を作製した。ADR-MS の粒子径や ADR の徐放時間はある程度自由に調整できるが、我々が作製した ADR-MS の平均粒子径は約 50 μm で Tris buffer 中においてほぼ constant release を示し、約 20 日間で全量の ADR が放出された。この ADR-MS を家兎の筋肉内に投与したところ約 2 週間かけて ADR を徐放し、投与部位は瘢痕治癒した。*In vitro* での ADR の P 815 腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果は ADR を長時間接触させたほうが強く、ADR を徐放させる意義が示された。また、P 815 腫瘍細胞と共にマウスの腹腔内に投与した場合は、ADR 単独よりも ADR-MS を用いたほうがより強い抗腫瘍効果が得られた。

方法：癌性胸膜炎患者に胸腔ドレナージを施行し、可及的に胸水を除去した後に ADR-MS (ADR 量：40 mg) と生食 20 ml との懸濁液を胸腔内に注入した。24 時間ドレーンをクランプした後、開放して流出する胸水を全量採取して ADR を定量し、胸腔外へ排出された ADR 量を求めた。また、ADR-MS 投与後の血清中の ADR を定量し、胸水の細胞診も適宜施行した。

結果：各症例とも ADR-MS を胸腔内へ投与した後、抜管までの十数日間にわたり胸水中に ADR が定量された。しかし、胸腔外へ排出された ADR の総量は全投与量の 3% 以下であった。また、ADR-MS 投与後の十数日間にわたり血清中に ADR が定量された症例もあった。一方、治療前の胸水の細胞診が Class V であったものが、ADR-MS 投与後に Class I と陰性化した症例もあった。各症例とも全身的な副作用はほとんど認められなかった。

考察：ADR-MS 投与後の胸水および血清中に ADR が定量されたことより、ADR-MS は胸腔内においても十数日間かけて ADR を徐放していることが示された。また、胸腔外へ排出された ADR の総量は全投与量の 3% 以上に過ぎず、大部分は胸腔内に留まっていることが示唆された。一方、血清中に ADR が定量されない症例があったことは、胸膜肥厚の程度が胸腔内から血液中への ADR の移行に影響をおよぼしたもののと思われた。ADR-MS 投与に伴う全身的な副作用はほとんど認められず、血清中の ADR 定量の結果とも一致すると思われた。また、ADR-MS 投与後に胸水の細胞診が陰性化した症例があったことより、臨床的にも ADR-MS の有用性が示された。一方、外来患者として ADR-MS の再投与により follow-up 中の症例もあり、患者の quality of life が向上してきたと思われる症例もあった。我々が ADR-MS に用いているポリL乳酸は生体内で水と二酸化炭素に分解吸収されるため、優れた薬剤の担体であると考えられる。また、ADR-MS は化学塞栓療法にも有用と思われる。

結論：ADR-MS を癌性胸膜炎患者の胸腔内に投与したところ、約 2 週間かけて ADR が徐放された。ADR-MS 投与後に胸腔外へ排出された ADR の総量は全投与量の 3% 以下にすぎず、大部分は胸腔内に留まっていることが示唆された。ADR-MS 投与後に胸水の細胞診が陰性化した症例もあり、全身的な副作用もほとんどなかったことより、ADR-MS の胸腔内投与は臨床的に有用であった。

5. モノクローナル抗体結合アドリアマイシン封入りリポソームによる Targeting chemotherapy

河野 謙治・原 耕平

長崎大学第二内科

癌に対するターゲティング療法として、我々は人工脂質膜であるリポソームをキャリアーとし、これにモノクローナル抗体を結合させたモノクローナル抗体結合アドリアマイシン封入りリポソーム(以下、MoAb-Lipo (ADR) と略す)を作製し、担癌マウスの治療効果を検討し良好な成績を得たので報告する。

モノクローナル抗体は、シアル化 Lewis^x を認識するマウス IgM 抗体 (CSLE \times 1 抗体) を用いた。リポソームはその表面に天然の多糖であるプルランを被覆することにより、化学的、機械的安定性の高い多糖被覆リポソームを用い、これにマレイミド基を導入し、IgM

抗体をシステインで処理した IgMs と結合させた。抗体と多糖被覆リポソームとの結合は、リポソームを ^{14}C で、IgMs を ^{125}I で標識し、マレイミド法にて結合させた反応液をセファローズ 4B カラムにかけ、2つのピークの重なった分画が得られ確認した。

IgMs の *in vivo* での腫瘍結合性をみるために IgMs を ^{125}I で標識し、PC-9 移植ヌードマウスに静注した。 ^{125}I -IgMs 投与による PC-9 移植ヌードマウスの腫瘍部分が明瞭に imaging された。

^{14}C を標識した MoAb-Lipo を PC-9 移植ヌードマウスに静注し、組織内分布を検討した。MoAb-Lipo は網内系 (肝, 脾) への集積がみられたか、非網内系 (心, 筋肉, 腸管) よりも腫瘍組織への高い集積がみられた。リポソームの組織内分布と比較すると、MoAb-Lipo はリポソームよりも投与後 30 分、2 時間で網内系への取り込みが抑制されていた。腫瘍組織への集積では、腫瘍 1 g 当りの放射活性/肝臓 1 g 当りの放射活性で比較してみると、リポソームでは 30 分で 0.04、2 時間で 0.08 にすぎないが、MoAb-Lipo では、各々 0.37、0.58 とより高い腫瘍集積性が得られた。

In vivo での抗腫瘍効果の検討は、PC-9 移植ヌードマウスに ADR 量で 4 mg/kg/日の 3 クールの治療を行い治療効果を検討した。治療開始時の推定腫瘍重量は 300 mg 前後であった。治療効果は 2 回目の治療後に認められ、ADR 群と Lipo (ADR) 群はほぼ同様の増殖曲線を示し、Lipo (ADR) の対照群に対する最低腫瘍重量比は 52% であった。これに比し、MoAb-Lipo (ADR) 群では 31% を示し著明な増殖抑制効果が認められた。

ADR の腫瘍組織内濃度および組織内分布をみるために、HPLC にて ADR 濃度を測定し検討した。血漿中の ADR は、ADR 群、Lipo (ADR) 群、MoAb-Lipo (ADR) 群の 3 群とも投与後 30 分で著明に低値を示していた。Lipo (ADR) 群、MoAb-Lipo (ADR) 群は、ADR 群より肝、脾にて高値であった。逆に腎、心では、Lipo (ADR) 群、MoAb-Lipo (ADR) 群が、ADR 群より低値を示していた。特に心筋では、投与後 30 分、1 時間で ADR 群の 1/2 以下の濃度であった。腫瘍組織では、ADR 群が投与後 1 時間で $2.3 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ とピークに達しているのに対し、MoAb-Lipo (ADR) 群では、投与後 1 時間で $3.6 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$ 、4 時間でも $3.5 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ と ADR 群に比べ高値であった。Liop (ADR) 群は、投与後 4 時間で $3.1 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$ と HoAb-Lipo (ADR) 群と差はみられなかったが、経時的にみると HoAb-Lipo (ADR) 群の方が高値を示す傾向がみられ、ADR の腫瘍組織への到達性は、MoAb

-Lipo (ADR) 群が他の 2 群よりも比較的良好であった。しかしながら、他臓器と比較すると、腫瘍組織の ADR 濃度は低値であった。

本実験は用いた C5LE1-1 抗体が PC-9 移植ヌードマウスでは腫瘍選択性が高かったことより、良好な成績が得られたものと考えられる。本抗体は臨床的に使用することは不可能であるが、より癌特異性の高い抗体を用いることができれば、本法は癌のターゲティング療法として有用な方法と考えられる。

6. 消化器癌に対する Angiotensin II 昇圧抗腫瘍化学療法の適応

山上 裕機・谷村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

癌の化学療法では、癌の病巣部に多くの制癌剤を到達させ、抗腫瘍効果を高め、同時に癌患者に対する副作用を軽減させるように、種々の方法が開発されてきた。その一つである Angiotensin II を用いて血圧を昇圧させて行う抗腫瘍化学療法の臨床効果と適応について検討した。

Angiotensin II 昇圧抗腫瘍化学療法の対象とした症例は進行消化器癌 101 例で、平均年齢は 58 歳であった。そのうち遠隔転移を有していた症例は 74 例であり、試験開腹に終わったため術後に施行した症例は 15 例で、これら 89 例は Stage IV または Stage V ときわめて癌が進行した状態の患者に対する治療として本療法を施行した。

Angiotensin II の点滴静注により初期平均血圧の 1.5 倍に昇圧し、抗腫瘍剤を投与した後、その血圧を 10 分間維持した。使用した抗腫瘍剤は MMC と ADR の併用が 55 例、FAM 療法が 38 例、CDDP 単独が 8 例である。それぞれの抗腫瘍剤の投与量は MMC が 7 mg/m^2 、ADR が 14 mg/m^2 、5-FU が 350 mg/m^2 および CDDP が 60 mg/m^2 を基本投与量とし、投与間隔は 2~4 週間とし、最高 7 回、平均 2.6 回行った。

1. Angiotensin II 昇圧による抗腫瘍剤の組織内濃度

胃癌の Virchow 転移 3 例において CDDP 50 mg を静注した後、Virchow リンパ節を摘出し、リンパ節内の総 Pt 濃度を原子吸光法で測定した。非昇圧時の Pt 濃度は $1.31 \mu\text{g/g}$ であったのに対し、昇圧時には $2.23 \mu\text{g/g}$ と Pt 濃度は 1.7 倍に増加した。

2. Angiotensin II 昇圧抗腫瘍化学療法の有効率

有効例は CR が 7 例ですべてリンパ節転移の症例であり、PR は 8 例で得られ、リンパ節転移が 5 例、肝転

移1例、肺転移1例および腹膜転移1例であった。すなわち、CRとPRは15例であり、その有効率は15%であった。

3 癌の再発部位と有効率

リンパ節転移の症例ではCRが7例で28%、PRが5例で20%であり、CRとPRを合せた有効率は48%であったが、肝転移や腹膜転移の症例ではCRはなく、PRが1例ずつ得られたにすぎない。

4 リンパ節転移に対する有効例

CR 7例の内訳は胃癌3例、肺癌、甲状腺癌、結腸癌および直腸癌の1例ずつであり、CRの平均持続期間は平均114日であった。PRは胃癌4例と食道癌1例で得られ、平均腫瘍縮小率は74%であり、PRの平均持続期間は58日であった。

5 血中腫瘍マーカー値の推移

胃癌7例、食道癌1例および肺癌1例計9例で、血中腫瘍マーカーが低下した。CEA低下が6例、CA 19-9低下が3例であった。この9例のうち、同時に腫瘍縮小効果を認めたのは3例で、CRが2例とPRが1例であった。

6 自覚症状の改善効果

嘔声をきたした6例のうち2例で嘔声が軽減し、上腕もしくは下腿の浮腫をきたした9例のうち4例で浮腫が軽減した。10例中3例に疼痛の軽減を認めた。

7 生存期間の延長効果

遠隔転移を有する74例のうち治療が有効であった15例の生存期間は平均343日であるのに対し、無効59例では168日であり、有効例で生存期間が延長した($P < 0.01$)。

8 副作用の軽減効果

Angiotensin IIによる高血圧の副作用として、頭痛が6例、胸内苦悶が3例、腹痛が2例あり、抗癌剤そのものによる副作用としては、消化器症状が22例に出現したがいずれもGrade 1~2と軽度であった。骨髄抑制も22例に出現したが、Grade 3とGrade 4の重症例はわずか1例ずつであった。

以上より、Angiotensin II昇圧抗癌化学療法は少なくともリンパ節転移を有する進行癌に対しては有効な方法といえる。

7. 消化器癌とくに腹膜播種性転移に対する thermochemotherapy

浜副 隆一・古賀 成昌

鳥取大学医学部第1外科

癌・温熱療法の歴史は古いが、温熱の抗腫瘍性が細

胞生物学的に確認されたのは今世紀後半になってからであり、新しい治療法ともいえる。教室では、温熱療法を化学療法の効果増強手段としてとらえ、温熱化学療法を消化器癌に応用すべく基礎的・臨床的に検討してきた。本稿では特に腹膜播種性転移に対する温熱化学療法について述べる。

1. 消化器癌に対する加温方法

消化器癌は身体深部にあり、かつ多彩な進展・再発様式をとることから、現在ある加温方法では癌巣全体を十分に加温することは容易ではない。癌塊の存在部位や拡がりに応じて最適な加温方法を選択する必要がある。著者らは局所加温法としては、腹膜面表層を広く加温できる温熱腹膜灌流(CHPP)と、比較的深部まで加温できるradiofrequency (RF) 誘電加温を用い、さらに、広範な癌進展例には血液加温による全身温熱療法を行ってきた。

2 CHPP法による腹膜再発の予防

本法の開発に当たっては、ラットの腹膜播種モデルに対する抗腫瘍効果と、雑種成犬を用いた腹腔内臓器の安全性を確認した後、臨床例について randomized study を行ってきた。

方法：腹腔ドレーンを介してMMC 100 mgを含む生食水10lを、腹腔内に灌流させるものである。灌流条件は注入温度45°C、灌流時間50分とし、手術終了直後に1回施行した。

対象：腹膜再発の high risk 群である漿膜癌浸潤陽性で、かつ肉眼的に治癒切除と判定された胃癌82例を対象とし、CHPP施行群と非施行群の2群を設定し、封筒法により無作為に割り付けた。両群の背景因子には差はなかった。

成績：術後早期の生存率には差はなかったが、術後3年および5年生存率は、CHPP群ではそれぞれ75%、71%、一方、非施行群ではそれぞれ57%で、CHPP群で良好な治療成績が得られた。また、腹膜再発例は、非施行群では16例中9例56%にみられたが、CHPP群では11例中5例45%でCHPP群で少ない頻度であった。

3. RF加温による腹膜転移の治療

対象と方法：8 MHzのRF誘電加温装置による腹部広汎加温を腹膜播種性転移例11例に応用した。なお、加温範囲の拡大と加温効率の向上のために、腹腔内に生食水を充滿させてRF加温を行った。

成績：生食非注入群では有効例は4例中1例に過ぎなかったが、生食注入群では7例中3例に抗腫瘍効果が得られ、胃癌P3症例の2例が1年以上、うち1例は2年以上健在であり、深部加温効率の向上が示唆さ