

第38回日本化学療法学会総会

会期：平成2年5月17～19日

会場：長崎市公会堂，長崎市民会館，長崎県勤労福祉会館

会長：松本慶蔵（長崎大学熱帯医学研究所内科）

ミニシンポジウム1)：DPBに対するマクロライド療法の基礎

司会のことば

小林 宏行

杏林大学第一内科

かつて、びまん性汎細気管支炎DPBは気道領域で緑膿菌感染を反復し、漸次呼吸不全へ進展するきわめて予後不良の疾患であった。

ほぼ10年ほど前、当時東京大学工藤翔二博士のもとにDPBで苦しんでいた一人の患者さんがおられた。その患者さんは、その後松本市に開業されている宮沢博先生を訪れ、宮沢先生からエリスロマイシンとリンデロンの長期療法を受けた。その結果、驚くべきほどの臨床効果が得られた。それから2年後、この患者さんが突然「先生、治ったのでもう一度診てもらいたい」といって工藤博士を訪れたのであった。工藤博士は驚くとともに宮沢先生と連絡をとったが、宮沢先生自身は、EMの作用にはまったく意識せず、単に経験的にこの治療法を行ったのであり、その効果はむしろステロイドに依存すると考えているとのことであった。

工藤博士の、この効果はEMにあるとの臨床的な鋭い洞察力から、博士自身のデザインのもとに早速DPB 18例に対するEMの長期連用を試みられ、その効果が実証されたのであった。その後いくつかの追試が行われたがまったく肯定的であった。

このように、本症に対するEMの有用性はたまたま経験した1症例の経験から発したものであり、そのメカニズムに関しては単片的報告はあるにせよ少なくとも系統の見解は得られていない。今回松本会長が「その基礎」をとりあげたのもまことに時と場を得たものであり、喜んで司会をさせていただいた次第である。

本シンポジウムは、まず鶴見教授から薬理学的アプローチを、そして片平博士と武田にマクロライドの“indirect作用”をDPBとの関連の上でお話しをいただき、与えられた課題の解明の資にした。

① Erythromycinの抗炎症作用

鶴見 介 登

岐阜大学医・薬理

水 谷 明

愛知看護短大内科

びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis=DPB)の治療に、エリスロマイシン(EM)の少量長期投与が有効といわれ、数多くの報告がなされているが、その機序については不明である。DPB治療の基本は、細気管支レベルの病変を改善し、機能を回復させることと思われるので、末梢局所における炎症反応を減弱ないし抑制すれば、抗菌作用とあいまってDPBの改善に役立つかもしれない。そこで著者等が行ったEMの抗炎症作用について、セファレキシンおよびオキシテトラサイクリンと比較した実験の成績を述べる。

1. 急性炎症反応(ヒスタミンによるラット皮膚の血管透過性亢進、カラゲニンおよびデキストランによるラット足跡浮腫、Randall and Selittoによる炎症性疼痛)に対して、EMの250および500 mg/kg, p.o.は軽度ながら用量依存性の抑制を示した。なおカラゲニン足浮腫に対するEMの抑制作用は、副摘により消失した。

2. EMはモルモットの紫外線紅斑を抑制しなかった。

3. 亜急性慢性炎症反応(線球埋没法による肉芽増殖、adjuvant 関接炎)に対して、EMは有意な抑制を示した。なお臓器重量の変化に対しても改善を示したが、顕著な作用として胸腺重量の減少が認められた。

4. コラーゲンによる血小板凝集やfMLPによる多形角球の活性酸素産生に対し、EMは影響しなかった。

5. ブタ回虫抗原エキスをラットを免疫し、免疫4日前から13日間薬物を投与し、4週後まで毎週抗体価を測定したところ、EMは沈降抗体産生には影響しなかったが、IgE抗体(PCA抗体価)産生を抑制した。

6. 上記各反応に対して、ファレキシンはまったく

影響せず、オキシテトラサイクリンはわずかに抑制した。

以上の結果から、EMは軽度な抗炎症作用を有することが認められた。この作用は非ステロイド抗炎症薬の様なプロスタグランジン合成阻害ではなく、一部EM自身の直接作用もあるが、主体は下垂体-副腎系を介する間接的なステロイド様作用のように思われた。

② エリスロマイシンの免疫学的作用

—DPBに対する有効性の基礎的検討

片 平 潤 一

東京女子医科大学内科

目的：エリスロマイシン(EM)は抗菌活性のほかに様々な免疫学的賦活作用を有していることは良く知られている。単球/マクロファージ系細胞(M ϕ)に対する影響と、サイトカインの産生に対する影響について検討した結果をまとめて報告する。

方法：①ヒト骨髄単核細胞を用いて、メチルセルロース法およびアガール単層法でコロニーアッセイを行い、EMと他のマクロライド系抗生物質の骨髄中前駆細胞の分化増殖に対する影響を検討した。②ヒト末梢血中単核細胞(MNC)から付着法でM ϕ を分離して、EMを加えてインターロイキン-1(IL-1)と腫瘍壊死因子(TNF)の産生とそのカイネティクスを検討した。また、リンパ球とM ϕ の増殖への影響をMTT法で検討した。③正常成人ボランティアにEMを600mg/日投与して肺胞M ϕ とMNCを取り出して培養し、IL-1, TNF, インターフェロン・ガンマ(INF γ)の産生への影響を検討した。2例でのcross over法でも検討した。

結果：①EMなど14員環系マクロライドは顆粒球系、赤芽球系、巨核球系前駆細胞、およびこれらの混合コロニーの増殖を抑制したが、M ϕ 系前駆細胞のみは増殖を刺激した。16員環系はこれらのすべての前駆細胞の増殖を抑制した。②EMは容量依存的IL-1 α , β の産生を刺激し、培養時間が48時間頃で最も増加して、そのピークは0.5~1 μ g/mlであった。この作用はリポポリサッカライドを加えるとさらに高まった。また、T細胞を加えても影響はなかった。TNFの産生刺激は認められなかった。リンパ球とM ϕ の増殖には影響しないか抑制した。③EM投与群ではコントロール群に比較して、肺胞M ϕ やMNCからのIL-1 $\alpha\beta$ とTNFの産生が増加したが、かなり個人差が強かった。cross over法でもEMの産生刺激作用が明らかであった。NK活性は低下した。

考察：EMはM ϕ に作用して、その前駆細胞の増殖を高めると共に、各種サイトカインの産生を刺激することが示唆された。

③ DPBに対するマクロライド療法の基礎

宿主および菌に対する作用—

武 田 博 明

吉林大学第一内科

びまん性汎細気管支炎(DPB)に対する、マクロライド系抗生物質の有効性のメカニズム解明を目的に主としてclarithromycinを用い、以下の検討を行った。

1) 宿主に対する作用(特にNK細胞活性について)：NK細胞活性値は、健常コントロール群に比し、DPBでは高く、clarithromycin継続投与例ではさらに高かった。

DPB急性増悪時には、むしろウイルス感染が増悪のトリガーと推察される例も少なくない。したがって、NK細胞活性が増強されれば、ウイルス感染に対する防御能が高まり増悪の初期段階を阻止できよう。その結果、二次的な細菌のcolonizationも防御できると考えられる。

次に、肺胞マクロファージに対する作用を検討した。すなわち、clarithromycinとincubationすると、濃度依存性にIL-1産生の亢進が認められた。すなわち、clarithromycinは肺胞マクロファージを活性化することが示された。

2) *P. aeruginosa*のattachmentについて：*P. aeruginosa*の細胞に対する接着性を検討した。

この結果、clarithromycin含有培地で培養した*P. aeruginosa*は、fibroblastに対するattachmentが抑制された。つまり、MICによりはるかに低濃度においてマクロライドは*P. aeruginosa*に対して、作用をおよぼしていることが確認された。

以上、これら宿主側に対する作用と、菌側に対する作用が総合的に発現され、DPBに対する予後の好転がもたらされるものと考えられた。

ミニシンポジウム2)：癌

司会のことば

太 田 和 雄

名古屋記念病院

癌の化学療法に関する最近のトピックスとして、抗癌剤の生化学的調節と、乳癌の薬物療法を取り上げた。前者は抗癌剤の投与方法としてこの数年間注目を集め、

かなり成果があげられつつあるものである。後者の乳癌に対するホルモン療法、化学療法は近年新しい薬剤の出現により漸く成果が見られ始めた治療法である。抗癌剤の生化学調節は、米国で提唱された biochemical modulation の訳であるが、定着した日本語ではなく、一般には、biochemical modulation という原語が多く用いられている。これは抗癌剤の薬理動態を他の薬剤、これは抗癌剤であっても良いし、非抗癌剤であっても良いのであるが、これを變化させて、抗腫瘍効果を増強したり、正常細胞に対する障害、すなわち副作用を軽減したりすることによって、化学療法係数を大きくして、その結果化学療法の効果を増強させるものである。このような一種の併用療法は以前から行われており、大量 methotrexate 後の leucovorin による中和療法などであるが、この概念がこの言葉によって有名になったのは methotrexate—5-FU の交代療法である。日本における本療法の phase II—III study の研究成果が演者によって報告され、またその後トピックスとなっている leucovorin—5-FU 併用療法についても、米国における現状ならびに日本における研究の状況について報告されるであろう。ことに後者については、有効な化学療法のない大腸癌に対して効果が有り有望視されている。

乳癌の化学療法は従来より一時的な腫瘍縮小効果は認められたが、生存期間の延長は認められず、術後化学療法ではむしろ逆の結果であった。近年すぐれたホルモン療法が出現して以来、対象を層別するとホルモン療法、化学療法においてそれぞれの有用性が次第に明らかになりつつある。乳癌という癌は生物学特性がきわめて多彩であり、適応を選んで薬物療法を施行すべきであり、この方面の第一人者である演者によって明解に説明された。

①抗癌剤の生化学的調節

阿部達生・谷脇雅史・津田昌一郎

京都府立医科大学衛生学・同 第三内科

癌化学療法においても薬物間相互作用は興味ある問題である。二つの薬剤を投与したとき、抗がん薬 (effector) の作用がもう一つの薬剤 (modulator) で影響を受け、薬理動態に變化を生じて抗腫瘍効果を増強したり、副作用の軽減につながる場合を drug modulation といい、最近いろいろな試みがなされている。これまで我々は、進行癌に対して (1) 次硝酸ピスマス前投与 (BSN)+CDDP, (2) MTX+5-FU 交代療法、(3) UFT, および最近第II相試験が進められている、

(4) LV+5-FU につき理論的な根拠と臨床成績について述べる。

(1) 肺癌に対する BSN 前投与+CDDP (+Vindesine/Etoposide)。BSN 前投与で metallothionein (MT) が誘導される。腎に誘導された MT は Pt を抱合して排泄するので、CDDP の腎毒性軽減が井村らの動物実験で示された。肺がん 60 症例に本療法を行い、CR 2 例を含む奏効率 30% の成績が得られた。副作用の軽減がみられ、輸液量を減らすことができ、高齢者の治療に有用であった。

(2) 胃癌に対する MTX+5-FU 交代療法

MTX の前投与で de novo プリン合成経路が遮断されると、過剰な PRPP が 5-FU の FUMP への変換に作用されて RNA 合成が阻害され、抗腫瘍効果の高まることが実験的に示された。Eligible な 33 症例中 CR 1, PR 10 例 (奏効率 33%) であった。有効症例は 5 回以上の投与例に観察され、最多投与は 58 回であった。MTX-5-FU はしばしば劇的な抗腫瘍効果を示し、特に Borrmann 4 型胃癌に対する効果が注目された。また、副作用の (特に造血器への) 少ないことが特徴的であった。そのため、多くの患者では退院後、職場復帰しながら週 1 回外来で治療を受ける方法がとられた。患者はその間評価すべき QOF を得ることができた。

(3) 大腸癌に対する LV+5-FU 療法

Leucovorin と FdUMP, thymidilate synthetase は強固な ternary complex を形成し、de novo pyrimidine 合成を抑制する。現在大腸癌で臨床治療を進めているが、著効例が得られている。

(4) 消化器癌に対する UFT+MMC+OK-432 療法

UFT は 5-FU と uracil のモル比を 1:4 とし、5-FU の degradation 抑止を考慮した抗癌薬である。消化器癌 97 症例に対して CR 1 例を含む奏効率 30% が得られた。副作用が軽微で、投与完遂率 83% であった。

②乳癌の薬物療法

三浦重人

愛知県がんセンター乳腺外科

乳癌の薬物療法として、ホルモン依存癌に対する第一選択は内分泌療法である。そしてホルモン非依存癌、あるいは内分泌療法無効例、有効後の再燃例には化学療法が適応となる。実地臨床ではホルモン依存性の明確な断定は難しく、治療法としては化学内分泌併用療法が好んで行われている。

化学内分泌療法についてはすでに多くの臨床評価が行われているが、その成果は期待されたほどにすばらしいものではない。むしろ、制癌剤とホルモン剤の同時併用による相互抑制作用も知られ、現在は有効な併用方法について再考すべき時期にきていると考える。

1. 化学療法と内分泌療法の相互干渉作用

化学療法が内分泌機能におよぼす影響のうち、cyclophosphamideによる卵巣機能不全は協調的効果といつてよかろう。TAMやMPAの骨髄機能保護作用も同様に化学療法の効果増強に寄与している。

一方、培養細胞の細胞周期に関するホルモン剤の効果は化学療法の感受性低下を示唆している。TAM投与によってホルモン依存性乳癌の細胞回転は早期G₁ブロックを示しS期分画の減少を示す。このためS期特異性の制癌剤の効果は減弱されることになる。

2. 有効な化学内分泌療法

有効な化学内分泌療法を行うために相互抑制的な併用方法を避ける工夫が必要である。細胞周期同調化学療法はTAM投与後にestrogenによるprimingを行って化学療法の感受性の増強をはかるものである。化学・内分泌交替療法はprimingを行うかわりに、TAM投与後にwash out期間をおくものである。

有効な化学療法と併用する工夫として複数のホルモン剤の組み合わせによる複合内分泌療法が注目される。有効な化学療法の工夫としては投薬強度の問題や治療耐性・副作用対策などが話題となっている。

再発・進行乳癌の総合的治療戦略は、個々の症例のriskとQOLを考慮して選択してゆきたい。

ミニシンポジウム3) : 抗癌・抗菌剤のターゲティング療法

司会のことば

原 耕 平

長崎大学医学部第二内科

癌や感染症の治療を効果的に行うには、それらの発育をよく抑え、かつ病巣内に移行がよく、副作用が少ない抗癌剤ないしは抗菌剤であることが好ましい。この目的を遂げて開発された現存する抗癌剤や抗菌剤は、かなりこれらの目的に達しているものの、臨床上の使用に当たってはなお問題点もいくつか存在する。そこでこれらの抗癌剤や抗菌剤を被覆運搬体であるリポソームやリビットマイクロソームなどに封入して生体内に投与し、その副作用軽減と病巣局所への高濃度の集積を狙った投与方法が、これら悪性腫瘍や感染症の治療の面からも考えられるようになってきた。

これらターゲティング療法の利点としては、1) 病巣局所に大量の抗癌・抗菌剤を送り込むことができること、2) 抗癌・抗菌剤の副作用を軽減せしめることができること、3) これらの薬剤に耐性ないしは馴化された菌や細胞にも薬剤を作用せしめることができる可能性があること、4) 特に感染症においては、細胞内で増殖する菌に対しても抗菌効果が得られること、などがある。

今回のミニシンポジウムにおいては、大正製薬の小山郁夫先生よりまず抗癌・抗菌剤の被覆運搬体封入についての手技上の問題や開発の状況などについて述べていただき、次いで京都府大一外の山口俊晴先生には主として悪性腫瘍患者で外科的に行った本法による治療成績について述べていただくことにしている。さらに、琉球大二内の伊良部勇栄先生と長崎大二内の河野茂先生には、主として動物実験での抗癌・抗菌効果について発表をいただく予定である。

悪性腫瘍や感染症の治療において、抗癌・抗菌剤を病巣局所に有効的に大量運び込む方法が、近い将来行われてくる可能性を主にして、討議を加えた。

①化学療法におけるDDS (drug delivery system) 技術の現況

小 山 郁 夫

大正製薬総合研究所

DDSの技術は、薬物の分子構造を化学的に修飾する方法と薬物の投与剤形を工夫する製剤修飾に分けることができる。これらの技術の中で製剤修飾の範疇に属し、現在、活発な研究開発が行われている微粒子運搬体、特にリポソーム(L)とリビットマイクロソーム(LM)についてその現況を紹介する。

Lはレシチンの2分子層膜からなる小胞であり、粒子径は100 nm以下から1 μm以上まで種々の大きさのものを調製できる。脂溶性薬物は2分子層膜の間に、また水溶性薬物は内水層に封入した製剤である。LMは静注用栄養補助剤に用いられるエマルジョン中の脂肪小粒子に薬物を溶解させた粒子径が約200 nmの製剤である。

粒子径が約100 nm以上の粒子は網内系に取り込まれることが知られ、この性質を利用して網内系細胞への免疫賦活薬や感染症の治療薬のターゲティングがLを用いて盛んに試みられている。現在のところ、LMを用いた同様な研究はほとんど見あたらないが本剤形は実用化の実績があることから、今後脂溶性薬物のターゲティングに活用されるものと思われる。網内系

以外の細胞を標的とする場合、網内系を回避する工夫が必要であり、超微細化や表面の化学修飾が試みられている。また微粒子の表面に直接あるいは多糖類を介してモノクローナル抗体を結合した能動的なターゲティングも試みられている。

ターゲティングをより効果的にする目的で他の医療技術と微粒子運搬体を併用する試みがある。この例として癌の温熱療法と熱感受性リボソームの併用や、LMと選択的動注療法が上げられる。これらの他の技術との併用は、Ehrlichが「魔法の弾丸」と称した薬物の理想的なターゲティング療法が完成するまでの、より現実的なDDS技術の活用法と考えられる。

微粒子運搬体を調製技術の面から見た場合、LMは解決すべき課題は少ない。しかしLの場合、実用化において多くの問題点があり、これらを解決するための努力がなされている。たとえば、水溶性薬物の封入率を上げるためにアクティブローディング法が、また製剤の安定性を確保するためにレシチンの高純度化、窒素ガス置換法、等張化剤の選択、凍結乾燥保存法等の工夫が試みられている。さらに、除菌、滅菌についても種々の検討が行われ、オートクレーブ滅菌に耐えるLの調製が可能となっている。

微粒子運搬体を用いたDDS技術の今後の発展は臨床の場での本技術の有用性の程度に依存していると言える。

②リピッドマイクロスフェアを利用した実験的細菌感染症治療の試み

伊良部 勇 策

琉球大学医学部第一内科

目的：食細胞内への移行性の低いセフェム系抗生剤をリピッドマイクロスフェア (LMS) 内に封入し食細胞内へ移行させ、実験的細菌感染症(主として肺炎)に対する効果的な治療を試みた。

材料：使用菌種は細胞内増殖菌種としては、*L. pneumophila* serogroup-1 (臨床分離株 80-045) を使用した。他の菌種として *S. aureus* と *P. aeruginosa* を用いた。

LMSは藤沢およびミドリ十字製で抗生剤としては CZX と SCE-2787 を使用した。

実験動物は *L. pneumophila* に対してハートレイモルモットを用い *S. aureus* と *P. aeruginosa* に対しては SPF BALB-C マウスを用いた。

方法：

1. マウスマクロファージに対しフェリチン含有

LMSを使用して細胞内へのLMSの移行を電顕にて検討した。

2. CZX含有LMSとモルモットマクロファージを用いて抗生剤の細胞内への移行をHPLCを用いて検討した。

3. CZX含有LMSを使用してモルモットマクロファージ内での *L. pneumophila* の増殖に対する抑制をみた。

4. *S. aureus*, *P. aeruginosa* に感染させた BALB-C マウスと非感染マウスを使用してLMSに含有させた抗生剤の体内動態を検討した。

5. SCE-2787含有LMSによる緑膿菌肺炎マウスの治療実験を行った。

6. CZX含有LMSを用いてモルモットにおけるレジオネラ菌感染症に対する治療を頸静脈固定ルートを使用して行った。

結果：

1. マウスマクロファージ内でLMSとともに取り込まれたフェリチンが電顕にて確認された。

2. 細胞内へのCZXの移行はLMS群の片がCZX単独群より優れていた。

3. CZX含有LMS群では細胞内のレジオネラ菌の増殖を抑制したがCZX単独群では抑制されなかった。

4. 感染マウスでは各臓器、とりわけ肺への良好な移行が確認された。非感染マウスにおいてもLMS群においてはCZX単独群より長時間にわたって臓器内濃度が維持された。

5. 緑膿菌肺炎マウスにおいてはSCE-2787含有LMS群はSCE-2787単独群に劣る成績であった。

6. モルモットにおけるレジオネラ菌感染症の治療成績においてはCZX含有LMS群はCZX単独群に比較して優れていたが、その成績は不十分なものであった。

③深在性真菌症とターゲティング療法

河野 茂

長崎大学医学部第二内科

深在性真菌症は診断だけでなく治療もきわめて困難である。アゾール系抗真菌剤などの開発はめざましいが、依然アンホテリシンBが最も強い抗菌力を示す。しかし、副作用が強いため、十分な臨床効果を得ることは一般に困難とされている。我々はアンホテリシンBの急性毒性を軽減するため、リボソーム封入アンホテリシンBを作成し、カンジダ肺炎や肺クリプトコッ

クス症に対する効果を確認した。さらに安定性と安全性において優れたリポッドマイクロスフェアによりアンホテリシン B を封入し、急性毒性の軽減と各種真菌症に対する効果を併せて検討した。

Kirshらの方法に準じて dimethylacetamide を溶剤、sodium deoxycholate を溶解補助剤としてアンホテリシン B を 20% イントラリポスに溶解し、リポ化アンホテリシン B を作成した。

正常マウスに対する LD₅₀ を、4~6 週齢の ddy, ICR, Balb/c マウスで検討した。ファンギゾンの LD₅₀ は 1~3 mg/kg であったが、リポ化アンホテリシン B は 5 mg/kg 以上であった。

また、ファンギゾンとリポ化アンホテリシンの Balb/c マウスにおける体内動態の検討を行った。HPLC 法によるファンギゾンの血中濃度は 1 mg/kg 投与 30 分後で 1.09 μ g/ml, 24 時間後で 0.29 μ g/ml, 48 時間後で 0.19 μ g/ml であった。

Balb/c マウスにおいてサイクロホスファミドとメチルプレドニゾロン処理による実験的な肺アスペルギルス症を作成し、本実験モデルを用いてリポ化アンホテリシン B の有用性を検討した。

今回の検討でアンホテリシン B の毒性を抑え、かつ各種真菌に対する抗菌力を保ったりポ化アンホテリシン B は今後の臨床応用が大いに期待される。

④ ミサイル癌化学療法の実際と問題点

山口 俊晴・高橋 俊雄

京都府立医科大学第一外科

抗癌剤のターゲティング療法には様々ものがあるが、癌に特異的な抗体に抗癌剤を結合して、選択的に癌細胞のみを攻撃する、ミサイル癌化学療法は最近特に注目を集めている方法である。我々はヒト大腸癌に特異的に反応するマウスモノクローナル抗体 A 7 と、蛋白性抗癌剤ネオカルチノスタチンを結合し、新しい複合体 A 7-NCS を作成した。この複合体は、*in vitro*, *in vivo* の両方で、抗癌剤単独より優れた抗腫瘍効果を示したので、実際に臨床応用を進めた。今回は A 7-NCS の臨床応用の成果と、その過程ではじめて明らかになってきた問題点について報告する。

大腸癌原発巣あるいは肝転移巣などに、その支配動脈より A 7-NCS を 1,000~6,000 単位投与した。副作用としては約半数で発熱が認められたが、いずれの場合も持続することなくまもなく解熱した。ショックなどの重篤な副作用はまったく認められなかった。A 7-NCS を投与した肝転移症例 10 例中 4 例に腫瘍の縮小

などの効果が認められた。大腸癌原発巣に投与した症例のうち、特に進行した Dukes D 症例の遠隔成績を、A 7-NCS 非投与群と比較するとやや A 7-NCS 投与群で良好であったが、有意の差はなかった。このように A 7-NCS の 1 回投与の成績はいまだ満足すべきものではなく、さらに成績を上げるためには頻回投与が望ましい。しかし、A 7 がマウス抗体であるため、A 7-NCS の頻回投与はアナフィラキシーショック等の副作用を起こしたり、A 7-NCS が血中でヒト抗マウス抗体 (Human Anti-Mouse Antibody: HAMA) にうちおとされる恐れがある。そこで、実際に A 7-NCS 投与例の HAMA を検索したところ、投与後 1 週間ほどで HAMA が出現し、2 週間でピークに達した。この結果より、HAMA のタイターのあまり上昇しない 1 週間以内に複合体を連続投与したところ、血中の A 7-NCS のクリアランスは投与の度に変化することなく、しかも安全に投与できた。

特別発言：DDS の臨床応用について

一現況と将来一

菊池 寛

第一製薬株式会社中央研究所

薬物の有用性 (有効性、安全性、使用性等) 向上のためばかりでなく、企業の R & D 戦略上からも、DDS、特に第二世代といわれる標的指向型 (ターゲティング) DDS の開発が強く要望されている。他の技術との併用 (注入法の工夫や物理的エネルギーの利用) や受動的ターゲティング (細網内皮系あるいは炎症・腫瘍組織に集積しやすいという特性を利用)、さらには能動的ターゲティング (細胞認識能を利用) の試みが精力的に行われているが、これらが広く臨床応用されるためには、まだ多くの問題が残っている。

まず品質の面からは、大量生産 (素材原料の品質・価格・大量供給、滅菌方法、最終製剤の均一性・再現性等も含む) と長期保存安定性の保証をせねばならない。有効性の面からは、新しい素材の発明・発見も含め、細網内皮系の回避 (ほとんど DDS が抱えている問題点) による確実なターゲティングの検討がさらに必要である。安全性の面からは、最終製剤の生体適合性が要求されるのはもちろんであるが、素材原料が新規の場合に、個々についてもすべて安全性試験を行うとなると、開発効率の点で現実には問題となる。さらにまた有用性の面からは、開発される DDS は新たな合成新薬や誘導体にも勝ることが要求されており、これも達成せねばならない。

DDSは、学問あるいは専門領域の壁を乗り越えた共同作業によって完成される。したがって企業においては、組織横断的なチーム編成が必要であるし、コーディネーターの育成も急務である。またDDS開発は合成新薬の開発に比べ効率が良いとされてきたが、これは“器”として完成されている場合であり、それまでは長期的な投資も必要である。さらに今後は、DDSの薬価も大きな要素になると考えられる。

あと10年で21世紀を迎えるが、現在行われている研究が礎となり、将来的には「魔法の弾丸」も徐々に実用化されていくものと信ずる。

ミニシンポジウム4)：プラジカンテル

司会のことば

荒木恒治

奈良県立医科大学寄生虫学

辻守康

広島大学医学部寄生虫学

最近の寄生虫病として、輸入生鮮食品や輸入食用動物由来のもの、外国よりの持帰り輸入寄生虫病、ベットの増加に伴うもの、AIDS、ATLによる免疫不全に伴う日和見感染など新しい傾向が見られる。しかし寄生虫病の認識が一般に薄れ、見逃される場合も多く存在する。しかもその治療に関する薬剤の開発も、本邦ではほとんど影をひそめている。今回のテーマである「プラジカンテル」は住血吸虫症の特効薬として、その猛威を振う諸外国ではなくてはならない治療薬として開発、使用され注目されている。そのプラジカンテルが、他の吸虫感染、条虫感染にも有効であることが、その後の研究で判明しつつあり、特効的治療薬のなかった肝吸虫症、棘口吸虫症、横川吸虫症、異形吸虫症、エキノコックス症、有鉤囊虫症、マンソン孤虫症などの有効な薬剤として脚光を浴びつつある。また現在特効薬をもつ肺吸虫症、肝蛭症にも本剤が他剤に劣らず有効であることが判明している。

今回このミニシンポジウムにおいて、その開発の経緯、薬理作用、他剤との比較の上での各寄生虫症治療成績、さらに住血吸虫症における集団治療の有用性とその意義、問題点を顧り見ながら優れた面などについて演者がお示し願えるものと考えている。

本剤は厚生省研究事業としての「輸入熱帯病の治療薬の開発及び供給体制に関する研究班」引継いで「熱帯病治療薬の開発研究」において、厚生省の計いで現在日本国内では、バイエル薬品で発売されるようにな

ったが、一般に徹底されない点も危惧している。

以上の観点より、このミニシンポジウムを通じてプラジカンテルの有用性とその適応の認識を賜り、この会が将来有意義なものとならんことを期待した。

①Antitrepatodic action and pharmacokinetics of praziquantel

Dr. med. Dietrich H. G. Wegner

FRG

The antiparasitic activity of praziquantel was discovered in 1972 by Bayer AG, Germany. Already in the first screenings a unique broad anthelmintic spectrum particularly against schistosomes and cestodes was evident. Of special interest was the finding that excellent curative results were obtained irrespective of the kind of host animal used and the geographical origin of the parasite species tested. The following investigation of the compound's pharmacological, toxicological and pharmacokinetic properties was so favourable that a trial on clinical pharmacology was carried out in healthy volunteers. Results were almost concordant with those recorded in animal experiments and pointed already to an eventual suitability for mass treatment. This arose the interest of the World Health Organization (WHO) which was looking intensively for a drug qualified for population-based control of schistosomiasis. Consequently, close cooperation was established between the relevant research unit of Bayer AG and the technical staff of the Parasitic Diseases Programme of WHO with the intention to investigate this drug's usefulness for chemotherapy on a large scale. Results of preclinical studies on toxicity, the mode of action and pharmacokinetics were presented here in some details.

②プラジカンテルによる集団治療の意義と問題点

鳴田雅暁

長崎大学熱帯医学研究所寄生虫学部門

寄生虫疾患に対する化学療法には二つの意義がある。第一は患者個人の症状の軽減・治癒であり、第二は風土病性寄生虫疾患に対する撲滅、制御である。後者の場合、流行地に住む多くの患者に薬を同時に投与し(集

団治療) 寄生虫体数を減少させ、感染源・感染の圧力を低下させ、寄生虫疾患を一地区より撲滅、制御する。化学療法は近年日本では前者のためのみ用いられるが、発展途上国では主に後者のために用いられている。

演者は、特に後者の意義に焦点を当て、我々のケニアにおけるビルハルツ住血吸虫症のコントロールプログラムの経験から、ブラジカンテル (PZQ) の集団治療における特長と問題点を述べる。

1. PZQの感染源低下効力の検討

調査地の虫卵保有者に PZQ 40 mg/kg を投与 (1回) し3か月後に検尿、その効果を判定した結果、治癒率 84%、虫卵減少率 99%であった。仮にこの部落のすべての虫卵陽性者に投薬可能とすると、部落に排泄される虫卵数(感染源)は3か月後には投薬前のわずか1%以下に低下することとなり、PZQによる集団治療は住血吸虫症対策法として優れたものであるといえる。

2. PZQの虫卵への効果

投薬後も虫卵は当分の間排泄される。そこで我々は PZQ 投与後、排泄される虫卵の生死を調べてみた。投与後48時間まではまったく虫卵数は減少しない。しかし排泄される多くの虫卵(70~80%)は投与3時間後にはすでに死滅していた。このことは PZQによる集団治療が投薬直後より部落の感染源低下に大いに役立っていることを示している。

3. PZQによる症状の改善

ビルハルツ住血吸虫症の主症状は血尿である。PZQ 投与後も、虫卵排泄が続く間は血尿は改善しない。

以上のごとく PZQ は優れた駆虫効果、殺虫卵作用を有する。しかし、感染の圧力の低下が不充分だと流行地では再感染が容易におこるため、PZQ を用いた対策ではいかに部落住民すべてを治療に協力させるかが問題であろう。

追加発言(1)

辻 守 康

広島大学医学部寄生虫学

肺吸虫症および肝吸虫症に対しては 75 mg/kg、分3、2日間、肝蛭症に対しては 75 mg/kg、分3、1日、横川吸虫症に対しては 40 mg/kg、分2、1~2日間の投与でいずれも 95~98%の効果が認められている。肺吸虫症および肝蛭症に対してはピチオノールの方がより効果があるが、ピチオノールは隔日10回すなわち延べ20日間の治療が必要であり、副作用の出る可能性も高い。したがってこれらの疾患に対してはまずブラジカンテルの投与を行い、完全治癒の認められない症例に

対してピチオノールの投与を行うようにしている。我々の教室関係だけでも昨年1年間にウエステルマン肺吸虫症 11例、宮崎肺吸虫症 9例、肝蛭症 18例を経験しており、これらの吸血性疾患はかなり多く存在するものと思われる。なおアフリカの無医地区の治療でマンソン住血吸虫症に対して 25 mg/kg の頓用(通常投与量の約半量)で著効が認められた経験があることも付記しておく。

追加発言(2)：ブラジカンテルのヒト有鉤囊虫症への適応の問題点

荒 木 恒 治

奈良県立医科大学寄生虫学

ブラジカンテルのヒト脳有鉤囊虫症 4例についての治療経験の問題点を追加した。

本剤は日本ではバイエル薬品より発売されているが、効能書(使用書)によると、「有鉤囊虫(条虫)症患者」に禁忌となっている。有鉤条虫(成虫)感染の場合は、腸管内での虫体節の破壊による虫卵の逸脱が、むしろ有鉤囊虫症の志起を危惧させるが、成虫の存在しない有鉤囊虫症では、現時点で本剤が最も有効である。しかし囊虫破綻による囊胞液など抗原性の高い物質の吸収によるアレルギー症状さらにアナフィラキシーショックをも充分考慮に入れ使用する必要がある。

我々の治療では原則として、入院治療とし、20~50 mg/kg、分2または分3、7日間投与し、1~2週間休薬して再度同様 Kur を行うこととし、同時に必ずアレルギー症状対策として副腎皮質ホルモン剤を併用する。本剤投与後の発現症状は、薬剤の副作用でなく、先述のアレルギー症状と解釈すべきで、投薬不可であれば一旦中止し、休薬後再度使用すれば症状発現なく完治を可能ならしめることを強調した。

Dr. Wegner の講演でも有鉤囊虫症の治療には十分な監視、配慮の必要性を強調している。

まとめ

荒 木 恒 治

奈良県立医科大学寄生虫学

辻 守 康

広島大学医学部寄生虫学

ブラジカンテルは演者達が話されたように、種々の吸虫症、条虫症に対して薬効が確認され、broad spectrum anthelmintics (広範囲駆虫剤) で欧米諸国、発

展途上国での使用が急増している。

日本国内においての適応は「肝吸虫症、肺吸虫症、横川吸虫症」に限られているが、実際の適応はもっと多くの吸虫症、条虫症にまたがっている。現在日本に存在しない寄生虫症でも、海外との交流も盛んとなり輸入寄生虫病として持込まれる例も散見され、さらに輸入生鮮食品や輸入食用動物にまつわる寄生虫病の増加を見ている今日、これらの治療薬（駆虫剤）としての適応の拡大も急務であると考ええる。

日本での寄生虫薬の開発研究は現在ほとんどなされていないが、世界的視野で見ると、日本での新しい寄生虫治療薬の開発研究が行われることを期待したい。

ミニシンポジウム5)：慢性気道感染症の化学療法—抗菌剤の薬物動態からの考察—

司会のことば

嶋田 甚五郎

東京慈恵会医科大学第2内科

呼吸器は外界と直接に接し、常に感染の危険を伴う、いわゆる septic organ である。特に慢性閉塞性肺疾患のように下気道に器質的・機能的に進行性の障害をもつ症例では易感染性が高く、慢性気道感染症を合併し、これがまた原疾患を増悪させる最大の要因ともなり、臨床で大きな問題となっている。

確かに、慢性気道感染症の管理は最近のめざましい抗菌薬の開発と、病態研究の進展により著しく改善されてはきているが、まだ満足すべき状況にはいたっていない。本症に対する化学療法は、これまでは主たる感染起炎菌であるインフルエンザ菌、肺炎球菌、緑膿菌あるいはブランハメラ・カタラリスなどに対する抗菌力やスペクトルを第一義的に考え、 β -ラクタム薬(β -Ls)、アミノ配糖体薬(AGs)、新キノロン薬(Qs)、マクロライド薬(MLs)あるいはテトラサイクリン薬(TCs)などの中から状況に応じて単独あるいは併用療法が施行され、一応の成果を挙げてきた。しかし、これら抗菌薬はそれぞれ物性が異なり、薬物動態も大いに差のあることが近年明らかにされてきている。喀痰中濃度/血清中濃度比1つをとってみても、Qsでは35~85%、 β -Lsでは2~10%、AGsでは25~50%とさまざまであり、また、食細胞中への移行率をみても著しい差のあることが報告されている。一方、レジオネラ肺炎の治療成績が *in vitro* の抗菌力を必ずしも反映しなかったこともあり、慢性気道感染症の化学療法に

においても抗菌薬の薬物動態からの考察をも充分にしておかねばならぬと考えた。すなわち、慢性気道感染症の一層効果的な治療管理のため、本症に汎用されている抗菌薬の薬物動態、特に呼吸器系臓器組織内でのそれを新進気鋭の4人の呼吸器専門家に御検討をいただき、その意義と重要性を明らかにしていただいた。

① β -ラクタム薬・アミノ配糖体を中心に

今泉 宗久

名古屋大学胸部外科

目的：慢性気道感染症の化学療法を行う場合、近年特に抗菌剤の薬物動態が重視されている。今回 β -ラクタム薬、アミノ配糖体を中心に肺組織内移行の部位別特性を臨床的に検討し、その使用法などについて考察した。

方法：対象は外科的呼吸器疾患手術患者で、薬剤は PIPC, CTM, CMX, CZX, CZON, LMOX, CTT, CBPZ, FMOX など β -ラクタム薬および GM, ASTM のアミノ配糖体を用いた。術直前 β -ラクタム薬 1 g, GM 60 mg, ASTM 200 mg を 1 時間点滴静注投与して、血清中濃度、肺組織内濃度（正常肺胞病巣部、細気管支）を測定し薬動学的解析を行った。

結果：1) β -ラクタム薬 1 g, 術直前投与による血清ピーク値は CTT 104.1 μ g/ml を最高に CBPZ, LMOX, CMX, CZX, CTM, PIPC, FMOX, CZON の順であり、CZON を除けば、ヒト血清蛋白結合率と相関が認められた ($P < 0.05$)。2) 肺組織内移行は、正常肺（肺胞）組織内濃度では血清ピーク値に対して 16~45% で、薬剤投与開始 3 時間後の正常肺（肺胞）組織内濃度と血清ピーク値の間に有意な相関が認められた ($P < 0.01$) がヒト血清蛋白結合率とは相関が認められなかった。細気管支組織内移行では、血清ピーク値に対する薬剤の最高組織内濃度比は 12~35% で、薬剤投与開始 3 時間後の細気管支組織内濃度は CMX ついで PIPC, FMOX が高いが、血清ピーク値、ヒト血清蛋白結合率、正常肺（肺胞）組織内濃度との間に相関は認められなかった。肺病巣部濃度（主に閉塞性肺炎部）は正常肺（肺胞）組織内濃度よりやや高値であった。区域気管支内分泌物への移行は CTM のみであるが、血清ピーク値の 2.5~4.5% であった。3) β -ラクタム薬の血清中濃度 3.13 μ g/ml 以上の持続時間は FMOX 4.5, CTM 5, CMX 7, LMOX 7.5, CZX 8, CBPZ 10, CTT 12 時間であると薬動学的解析より推測された。4) アミノ配糖体、特に GM, ASTM の血清ピーク値はそれぞれ平均で 3.4, 11.2 μ g/ml であ

り、 β 相の半減期は2.82, 2.90時間であった。肺組織内移行は、正常肺(肺胞)組織内濃度ではGMは投与開始後1.5, 2, 3時間値がそれぞれ1.5, 0.7, 0.02 $\mu\text{g/g}$ 以下で、細気管支組織内濃度は、2, 3時間値が1.7および0.02 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。ASTMは投与開始後2, 3, 4時間値がそれぞれ平均で7.7, 5.1, 4.0 $\mu\text{g/g}$ で、細気管支組織移行も良好で、2, 3, 4, 時間値が8.7, 8.1 \pm 5.0, 7.0 \pm 4.9 $\mu\text{g/g}$ であった。

結論：以上の結果から β -ラクタム薬の血清中濃度の推移は主にヒト血清蛋白結合率に関連し、正常肺(肺胞)組織内移行は血清ピーク値と有意に相関があり、細気管支組織内移行は組織の薬剤親和性に、区域気管支内分泌物(または喀痰)への移行はblood-bronchus barrierの薬剤透過程度に関連すると示唆された。また慢性気道感染症に対する薬剤投与は起炎菌、病巣部位、宿主免疫能薬剤の投与経路と血清ピーク値などを考慮して投与間隔が決定され、特に細気管支感染には β -ラクタム薬、中でも細気管支組織内移行の良好な薬剤を選択して、緑膿菌など混合感染がある場合はアミノ配糖体との併用も考える。

②新キノロン薬を中心に

中谷 龍王

虎の門病院呼吸器科

慢性気道感染症は、気管支拡張症やびまん性汎細気管支炎など、既存の気管支および細気管支疾患を基盤として二次的に生じるものであり、くりかえす炎症によって気管支壁の破壊・拡張が進行し、過剰な分泌液の貯留がさらに感染を助長する。したがって慢性気道感染症の治療においては気道感染局所の薬物動態が重要な意味を持つ。今回、新キノロン剤の血清および喀痰中濃度を経時的に測定し、その薬物動態から慢性気道感染症の治療における本剤の特徴を明らかにすることを目的とした。

対象および方法：対象症例はびまん性汎細気管支炎5例、気管支拡張症3例で平均年齢は64歳、1日の喀痰量は40~170 ml (平均79 ml)、 PaO_2 は36~71 (平均50 Torr)であった。投与薬剤はofloxacin (OFLX)を4例、fleroxacin (FLRX)を5例、nalidixic acid (NA)、norfloxacin (NFLX)各1例に投与し、クロスオーバーを含めて検討を行った。痰は採血と同時刻に喀出させたものを採取し、痰の採取に当たっては直前に口腔内の唾液を排出しないしは嚥下させ、なるべく唾液の混入を少なくするように努めた。検体は採取後ただちに -20°C で凍結保存し、高速液体クロマトグラ

フ(HPLC)により測定した。喀痰、唾液および鼻汁については20% N-アセチルシステインを加え均一な液状にしてから処理した。

成績：まず喀痰中濃度と唾液濃度との比較を行った。OFLX, FLRXを投与したときの喀痰中濃度は血清とほぼ等しかったが、唾液中濃度は血清中濃度の約40%から80%の間で推移した。このことから痰中の薬剤濃度は唾液中濃度より高いことが確認された。FLRXの鼻汁中濃度は血清とほぼ同等であった。

次に、NAとNFLXの血清および喀痰中濃度を測定した。NA 500 mg投与時の血清ピーク値は16 $\mu\text{g/ml}$ と良好な値であったが、喀痰中のそれは1.7 $\mu\text{g/ml}$ にとどまった。喀痰と血清との濃度比は11%と低かった。NFLX 300 mg投与時の血清中ピーク値は1.2 $\mu\text{g/ml}$ 、喀痰中濃度は0.67 $\mu\text{g/ml}$ で喀痰と血清との濃度比は57%であった。喀痰への移行率はNAと比較して良好であったが血清中濃度が低いため喀痰中も低い値であった。

一方OFLX・FLRX 300 mg投与例では血清濃度は高く、なおかつ薬剤は喀痰中へ血清とほぼ同等に移行し、喀痰中での薬動的パラメータは血清のそれとさきわめて類似した値をとっていた。すなわちOFLXにおける血清・喀痰の薬動的パラメータの平均値は、それぞれ T_{\max} 1.3, 2.3時間, C_{\max} 5.80, 5.44 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ 4.2, 4.2時間, AUC 48.7, 48.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, FLRXにおいてはそれぞれ T_{\max} 3.2, 3.8時間, C_{\max} 5.79, 6.15 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ 6.9, 5.3時間, AUC 80.5, 77.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。この結果からOFLXおよびFLRXは喀痰と体循環でほぼ同一相にあると考えられた。また両薬剤を比較すると C_{\max} はほぼ等しく、 T_{\max} , $T_{1/2}$, AUCの値はFLRXのほうが大きかった。OFLX, FLRXの喀痰への移行率の平均値はそれぞれ100%, 106%と良好な値であった。

次に、今回のOFLX・FLRXの喀痰中濃度と、呼吸器感染症主要臨床分離菌に対する薬剤の MIC_{90} を比較すると、*H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*では両薬剤の喀痰中濃度は長時間にわたって MIC_{90} を遥かに凌駕していた。*S. pneumoniae*についてはFLRXでは喀痰中濃度が MIC_{90} におよばず、新キノロン薬一般に言われる留意点と思われた。緑膿菌について MIC_{90} と比較すると、両薬剤ともに喀痰中濃度ピーク値がほぼこれに相当する値であり、臨床効果にはいまだ限界があることがうかがわれた。

まとめ：

① OFLX, FLRXについて喀痰・血清中の薬物動態を検討した。両薬剤ともその薬動的パラメータは

喀痰と血清で非常に類似しており喀痰では血清とはほぼ同一相で変動していると考えられた。

② OFLX と FLRX の血清・喀痰中の C_{min} はほぼ等しく、FLRX のほうが T_{max} 、 $T_{1/2}$ が長く、AUC も大きかった。

③薬動動態から考えて *H. influenzae*、*B. catarrhalis* に対して OFLX、FLRX とともに 300 mg 1 日 1 回投与で充分に対処可能であり、減量も考慮される。

④ OFLX、FLRX とともに 300 mg 1 回投与時の喀痰中濃度ピーク値が、緑膿菌に対する MIC_{90} に相当する値であり臨床効果にはいまだ限界があると思われた。

③マクロライド系抗生剤を中心に

押 谷 浩

杏林大学第一内科

まず肺組織への薬剤到達経路としては、肺動脈血中へ移行し、肺毛細血管壁を透過し、間質リンパ液内に入りこれらリンパ液を介して粘液腺あるいは肺胞膜などの付属組織に分布し、終局的に肺胞壁や気管支内腔へ到達するものと考えられる。ここで慢性気道感染症における血流分布を検討した結果、一般に罹病期間が長くなるに従い気腫化や繊維増生形成などの器質の変形が進行し、血流不均等性の増大が示された。すなわち、病変部への血流障害が示され、このことは薬剤の肺組織内への移行性を左右する重要な因子と考えられた。

次に、肺毛細血管壁より肺間質リンパ管への透過性について家兎を用い実験的に検討した。この透過性は薬剤間で差がみられ、薬物と透過性の構造上の特性はいまだ不明であるが、一般に肺内濃度が高い薬剤はこのバリアーの透過性が良好であることが示され、少なくとも肺組織内濃度を支配する因子として間質内リンパ液濃度は、一つの指標と考えられた。

ここでマクロライド剤は間質内リンパ液への移行が良好であり、検討した範囲内でクラリスロマイシンは特に高い移行性を有していた。そこでマイクロオートラジオグラフィーを用いて、同薬剤の肺組織内における局在を検索した。その結果、慢性気道感染症の感染性増悪の主座である気管内腔および粘液腺に密に局在することが示され、リンパ節にも同様の所見を得た。

一方、慢性気管支炎に対しその臨床症状の改善と感染増悪の機会を少なくする目的で、マクロライド剤の長期投与を試みた。その結果、罹病期間の短い間、換言すれば血流不均等性が少ない症例で臨床効果がみられた。

まとめ

吸収器感染症に汎用されている各種薬剤の肺内の薬物動態の実態が充分とは言えませんが、演者の先生方の御努力でかなり明らかにされました。少なくとも、これまでに比べて使用する薬剤の肺組織内における distribution がより具体的に image できるようになったと考えます。

これを機に、さらにこの研究を発展させていただき、今後ますます臨床問題となるであろう慢性気道感染症の化学療法のレベルアップにつながっていけば、このミニ・シンポジウムの目的は果たたのではないかと考えます。

最後に、このミニ・シンポジウムを企画、推進して下さいました松本会長に深く感謝してこのシンポジウムを終わりたいと思います。ありがとうございました。

新薬シンポジウム：Cefepime

概 要

原 耕 平

長崎大学医学部第二内科

Cefepime は 1981 年にプリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において合成された新規注射用セフェム系抗生物質である。化学構造はセフェム骨格、7 位側鎖に α -methoxyimino-aminothiazole 基を有し、3 位側鎖に N-methyl-pyrrolidinium 基と、4 位側鎖の carboxyl 基との間で分子内塩をつくるペタイン構造である。

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ならびに、臨床第 1 相試験において安全性が確認され、抗菌力および体内動態の成績からも臨床的有用性が期待されたので、1988 年 2 月から全国規模の研究会在組織され、基礎的および臨床的検討が今日まで行われてきた。その成績について報告が行われる。

1) 抗菌力

横 田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

我が国で実用化が進みつつある、ブドウ球菌にも緑膿菌にも抗菌力が強い注射用 cephem 系抗生物質の一番手である cefepime (BMY-28142) の抗菌力について、全国 26 施設からの成績をまとめた。