

第40回日本化学療法学会総会

会期: 平成4年5月21, 22日

会場: 名古屋国際会議場

会長: 由良二郎 (名古屋市立大学医学部第一外科)

特別講演

化学療法の考え方

清水喜八郎

東京女子医大教授

治療に関する歴史をみてみると、古くから科学的であろうとする理論偏重派と経験による実証派による2つの考え方がくり返し出現してきているが、このことは今日の抗菌化学療法においても言えることである。

I. 薬に関与する立場

薬に関与する立場は3つあると考える。

第一は薬、抗菌薬を開発して提供する立場。

第二はそれを入手し、患者に使う医師の立場。

第三はその薬が使われる患者の立場である。

第一の立場は、もっともよく研究されまた進歩し、今日科学的であるといえるのは、物質としての医薬品についての研究である。

第二の立場は抗菌薬はそのtargetが細菌であることを忘れ、病態と抗菌薬という組合せで使用されることへの反省が必要である。つまり患者にとって抗菌化学療法の必要性を考えなくてはならない。しかし絶対に抗菌薬を必要としないことを証明することが困難な場合も少なくない。

そのよい例は感染予防投与である。

この問題の解決は、21世紀への大きな課題になりうるであろう。

そのためには、より進歩した臨床試験が行われる必要がある。

次の課題が、臨床薬理学的な投与方法である。

II. 薬を使う医師の立場、臨床薬理学的な薬の使い方

臨床薬理学的な抗菌薬の使い方について3つの例をあげる。

1) 感染性心内膜炎 (Infections Endocarditis, I. E.) の原因菌である Viridans 型 streptococci は、約40年前の臨床経験では1日投与量300万単位 (benzyl-PC) でほぼ征服することが可能であったが、近年は2,000万~3,000万単位を必要とする。

しかし benzyl-PC の viridans 型 streptococci に対する MIC は 1951~1961年当時と近年 (1985~1991年) に分離された viridans 型 streptococci について調べた成績ではほとんど差を認めない。

しかし古い株については、不明であるが、近年の分離株については、MIC と MBC の比が 128 倍以上を示す tolerance 株が約 80% に認められ、さらにその一部には、Eagle 効果を示す菌株が分離された。この頻度は IE 以外の Sepsis, 正常口腔内よりの分離される Viridans streptococcus では約 40% に比して、かなりの差が認められた。

当時も、現在もその治療の目標は benzyl-PC の $\text{Time} > \text{MIC}$ が重視されていたとすれば、1950年代当時は tolerance 株が少なかったから投与量が少なくても効果があったのかもしれない。

しかも興味あることには、IE 由来の Viridans streptococci は benzyl-PC に tolerance 株は benzyl-PC 8 MIC にふれたのちの PAE 期に、benzyl-PC の 1/8, 1/4, 1/2 MIC にふれた場合は、PAE 期でないときに同濃度の subMIC にふれたときと、その殺菌曲線に差を認めないが、それに反して溶菌の認められた none tolerance 株の場合は 1/8, 1/4, 1/2 MIC にふれたとき、PAE 期と PAE 期でない場合ではその殺菌効果は PAE 期で上昇することが知られた。つまり postantibiotic subMIC effect が認められた。

これらのことは、PAE のメカニズムの多様性を示唆するとともに、tolerance の有無によりその投与方法への配慮が必要であり、併用の意義がでてくる。したがって tolerant 株の感染の場合は、benzyl-PC と aminoglycoside の併用が必要であり、今日の投与方法とすれば aminoglycoside 1日1回+PCG ($\text{Time} > \text{MIC}$ を配慮) が望ましい。この例は経験→理論へと解明されたものである。

2) 第2は MRSA に対する vancomycin (VCM) の使用方法である。VCM は短時間殺菌力が弱いこと、Parameter としては、 $\text{Time} > \text{MIC}$ への配慮が必要であることが知られている。

現状の MRSA に対する VCM の MIC からすれば、1回 500 mg b.i.d. でほぼ十分な血中濃度がえられ

る。

したがって安全性、有効性から考えると 250 mg q. i.d. であっても菌への殺菌力には大きな差はないし、シミュレーションシステムによるとより有効な成績もえられている。

また病態によっては、他の菌との混合感染時には、他の薬剤との併用が行われる。

VCM と β -lactam との併用時には、 β -lactam の濃度を一定にして VCM の濃度を変えてゆくと、VCM の濃度の低い場合により殺菌力が強く協力作用が認められる。逆の VCM の濃度一定で、 β -lactam の濃度を変えた場合は β -lactam の高濃度の場合に殺菌力が強くなる。

また前者の場合の PAE は VCM の濃度が増加してゆくと PAE は頭うちないしは短縮してゆく。 β -lactam は flomoxef, cefmetazole, imipenem, cefotiam において若干の差はあるが、同様の傾向を示し、このことは VCM の使用に対して 1 つの示唆を与える。また現在開発中の teicoplanin においても同様の傾向が認められる。

この例は理論と経験が並列で進行している例である。

3) 併用療法を必要とする感染症として、緑膿菌感染症があげられる。

Aminoglycoside (AGs) と piperacillin (PIPC) の併用の行われることが多い。

この場合 piperacillin が AGs の腎毒性を軽減する作用のあることが理論的に確められ、我々および久留米大学泌尿器科において臨床的に実証し、さらにベルギーの Tulkens らによっても証明された。

また有効性については AGs 1 日 1 回と PIPC 頻回投与、投与順序は AGs \rightarrow PIPC の場合がもっともすぐれた投与方法であることを、動物実験で見出した。投与順序については、AGs \rightarrow PIPC が有効な理由は、AGs の先行投与はその Innoculum effect が 1 つの理由であり、第 2 の理由は AGs による PAE 期の PIPC の postantibiotic subMIC effect である。

この投与方法が臨床的に有用であることは、長崎大原教授を中心としたグループにおいて呼吸器感染症を、九州大熊澤教授を中心としたグループにおいて尿路感染症について御検討いただき、統計学的に帝京大紺野教授の御尽力により立証され、平成 4 年第 66 回日本感染症学会において発表された。

この例は理論が臨床的に実証された例といえるであろう。

4) 薬の中止の時期

現状の抗菌薬療法の問題点の 1 つに、薬の中止の時期がある。

多くの医師は薬の使用開始については、慎重であるが、中止の時期についての科学的根拠は比較的少ない。多くは病態、検査所見から各人によって決めているのが現状である。抗菌薬は原因菌がなくなれば、使用する必要はないというのは常識であるが、すべてにあてはまる法則はない。cost effective の考えから言ってもどういふところまで治療すれば目的を達しえるのか、この科学もきわめてむずかしい。

また投与期間によって再発は異なってくるのが再発しないための投与期間があるのかという問題も提起されよう。

III. 患者の立場から

医療上の問題はすべて生物現象である限り確率の問題であるが、抗菌薬がどのくらい有効であるかというのは医師への情報であって、患者は 100% 効くことが望まれることはいうまでもない。best の方法が望まれるだけに第一、第二の立場でより better なものが確立されていかななくてはならない。

IV. まとめ

抗菌化学療法を適切に行うためには薬にふりまわされることなく、見落としていたこと、患者が何を求めて、何を与えることが患者に対して better の方針であるか。そのような意味からもう一度化学療法を見なおし、考え直したい。そして 21 世紀にむけて化学療法の確立を願うものである。

招 請 講 演

1) Antibiotic Prophylaxis in Gastro-intestinal Surgery

Keighley M R B

University of Birmingham, Queen Elizabeth Hospital UK

Sepsis despite the wide range of available antibiotics remains as one of the most important causes of post-operative morbidity. The principal complications include wound sepsis, intra-abdominal or pelvic abscess and septicaemia. The consequences of these potentially preventable and sometimes fatal complications in gastrointestinal surgery include thromboembolism, malnutrition, anastomotic dehiscence, wound disruption, disseminated intravascular coagulation and death.

Prophylactic antibiotics should only be used either when there is a high risk of sepsis or where sepsis, although rare, is associated with life-threatening consequences. Operations carrying a potentially high risk of sepsis are those on the gastrointestinal tract. It is preferable to recommend antibiotic prophylaxis only when these measures have been proved to be of value by well conducted randomised control trials.

The term prophylaxis must be distinguished from antibiotic therapy. The word prophylaxis is only appropriate when there has been no pre-operative contamination or established infection of tissues. For this reason, antibiotics used in the treatment of traumatic wounds established sepsis and acute disease are not prophylactic.

PRINCIPLES OF PERI-OPERATIVE ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS

The rationale behind antimicrobial prophylaxis is that a high dose of antibiotic should be presented to the tissues and to the circulation at the time when bacteria are released into the surgical field. The antibiotic should be bactericidal.

There are three possible routes for administering antimicrobial prophylaxis: a) by the oral route, b) topically in the peritoneal cavity or the wound and c) by systemic prophylaxis. Administration of oral agents with mechanical bowel preparation has been the traditional method for prophylaxis in elective colorectal surgery. Many of the earlier antimicrobials such as neomycin and phthalysulphathiazole are ineffective against the faecal anaerobes and therefore have not reduced the frequency of postoperative sepsis. More recently combinations of neomycin and erythromycin or neomycin and metronidazole have been shown to reduce the faecal flora of the colon and have also to some extent reduced the incidence of post-operative sepsis. However, oral agents have their own disadvantages; they increase the risk of bacterial resistance, allow overgrowth of staphylococci and have been implicated as a cause of pseudomembranous colitis. Topical antibiotics placed in the wound are capable of reducing the incidence of wound sepsis but have been shown to be inferior to systemic prophylaxis because they do not protect against intra-abdomi-

nal abscess and septicaemia. Intra-parietal antibiotics have not been adequately evaluated for prophylaxis though a recent study from our Unit suggested that tetracycline lavage might have a small advantage if used in addition to systemic antibiotic cover. The best method of achieving effective antimicrobial prophylaxis is to give a very large dose of antibiotic with a long half life by the intravenous route. The antibiotic should be administered immediately prior to operation, preferably in the anaesthetic room, before endogenous bacteria have been released at operation. Higgins and others (1980) showed even in colorectal surgery that it is quite unnecessary to prolong antibiotic prophylaxis for 5 days. Systemic administration also provides predictable serum levels which is an advantage over topical, intrarectal or oral agents.

CHOICE OF PATIENTS SUITABLE FOR ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS

a) When not to use antibiotics

(i) Clean operations

There is no justification for using antibiotic prophylaxis during clean and uncontaminated operations. Clean operations may be defined as those in which the gastrointestinal, respiratory or urinary tract is not entered and in which there is no acute inflammation. Such intestinal procedures include proximal gastric vagotomy, rectopexy and post-anal repair.

(ii) Respiratory Sepsis

There is no evidence from the available literature that prophylactic antibiotics prevent chest infection unless the patient has established infective respiratory disease pre-operatively, in which case all elective operations should be cancelled. Vigorous physiotherapy and adequate analgesia should suffice for elective surgical operations.

b) Selective Antibiotic Prophylaxis Advisable

(i) Gastro-oesophageal surgery

In elective gastro-oesophageal surgery endogenous sepsis is common following operations for gastro-oesophageal carcinoma, gastric ulcer, reconstructions for bile vomiting and emergency operation for gastrointestinal haemorrhage. However, infection is uncommon in patients requiring an operation for duodenal ulcer. Bacterial colonisa-

tion of the stomach is dependent upon the pH so that a policy of selective antimicrobial prophylaxis could be based upon the pH of gastric aspirates, however, in practice this policy has not been very successful. We would advise single dose antibiotic cover to all patients requiring operation for gastric ulcer, gastric or oesophageal cancer, revisional operations on the stomach, patients receiving cimetidine during operations, and for all patients requiring emergency surgery for gastrointestinal bleeding.

(ii) Biliary Surgery

Sepsis in elective biliary surgery occurs most frequently following operations for common bile duct stones or strictures. In our institution we use a policy of selective prophylactic antibiotic cover which is restricted to the following groups of high risk subjects: patients over 70 years, jaundiced patients, subjects known to have choledocholithiasis and patients who have had a previous biliary operation.

c) Antibiotic Prophylaxis for all Cases

(i) Appendicectomy

Approximately a third of patients requiring an appendicectomy have established infection in the abdomen before, operation, either because the appendix has perforated or become gangrenous, hence the term prophylaxis is inappropriate. Even the patients with acute appendicitis have a 6–16% incidence of sepsis. The risk of sepsis even following interval appendicectomy or removal of a normal appendix is sufficiently high to justify the administration of single dose antibiotic to all patients, particularly when appendicectomy is performed in conjunction with biliary or gynaecological procedures.

(ii) Colorectal Operations

The greatest risk of endogenous abdominal sepsis is amongst patients having elective colorectal operations. On account of the high incidence of infection of over 50% without antibiotic cover in patients with inflammatory bowel disease and colorectal carcinoma, prophylaxis by systemic antibiotics is advised for all patients. Like most colorectal surgery, I am convinced of the importance of a well prepared bowel and the use of preoperative rectal

washouts, particularly now that the circular stapling devices are being used so widely for restorative rectal surgery. Faecal contamination when the bowel has to be opened during a low anterior resection not only increases the risk of sepsis but also of anastomotic dehiscence. Hence, antibiotics in colorectal operations will only be effective if the bowel preparation is adequate. If despite these measures there is extensive faecal contamination, or an abscess is encountered at operation, wounds should be left open, anastomoses avoided or protected and antibiotic administration prolonged for at least 5 days. The choice of antibiotics in colorectal operations should be by a combination of non toxic systemic antibiotics effective against the principle aerobic and anaerobic pathogens in the colon.

2) Role of Membrane Permeability in Antibiotic Susceptibility of Bacteria

Hiroshi Nikaido

Dept. of Molecular and Cell Biology, 229 Stanley Hall, University of California, Berkeley, CA 94720, USA

The targets of action for most antimicrobial agents are located either in the cell (plasma) membrane or in cytoplasm, and the agents obviously must penetrate across the cell envelope to exert their action. It is thus obvious that lowered permeability through the cell envelope can produce, at least in principle, significant antibiotic resistance.

Antibiotics may cross the bacterial outer membrane (and mycobacterial cell wall) through porin channels, specific channels, or lipid bilayers. The properties of these pathways are important in understanding the phenotypes of permeability mutants. For example, mutations in specific channels will produce resistance directed only to a special class of agents. In contrast, the defect in porins tend to produce a resistance to a wider spectrum of agents, although the resistance level to individual agent is likely to show a significant variation because of the circumstances described below. The properties of these pathways will be discussed; this will include the recent data on the permeation of hydrophobic agents through the outer membrane

bilayer. The known examples of antibiotic resistance caused by the intrinsic properties of these pathways, as well as mutational alterations in these pathways, will then be discussed. The former category includes the intrinsic resistance of mycobacteria and *Pseudomonas aeruginosa*. The latter category will include the β -lactam resistance of porin-deficient strains of enteric bacteria, as well as the carbapenem resistance of *P. aeruginosa* strains lacking a specific amino acid channel, protein D2.

The relationship between the cell envelope permeability and the antibiotic susceptibility, however, is not a simple one. This is because low permeability alone is not usually sufficient to produce a significant level of resistance, which requires the synergistic collaboration from processes that degrade, modify, or excrete the antibiotics after their penetration through the cell envelope. Evaluation of the results of integration of all these processes requires a quantitative determination of the cell envelope permeability. This presentation will consider, quantitatively, how the envelope permeability of the drugs affects their overall efficacy, by using β -lactams as examples, and will show that synergistic effect through hydrolysis β -lactamases is necessary, for the low outer membrane permeability to produce significant levels of resistance.

Finally, I will discuss the significance of permeability-based resistance mechanism in comparison to other, more well-known mechanisms of resistance. I will also try to evaluate the significance of improved permeability in the design of new semisynthetic agents, by using the "fourth generation" cephalosporins as an example.

教育講演

臓器移植と感染

高橋公太

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター泌尿器科

1) 移植患者の易感染性と感染症

臓器不全はその臓器機能の低下により、究極的に基礎疾患によるさまざまな病像を呈してくる。これらの症状は代用人工臓器のあるものはある程度回復してくるが、満足すべきものではなく、移植によりこれらが

生着した場合のみ、問題が解決される。

移植を受ける患者は、術直前より免疫抑制剤を投与され、移植後日数の経過に従って漸減されるものの、移植片が生着している限り原則として終生免疫抑制剤を服用することになる。このため移植患者の生体防御機能は低下している。移植前後の血清免疫グロブリン値と末梢リンパ球サブセットの Leu 3 a/2 a をみても移植後数か月以内、すなわち免疫抑制剤が維持量になるまでは、著しく低下しており、この面からみても移植患者は immunocompromised host (易感染性) といえる。

移植患者が immunocompromised host であるならば、一体どのような感染症が発生してくるのであろうか。患者はあらかじめ感染症を併発していないことを前提として移植されるが、移植早期の一般状態は、まだその臓器の基礎疾患の病態が十分に改善されていない。このような状況下で免疫抑制を受け、ひとたび感染症が発生すれば opportunistic infection (日和見感染) の形態をとることが多い。このような理由から移植患者の重篤な感染症は、生体防御機能が著しく低下した移植後数か月以内に発生しやすく、また、病原体によって好発時期がほぼ決まっている¹⁾。

今回は、このうち臓器移植に共通で、重篤になりやすいサイトメガロウイルス (CMV) 感染症、特に間質性肺炎の発生メカニズムとその治療について報告した^{2,3)}。

2) 移植後の CMV 感染症の間質性肺炎

CMV 感染症の発生には、免疫抑制剤が維持量になる移植後数か月までに発生しやすい。移植片や輸血などによる初感染では濃厚感染を受けるので、時期的には早く、かつ症状も重篤になりやすい。回帰感染 (reactivation) では生体防御機能の低下に基づき CMV が増殖発生してくるので、時期的にも遅くなる。初感染、回帰感染にせよ CMV が発生するには、まず第一に生体防御能の低下、第二にそれに伴い病原体の進入、増殖が起こる。

初発症状は、viremia による発熱であり、それ以外の症状はほとんどみられない。最近ではこの時点での CMV 感染症の診断ができるため治療薬として ganciclovir が使用されるので、さらに重症化するの比以前に比べて低下した。これらの治療を行わないとこの時期には単核症、肝炎、消化管潰瘍、膵炎など局所感染症に移行する例もある。肺炎を起こす例では、発熱が 1 週間前後つづいた後に乾性咳嗽、呼吸困難の症状が出現する。現在のところ早期診断で一番役立つのは肺の CT であり、病巣がまだ肺の一部に限局していると

きから発見できる。この時点ではまだ胸部 X 線写真所見ではほとんど変化がみられない。次に動脈血のガス濃度 (PaO₂) を測定してみると異常な低酸素血症に気づく、病変が進行すると、両肺野にびまん性にスリガラス状陰影があらわれる。さらに重篤になると肺胞壁の上皮細胞が脱落し、浸出液が析出し硝子膜を形成する。この時点で積極的な治療を施さないと患者は呼吸不全で死亡する。

3) 間質性肺炎の発生メカニズムとその治療

間質性肺炎の発生には以前宿主の生態防御機能が低下し、肺組織の単位当たり CMV の量がある一定以上に達すると発症するとされていたが、最近の動物実験の結果では CMV の量とは相関せず、宿主の免疫能と密接な関係がある²⁾。すなわち宿主の生体防御機能がまだ十分に残っている例に発生しやすいが、著しく低下し防御反応がない例では間質性肺炎のパターンはとらえない。

間質性肺炎では CMV が肺の細胞に感染すると感染防御機能として主に cytotoxic T cell や NK cell などが動員され、感染細胞を attack する。その際にリンホカインが放出され、肺組織の膜の透過性がかわり浸出機転が働き、硝子膜が形成され、呼吸不全に至ると考えられている。すなわち胸部 X 線写真所見は CMV の病原体の量を反映しているのではなく、むしろ宿主の防御反応の結果をみていると考えてよい。以上の理由から、特効薬の効果がかならずしも dose dependent ではないし、本剤のみでは速効しない。また、ステロイド剤が効く場合があったのは、宿主の過剰防御機能を抑制したことによる。これは病原体の異なる pneumocystis carinii (Pc) でも同様な反応がみられる。胸部 X 線写真所見では両者の鑑別がきわめて難しいのは、その病原体の種類や相違をみているのではなく宿主の防御反応の結果を反映しているためである。言い換えれば病原体が異なっても、宿主の反応はほぼ同様のため鑑別が難しいことになる。

さらにこれらの感染と拒絶反応や GVH を併発する場合があるが、感染が起きると class I 抗原や class II 抗原の発現が増強し T cell の反応を刺激する。また class I 抗原の発現は CMV のレセプターとして作用し、細胞の CMV 感受性を高めウイルス感染をさらに助長する。

以上述べた発生メカニズムを総合して考えると治療には病原体に対する特効薬と宿主の過剰防御反応、特に cytotoxic T cell を抑制する薬剤、すなわち現段階ではステロイド剤の pulse therapy を併用すると有効である。また CMV と Pc 合併率はきわめて高いの

で、原則として抗 CMV 薬と抗 Pc 薬を併用することは大切である。

また、最近の治療傾向として、CMV や Pc の肺感染症にはほとんどステロイド剤が併用されているが、これらの理論から考えれば、すでに宿主の防御機能が著しく低下し、反応がほとんどみられない AIDS などの末期患者では、本剤の併用ではいたずらに易感染症を高めるだけであって禁忌と考えてよい。

次に移植後に発生した CMV 間質性肺炎に以上述べた理論に基づいて治療をした結果、すみやかに治癒した症例を経験したので報告する。

症例: K. T. 42 歳 女性

主訴: 呼吸困難

既往症、家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 24 歳時、妊娠 2 か月より蛋白尿を指摘される。33 歳時、浮腫、起坐呼吸がみられ尿毒症と診断され、ただちに透析導入となる。42 歳時、1991 年 10 月 29 日、死体腎移植を受ける術後の免疫抑制法は、cyclosporin, azathioprine, methylprednisolone (MP) の 3 剤を併用し、急性拒絶反応の治療には MP の pulse therapy, または BMA 031 モノクローナル抗体を使用した。

移植後、急性尿管細管壊死による急性腎不全に加え、無尿期に急性拒絶反応が発生したため長期間にわたり利尿がみられず、移植後 54 日目に透析療法から離脱できた。67 日目より 37°C 台の微熱が出現していたが、しばらく経過観察した。その後 76 日目に呼吸困難があり胸部 X 線写真を撮影したところ、両肺野にスリガラス状の陰影がみられたので、CMV あるいは Pc による間質性肺炎と診断した。ただちに ganciclovir, ST 合剤 (以後、後述するように CMV 肺炎と診断したので中止)、 γ -globulin を投与し、混合感染の予防として抗菌剤と抗真菌剤を併用した。さらに間質性肺炎の発生には宿主の過剰防御機能が関与していると考え、それを抑制するために MP の pulse therapy を 76 日目よりただちに併用した。これらの効果により、移植後 76 日目にみられた異常陰影は、その後急速に消失し、肺炎は治癒した。なお、Shell-vial 法にて CMV が移植後 70 日目に、血中、尿中、77 日目には尿中より検出され、さらに CMV の血清 CF 抗体価が移植後 14 日目 8 倍、76 日目 128 倍、91 日目 256 倍と上昇したので、今回の感染症は CMV による間質性肺炎と断定した。その後感染を契機に移植腎機能は低下し透析療法に戻ったが、肺炎は完全に治癒し退院した。

本患者における移植後の末梢血のリンパ球サブセツ

トをみると、間質性肺炎の発生を契機に Leu 3 a/2 a 比が急速に低下、すなわち Leu 2 a (CD 8, suppressor/cytotoxic T cell) の割合が急速に増加した。しかし MP の pulse therapy の治療により Leu 2 a は減少した。すなわち cytotoxic T cell が抑制された。これらに相関して肺炎の症状および胸部 X 線所見は改善している。

おわりに

感染症の治療に当って、日頃薬剤と病原体の関係を考えがちであり、特に抗菌薬の開発にはその薬に対する耐性を重視してきたが、生態防御機能の低下した移植患者などの immunocompromised host ではこの防御機能がその感染の治癒機転に重要な役割を果たしていることが示された。今後健康人に通常にみられる感染症に対しても病原体、薬剤および防御機能の役割を明らかにしよりよい治療法を考えなければいけない。

以上、臓器移植の感染症について述べた。あわせて臓器移植に共通な重篤な感染症である間質性肺炎の発生メカニズムとその治療法について述べた。

文 献

- 1) 高橋公太: 腎移植患者と感染。上田 泰, 斉藤 篤編: 化学療法と腎臓。東京医学社, 東京, 1992, P.127~147
- 2) Grundy J E, et. al: Is cytomegalovirus interstitial pneumonitis in transplant recipients an immunopathological condition? Lancet 2: 996~999, 1987
- 3) 高橋公太, 他: 移植後における cytomegalovirus 間質性肺炎の発生メカニズムと治療に関する考察。今日の移植 5: 287~291, 1992

シンポジウム: 1) 感染症化学療法と薬剤耐性化防止策

司会のことば

松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所臨床部門

基礎から臨床まで耐性菌防止策が討議された。いかなる抗菌剤にせよその耐性化は避けられないが、臨床的にはその耐性化を延引しまたは出現させない努力が必要であり、そのためには次のごとき配慮が必要であろう。

- 1) 起因菌の正しい決定と感受性測定
- 2) 臨床症状による適正抗菌化学療法の臨床的厳密な評価と臨床検査 (炎症学的) と起因菌の消長の追跡
- 3) 早期適正な抗菌性化学療法の終了

次にもし起因菌の耐性化が治療中に生じた場合には、有効抗菌剤の選択を実施することは当然であるが、起因菌の耐性化の要因を宿主側と病原体側から探求しておく。それは次なる耐性菌を作らないために必要である。早期適正な化学療法の終了は臨床医のもっとも不可欠な耐性菌防止方策である。耐性化しやすいまたは耐性菌感染には併用療法 (その基礎は十分討議された) が必要の場合が多い。

司会のことば

橋本 一

北里研究所

ある化学療法剤の普及に伴って耐性菌が出現するのは必然であるが、個々の医療機関、医療行為での耐性化防止は、多次的考慮によって可能である。細菌の耐性化過程は、初めての耐性遺伝子の出現とその伝播にわけて考えられる。菌はまず自分が変わらず薬剤の方を不活化する方策をとり、しかも借りものの遺伝子で間に合わせようとする。しかしヒト側が不活化し難い薬剤を次々に開発するにおよび、菌は最後に自分自身の遺伝体を変異させて対抗せざるを得なくなった。新キノロン耐性のような場合は、突然変異が病巣の菌数に依存して一定の頻度でおこり、MRSA の場合は、耐性遺伝子 *mecA* が他菌に由来し、耐性菌は環境由来である。耐性菌の出現阻止のためには、十分に殺菌的な薬剤や併用が考慮されようし、耐性菌の漫延阻止のためには、無効な薬剤の長期使用を制限し、環境を清潔にする必要がある。本シンポジウムでは、以上の考察を具体的に討論した。

耐性機作と耐性化防止に対する考察

西野武志

京都薬大・微生物

耐性菌は突然変異によって生まれ、抗菌剤によって選択されることが知られている。したがって臨床に使用された当初は耐性菌が存在しなくても、その抗菌剤の使用量が増加すれば増加するほど耐性菌は必ず出現してくる。

抗菌剤に対する細菌細胞の耐性機序としては以下の3つがもっとも重要である。1) 抗菌剤を不活化する酵素の産生、2) 標的部位の変化により抗菌剤の親和性が低下する、3) 標的部位に到達することができない、すなわち透過性の問題。この中でもっとも高率に分離されてくる耐性株の耐性機序は、1) の不活化酵

素の産生によるものである。このような耐性機序を有する耐性菌の耐性化防止に対する考察を以下に記述する。

I. 抗菌剤単独による治療

抗菌剤の単独投与により治療を行う場合、耐性菌を生じさせないように、いかに効率よく起炎菌を殺菌することができるか、その投与方法あるいは投与量を工夫すべきだと思われる。我々は *in vitro* における短時間殺菌力（いわゆる MBC）とマウスを用いた実験的腹腔内感染症に対する治療効果と相関する結果を得ている。すなわち短時間内の殺菌力より、抗菌剤を次の3つのグループに分類することができる。1型は抗菌剤を作用させる時の接種菌量に影響されず、低菌量および高菌量いずれの場合も優れた殺菌作用を示すもので、代表的なものにアミノ配糖体抗生物質やキノロン系抗菌剤などがある。2型は抗菌剤を作用させる時の接種菌量が低い場合、優れた殺菌作用を示すが、接種菌量が高い場合には静菌的な作用を示すもので、代表的なものにセファレキシムやピペラシリンなどがある。3型は抗菌剤を作用させる時の接種菌量にかかわらず、静菌的な作用を示すもので、マクロライド系抗生物質やクロラムフェニコールなどが属する。一方、マウス実験的緑膿菌感染症に対するこれらの抗菌剤の治療効果を検討すると、2型に属するピペラシリンの場合その治療効果（ED₅₀）は1回投与で4.35 mg/mouseで、1時間間隔6回投与で0.21 mg/mouseであり、頻回投与により治療効果は約20倍良好となった。しかし1型に属するアミノ配糖体抗生物質のゲンタマイシンの場合1回投与あるいは分割投与でもその治療効果は約0.4 mg/mouseであり、ピペラシリンの場合と異なり、頻回投与により治療効果は良好とならなかった。我々は多くの抗菌剤について同様な検討を行い、最終的な結論として2型あるいは3型のように短時間内において殺菌力の弱い薬剤または弱い菌種、菌株に対して治療を行う場合、一定使用量を一回大量投与し、一過性の高い体液内濃度を得るよりも、頻回分割あるいは点滴静注投与などにより、最小有効濃度をできるだけ長時間持続させるような投与方法の方が、はるかに良好な治療効果が期待できるものと推察される。また1型のように殺菌力の強い薬剤で治療を行う場合は一回の投与量を増し、有効濃度を高くすればするほど、それに対応した治療効果が得られるものと思われる。したがって、抗菌剤の至適投与方法を決定するに際しては、その薬剤の *in vitro* における抗菌作用型式、特に短時間内における殺菌能について注意する必要がある。また近年、日和見感染症も問題となっ

ているが、このような感染症患者では宿主の抵抗力もあまり期待できず、静菌的な作用を示す薬剤よりは、やはり短時間における殺菌力の強い薬剤の方が、耐性化防止のためにも望ましいと考えられる。

さらに耐性化されにくい薬剤を使用することが、耐性化の遅延に役立つものと思われる。たとえば緑膿菌によるマウス実験的子宮内感染モデルを用いた治療実験で、第3世代のセフェム系抗生物質の効果を検討したところ、いずれも β -lactamase に対して安定であるにもかかわらず、薬剤間でその治療効果に差が認められた。すなわち *in vitro* で耐性化しやすい薬剤の方が *in vivo* においても再増殖しやすい結果が得られ、この差はセフェム系抗生物質間の β -lactamase に対する親和性および誘導能に由来することがわかった。

また薬剤を一定期間ごとにローテーションする方法が耐性化防止に役立つと考えられる。このことはクロラムフェニコールが多く使用されていた時には耐性菌が50%~70%ぐらい存在したが、現在では臨床的に分離される大部分の菌が感受性であることからよくわかる。

II. 抗菌剤の併用による治療

結核の治療においては、耐性菌出現防止の目的で3剤の併用療法が一般的に行われている。この考え方を一般細菌の耐性化防止にあてはめることができないかどうか我々は増量継代法により、特に MSSA やキノロン感受性 MRSA を用いて、キノロン系抗菌薬と他の抗菌剤を併用した場合に、耐性化が単独に比べてどのように遅延するのかを検討した。その結果キノロン系抗菌薬と作用機序が異なる薬剤を併用した場合も、同じ作用機序を有する薬剤を併用した場合も、ともに単独作用時に比べ耐性化が遅延するかあるいは単独作用時と同様の傾向であった。最終的な結論として併用した方が耐性化防止のために望ましいと言えるが、併用する場合もキノロン系抗菌薬と協力作用が見られる組み合わせがより望ましいと思われる。我々はキノロン系抗菌薬と多くの抗生物質間の相互作用について検討を行っているが、アミノ配糖体抗生物質との併用では緑膿菌に対してその FIC index が0.5付近であり、顕著な協力作用を認めている。また β -ラクタム抗生物質との併用では、MSSA や MRSA、セラチア、緑膿菌に対してそれらの FIC index は大部分が0.1~0.9であり、キノロン系抗菌薬との間に協力作用を認めている。しかしマクロライド系抗生物質との併用では拮抗作用が見られる菌種も存在し、これらの併用は耐性化防止のために望ましくないと思われる。

またリゾチームなどの溶菌酵素や CSF などの

BRM などのような非抗生物質と抗菌剤の併用も耐性化防止に役立つものと思われる。たとえばリゾチームと β -ラクタム抗生物質の併用はブドウ球菌などで協力作用が見られることが、以前より報告されており、しかも MSSA よりも MRSA の方でより著明な協力作用が見られる。リゾチームは細胞壁の消化酵素であり、蛋白としてはカチオニックな物質で、細胞壁の溶菌酵素そのものを活性化する作用も有する。このような物質の耐性化は、起りにくいことが推察され、非抗生物質との併用は耐性化防止の有効な手段の一つになるものと思われるが、今後 *in vivo* における実験などさらに基礎的な検討を積み重ねて行く必要がある。

さらに併用する場合も投与順序など投与方法を工夫することが必要であると思われる。我々はキノロン系抗菌薬と β -ラクタム抗生物質を併用した時の投与順序の影響を、セラチアで検討しているが、キノロン系抗菌薬をさきに作用させた方が、より顕著な協力作用が見られ、これはキノロン系抗菌薬により β -ラクタム抗生物質が透過しやすくなったためと思われる。またいくつかの併用する組合せを持ち、これをローテーションすることも耐性化を防止するために有効な手段であると考えられる。

いかなる手法を用いても耐性化を完全に防止することは困難であると思われるが、耐性化を遅延させることは可能である。しかし、耐性化を遅延させることができても、耐性菌が徐々に増加してきた場合には、その薬の使用を一時期全面的に中止する勇気が必要かもしれない。

基礎から見た薬剤耐性防止対策

— β -ラクタム剤・アミノグリコシド系薬剤を中心に—

井上松久

北里大・医・微生物

薬剤耐性菌が臨床材料から検出される過程とその背景、耐性の生化学的機構を念頭に菌と薬剤との組み合わせごとの種々の特徴を正確に把握し、治療することが重要である。

1. 臨床分離菌のサーベイランスの徹底

各病院由来の菌種とその薬剤耐性型にはそれぞれ特徴が見られる。その場合まず分離菌について単なる isolation か、colonization か、あるいは infection かを定義に従い区別する必要がある。その上で各病院ごとに各菌種・菌株についての薬剤感受性を知り、あらかじめ有効な薬剤は何かを知っておく必要がある。そ

の際全国規模での結果も用意しておく。臨床分離細菌の多くが院内感染の結果である現状を踏まえ、消毒薬の使用をまず徹底すべきである。

2. 変異菌を選択しない手段の必要性

細菌は常に有る頻度で変異しているため、それらを選択しない薬剤と菌の組み合わせが重要となる。 β -ラクタム剤耐性の主な生化学的機構は、MRSA を除けば PCase や CEPase による薬剤の加水分解が主体である。PCase 産生遺伝子はトランスポゾンに支配されているものが多く、容易に遺伝子の数が増え、酵素活性も増加する。基質特異性も容易に変わり得る。そのため遺伝子の数を増やさない努力、たとえば酵素阻害剤である CVA, SBT, TAZ などの併用も意味がある。第3世代セフェム剤は PCase に安定であるため問題となり難い。しかし、誘導型 CEPase を産生するグラム陰性菌が CEPase を多量に産生したり、構成型 CEPase 産生変異菌に対して本剤の効果も減弱する。そのため酵素多量産生菌を選択しない努力、たとえばアミノグリコシド系薬剤や阻害剤との併用に MIC をより小さくし、生体内血中濃度の開きをより大きくすることが耐性菌防止につながる。また、誘導型 CEPase 産生遺伝子を人工的に plasmid 化しても十分な耐性発現は認められないが、構成型 CEPase 産生遺伝子は plasmid のコピー数、遺伝子数に比例して酵素量が増え、高度耐性化する。したがってかかる CEPase 構成型産生菌を選択しにくい薬剤の使用と頻回投与による高度耐性菌の選択は慎むことが、将来 plasmid 性 CEPase 産生菌の出現防止につながる。一方、アミノグリコシド系薬剤は β -ラクタム剤と違って濃度依存的に細胞膜を損傷し、最終的にリボソームに作用し蛋白合成を阻害する。この薬剤の耐性機構は、修飾酵素による薬剤の不活化(修飾)が主体である。修飾酵素にとって基質となりにくい ABK などの薬剤は修飾部位を有しない化合物と同様小さい MIC (感受性)を示すが、やはりある確率で耐性菌が選択される。この場合も耐性変異株の選択は菌と接触する薬剤量と MIC との差が大きいほど抑制されるため、ISP のように1回の薬剤の投与量を増やす試みや、グラム陰性菌に対してまずアミノグリコシド系薬剤次いで β -ラクタム剤を併用する等の投与方法の検討は、理論的に耐性菌出現防止の1つの手段として有意義である。

3. 薬剤評価時点での耐性菌防止策の検討と出現予測

colonization や infection の原因菌と疑われる菌種について薬剤を評価すべきである。その場合、感受性

分布から外れた菌株の耐性機構を調べたり、感受性菌から任意に10~20株選り種々の濃度について薬剤の耐性菌の選択率を検討することも重要である。この場合、いわゆる典型的な標準菌株についての検討は意味がない。さらに生体内により近い *in vitro* 系の確立は耐性の出現とその防止に大いに役立つと思われるので、その確立が待たれる。たとえば生体内における free のアミノ酸はMHプロス中の5%以下であり、その条件下でMICを求めると carbapenem 系薬剤のMICは8以上増強したりする。biofilm 形成菌からの耐性菌選択の防止等も考える必要が有ろう。

実験協力者

角田光子, 岡本一, 大久保豊司, 伊予部志津子, 渡辺正人, 橋本一(群大医薬耐, 臨床病理)。岡慎一, 後藤美江子, 鍛冶佳子, 木村哲, 島田馨(東大医科研感染)。

呼吸器感染症における耐性菌防止対策

永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科

新しい抗菌剤の開発とその臨床使用は細菌感染症治療に道を拓いてきたが、一方では耐性菌増加の問題を常に内包してきた。いかにすぐれた抗菌剤であっても、同一薬剤の長期投与や慢性下気道感染症例でみられる薬剤の病巣中濃度の低下などによって起炎菌の耐性化や菌交代は容易に起こるものである。

ここでは起炎菌耐性化の実態とその要因を明らかにすると共に臨床的な場における耐性菌防止対策のいくつかについて述べる。

1) 薬剤耐性化の現況と薬剤使用コントロール

A) 国立川棚病院における細菌性呼吸器感染症起炎菌: 院外発症の細菌性急性気管支炎や肺炎の起炎菌はインフルエンザ菌, 肺炎球菌, プランハメラの3菌種が中心であった。

一方, 院内肺炎や慢性下気道感染症の院内発症急性増悪の起炎菌では黄色ブドウ球菌(その中心はMRSA)と緑膿菌など多剤耐性菌が中心的起炎菌となっていた。

B) ニューキノロン耐性の進行と院内使用中止による感受性回復: OFLX 臨床使用が開始された1985年以後の3年間を3期に分けて, 当科関連施設での呼吸器感染症起炎菌の黄色ブドウ球菌と緑膿菌に対するOFLXのMICを検討した。両菌種共に年々OFLXに対する耐性化の進行が明らかであった。この耐性化傾向は院内尿路感染症起炎菌でより顕著に認められ

た。そこで耐性化の進行が高度であった2施設(A病院, R病院)でニューキノロン系統薬剤の院内使用を1か月間完全中止してその前後で尿路感染症起炎菌のニューキノロン4剤(NFLX, OFLX, ENX, CPMX)に対するMICを比較した。その結果, シトロバクター, 大腸菌などの菌種でMIC値の改善がみられた。そこでさらにA病院で新たに3か月間ニューキノロン系抗菌剤の使用を中止した。中止後の院内感染菌のMICの検討で尿路感染大腸菌のニューキノロン感受性は完全に回復しており, 他の多くの菌種でもMICが改善した。また, 呼吸器感染症由来の黄色ブドウ球菌と緑膿菌の場合もゆるやかではあるがMICが改善した。

C) 黄色ブドウ球菌のMINO耐性増加およびMINO使用制限の効果: A病院では1983~1985年に院内肺炎起炎菌としてMRSAの重要性を指摘し, かつMINOが高い抗菌力を有することを報告した。以後, MINOの臨床使用の急増がみられた結果, 1987年になりMINO耐性MRSAが出現したため, その後はMINO使用量をピーク時の半分以下に抑えたにもかかわらずMINO耐性はその後も進行し, 1990年には耐性菌(MIC \geq 12.5 μ g/ml)の割合が76.3%にまで達した。そこで1991年には耐性菌増加防止を作成し, 同一系統薬剤を連続使用しない抗菌薬の種々の組み合わせを用いた投与スケジュールによってMINOの使用量をさらにピーク時の1/5量まで制限した。その結果1991年のMINO耐性率は43.4%にまで低下し, 耐性化の進行に歯止めがかかったと考えられた。

2) 抗菌剤の呼吸器感染症に対する有用性と菌交代の実際

A) 経口抗菌剤: 今日もっとも呼吸器感染症治療に用いられている経口抗菌剤はニューキノロン, 経口ペニシリン, 経口新セフェムなどである。これらはいずれもすぐれた抗菌剤でニューキノロンでは緑膿菌にまで抗菌域の拡大がみられた。しかるにそれぞれに弱点も有しており, ニューキノロンでは肺炎球菌, ペニシリンではプランハメラ, 経口新セフェムでは黄色ブドウ球菌などへの抗菌力が弱いことが知られている。国立川棚病院での過去5年間のこれらの経口抗菌剤の呼吸器感染症に対する有効率はニューキノロンが83.3%, ペニシリンが71.4%, 経口新セフェムが69.7%であった。もっとも多く用いられていたニューキノロンの場合, 1987, 1988年の前期における黄色ブドウ球菌性呼吸器感染症に対する有効率が100%, 緑膿菌性呼吸器感染症に対して66.7%であったのに対し,

1989～1991年の後期においては黄色ブドウ球菌、緑膿菌共に33.3%とこの両菌による呼吸器感染症に対するニューキノロン剤の有効率は著しく低下していた。この成績は先述したこの両菌に対するニューキノロン耐性の進行を反映したものと考えられた。一方、インフルエンザ菌やプランハメラはこの5年間における国立川棚病院での耐性化は認められず、きわめてすぐれた有効率を保っていた。この事実も、MRSAと緑膿菌感染症の場合は院内発症で疾患背景も重篤なことが多くかつ抗菌剤投与の機会が多いことと密接に関連すると考えられた。

B) 注射用抗菌剤: 最近開発の注射剤としては緑膿菌や黄色ブドウ球菌にも抗菌域を拡大した第3世代セフェム、イミペネム、 β -ラクタマーゼ阻害薬合剤、それにアミノグリコシド、MINO注射剤、マクロライドなどがよく用いられる薬剤である。国立川棚病院での注射用抗菌剤の細菌性呼吸器感染症に対する有効率では、インフルエンザ菌、肺炎球菌、プランハメラの3菌種が起炎菌の場合は第3世代セフェム剤を中心に用いられて100%除菌された。インフルエンザ菌性肺炎の1例に第3世代セフェム剤を使用し、インフルエンザ菌は消失したがMRSA肺炎となった症例もみられた。しかし一般的にはこれら院外発症の呼吸器感染症の場合は菌交代もほとんどみられず注射用抗菌剤はすぐれた臨床効果が得られている。一方、MRSA呼吸器感染症に対する注射用抗菌剤の有効率は1987、1988年の前期では注射剤全体で86.4%とすぐれたものであったが1989～1991年の後期には57.1%にまで著減した。前期にはMINOの有効率がきわめて高く、他の新しく登場した薬剤の有用性も高かった。しかるに後期にはMINO耐性出現が懸念されたため、MINO単剤で用いられることはなく併用での使用に限られ、他のIPM/CS+CTMなどと共に併用による有効率は高いものであったが、MINO以外の単剤での有効率も低下すると共にMRSAに対する注射剤全体の有効率が低下したものである。また、緑膿菌性呼吸器感染症に対する注射用抗菌剤の治療成績も、すぐれた抗緑膿菌注射剤が開発されたにもかかわらず前期に比べて後期での有効率の低下がみられた。

3) 繰り返し感染防止

呼吸器感染症の難治要因の一つは抗菌剤を用いていたん治癒せしめ得ても再感染を繰り返すことである。我々は慢性下気道感染症の繰り返し感染の症例にはポピドンヨードによる徹底したうがいを行わせることでMRSAや緑膿菌による感染症のエピソード数が半分以下に減少することを示した。

4) 院内環境の改善

院内環境汚染菌としての耐性菌を減らすことは院内感染防止策として重要である。A病院では現在、消毒法の工夫や患者の褥瘡の改善に努めることでMRSAの患者環境からの減少と共に感染症の減少にも成功している。

以上の成績から、今日実施可能な耐性菌防止策をまとめると次のようになる。

① 細菌感染症化学療法における適切な抗菌剤投与方法の実施

- (1) 正しい起炎菌の決定
- (2) 菌交代の防止 (使用薬剤と菌交代予測)
- (3) 有効な併用療法

② 宿主要因からみた耐性防止対策

- (1) 全身状態の改善
- (2) 局所易感染対策 (褥瘡、膿瘍など)
- (3) 医療操作
- (4) 病原細菌 colonization のチェック
- (5) 繰り返し感染の予防

③ 院内環境の改善

- (1) 保菌者対策 (患者、介護者、医療従事者)
- (2) 院内清掃、消毒
- (3) 院内使用抗菌剤の全体としてのコントロール (同一系統薬剤のワンパターン投与および長期投与を避ける)

術後感染予防抗生物質と薬剤耐性化の関連について

—特に *S. aureus* について—

石川 周

名古屋市立大学第1外科

目的: 近年の外科手術成績の向上には、優れた抗生物質による術後感染症の予防ないしは治療によるものもきわめて大きい。しかし、MRSA増加のごとく、無計画な抗生物質の多用は、思わぬ耐性菌を増加させ、その後の治療を難渋させることも起こりうる。したがって、外科領域における薬剤耐性化防止対策として、術後感染予防で使用される抗生物質の影響を特に *S. aureus* を中心として臨床的に検討したので報告する。

方法: 検討 I: 1989年1月から1992年3月までの期間に術後 *S. aureus* を検出した61例について、*S. aureus* の分離状況とその薬剤感受性などを retrospective に検討した。ディスク感受性で MIPIC に (-) または (+) でその他のセフェム剤などに耐性

を示す株を MRSA とし、MIPIC に感受性を示すものを MSSA として区別した。検討 II: 術前術後の *S. aureus* の保菌状況と、その抗生剤感受性の変化について測定し、術後感染予防として使用された抗生剤の影響について prospective に検討した。1991 年 11 月から 1992 年 4 月までの消化器系定期手術 69 例について術前の鼻腔と直腸、術後 2, 4, 7 日目の直腸内の *S. aureus* 保菌状況を調査し、分離株の薬剤感受性、コアグラエゼ型、*mecA* の有無などを測定した。直腸内の検体採取には綿棒を用い、菌の分離同定は、食塩卵黄培地に綿棒を直接接種し、周辺に白濁のあるコロニーを最大 10 コロニーまで釣菌し、コアグラエゼ陽性のものを *S. aureus* として用いた。また、マンニト・食塩添加ブイヨンにて増菌培養も行った。薬剤感受性は MIC-2000 を用いて 10^5 CFU/ml 接種にて 30°C 24 時間培養後 MIC を判定した。測定した薬剤として DMPPC, ABPC, など計 9 薬剤とした。また、DMPPC の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上を MRSA, $6.3 \mu\text{g/ml}$ 以下を MSSA として扱った。

結果: 検討 I: 分離された *S. aureus* の感受性成績では、MRSA は 42 株で全体に耐性を示し、GM に 50% 強、OFLX で 50% 弱の感受性であった。しかし、MINO は全株感受性であった。これに対して MSSA は 19 株であり、ABPC が 50% 弱の感受性であった他は、GM にわずかに耐性を認めたがほぼ良好な感受性を示していた。

S. aureus 検出例の術後感染症についてみると、腹腔内感染が 25 例ともっとも多く、次いで創感染 9 例、肺炎、尿路感染、カテ感染などとなり、腸炎も 3 例に認めた。しかし、16 例は感染症状を伴わなかった。また、創感染、腸炎はいずれも MRSA のみの発症であったが、その他の感染症では MRSA と MSSA とに差を認めなかった。

これらの手術対象患者としては悪性疾患が多く、良性疾患では心・大血管の手術が中心であったが、これら基礎疾患と MRSA, MSSA の検出状況には特に差を認めなかった。

術後感染予防として消化器系手術に対しては第 2, 第 3, 第 4 世代セフェム剤が原則として手術当日を入れて 4 日間、その他の心大血管の手術や、胆道閉鎖症などではアミノ配糖体との併用投与などが行われていた。これら使用薬剤との関係を見ると、MRSA を分離した 42 例中セフェム剤が 81% に使用されており、MSSA 分離 19 例中の 68% より高率であった。しかし、統計学的には有意の差ではなかった。また、薬剤別にみると、第 2 世代セフェムでは MRSA 検出例の

占める割合は 64%、第 3 世代では 82%、第 4 世代では 72% と、有意の差ではないが第 3 世代セフェム剤において、MRSA の占める割合が高かった。

術後に *S. aureus* が分離される時期についてみると、MRSA 分離例においては平均 12.8 日、MSSA 分離例で平均 17.8 日と MRSA 分離例の方が早く、これは術後 7 日以内の MRSA 分離例が 17 例と多かったためであった。このことより MRSA 早期分離例は、術前から保菌していたか、術後早期に汚染されたかが考えられ、これに術後の薬剤投与により検出例が多くなったと推察された。

検討 II: 術前の *S. aureus* 保菌状況をみると、69 例中鼻腔・直腸両者よりの検出が 10 例 (14.5%) 鼻腔のみが 2 例 (2.9%)、直腸のみが 9 例 (13.0%) で、全体として 21 例 (30.4%) であり、このうち MRSA は 5 例 (7.2%) に検出された。

術前術後の検出状況の変化は、5 例において術後検索ができなかったため 64 例について集計した。術後の *S. aureus* の検出状況の変化をみると、術後に検出しなかった例は 64 例中 51 例 (79.7%)、MSSA は 6 例 (9.4%) に検出された。術後に MRSA は計 7 例 (10.9%) に検出されたが、この成績は術前の 7.2% より高くなっていった。

手術部位別に術後 MRSA 検出を見ると、肝胆膵疾患において 5 例が検出されやや多い傾向にあった。また、術前よりの MRSA の変化をみると、術前 MRSA 検出の 5 例中 3 例は術後も残存したものの、2 例は消失した。代わって術後新たに 4 例 (6.3%) に MRSA が検出された。

また、予防投与薬剤別に変化をみると、術後 MSSA の検出は *S. aureus* への抗菌力と相関し、第 3 世代セフェム剤が 4 例ともっとも多かった。しかし、術後 MRSA 検出例をみるといずれの世代の薬剤においても差を認めず、第 2 世代で 2 例、第 3 世代で 1 例、第 4 世代で 3 例であった。したがって、今回の検討でみる限り、術後使用薬剤と術後の直腸内 MRSA 検出には差を認めなかった。

術後の直腸内の検索できた 64 例中、術前と比べて薬剤耐性化傾向を示した症例は 6 例 (9.4%) であり、これらの変化についてみると、MSSA から術後 2 日目に MRSA に変化した 1 例 (β -ラクタマーゼ産生性は high から (-) へ、コアグラエゼ型は II から II へ、*mecA* は (-) から (+) へ、エンテロトキシン型は D から C へ、そして TSST-1 は (-) から (+) へと変化) は、MSSA から MRSA への菌交代は考えられた。術前 *S. aureus* 陰性例で術後 2 日目または 7 日

目に MRSA を検出した 3 例では、術後に検出された MRSA はすべて β -ラクタマーゼ非産生株であり、コアグラマーゼ型 II, *mecA* (+), エンテロトキシン型 C, TSST-1 (+) の当院における代表的な MRSA のパターンを示した。したがって、術後早期に MRSA が分離されたこれら 4 例は、術前よりすでに MRSA を保菌していた可能性もあった。MRSA への変化以外には、2 例において ABPC のみに感受性の低下傾向がみられた。変化した内容を見ると β -ラクタマーゼ産生性が 1 例で非産生から high へ、もう 1 例で high から high へ、コアグラマーゼ型はそれぞれ V 型と II 型でありいずれも変化なく、また、*mecA* はいずれも (-) のままであった。これらは同一株での β -ラクタマーゼ誘導による ABPC への感受性低下の可能性が考えられた。

術後の直腸内を検索できた 64 例中 7 例 (10.9%) に術後感染症が発生した。そのうち MRSA による術後腹腔内感染が 3 例 (4.7%) に発症したが、これらはいずれも術後直腸内に MRSA を検出した症例であった。したがって、術後直腸内より MRSA を検出する例においては術後 MRSA 感染の発生頻度が高いと考えられた。

考察: 術後 MRSA 検出例には、術前よりすでに保菌していた可能性が高く、術後 4 日間投与の予防的薬剤使用によっても容易に菌交代、または selection を受けて増菌するものと考えられた。また、MRSA 以外の薬剤感受性の低下は、2 例において ABPC のみの変化がみられ、これは β -ラクタマーゼ産生性の変化によるものと考えられた。

これらの成績より、今後の消化器系手術における術後感染予防抗生剤の選択としては、術野汚染菌の主体は腸内細菌としてのグラム陰性桿菌であり、その予防としての抗生剤としては安全性と抗菌力の面よりセフェム剤 (特に第 2 世代セフェム) が中心となると考えられた。しかし、*S. aureus* の薬剤耐性化防止策、特に MRSA 検出防止策を考慮する場合には、これら薬剤の使用をより短期間にし、また、症例によっては VCM などの MRSA に有効な薬剤の術前よりの経口投与なども併用する必要があると考えられた。

尿路カテーテル留置患者におけるニューキノロン耐性緑膿菌の発現と耐性化防止策

小野寺昭一

東京慈恵会医科大学青戸病院泌尿器科

近年、尿路感染症患者から分離される起炎菌のなかで、ニューキノロン剤に耐性を示す緑膿菌の増加が問題となっている。こうした耐性菌が分離される症例の背景因子の検討では、尿路カテーテル留置症例で、長期間ニューキノロン剤が投与された症例で特に、耐性菌が高頻度に分離される傾向がみられている。今回の検討では、尿路カテーテル留置症例における抗菌剤の投与が、耐性菌の発現にどのようにかかわっていくかを基礎的・臨床的に解析するために、以下の問題点について検討を行った。1) カテーテル留置中の同一患者由来の同一株の MIC は、ニューキノロン剤の継続投与によりどのように変動していくのか、2) ニューキノロン剤の投与量、投与方法と耐性菌の発現に相関はあるかどうか、3) 現在、緑膿菌の実験株で確認されている耐性化のメカニズムは、臨床分離株でみられる耐性化とどのように対応するのか、という 3 点である。また、これらの検討結果を踏まえた耐性化防止策についてもあわせて検討した。

対象と方法: 対象は、各種尿路カテーテルを長期間留置している患者のなかで、尿路結石などの発熱の原因となる基礎疾患をもたない症例とし、これらの症例に対する抗菌剤の投与を一時すべて中止とした。抗菌剤の投与中止後から封筒法により薬剤の投与方法を決め、2 周ごとに尿の培養を行いながら原則として薬剤の投与を 1 か月継続した。得られた緑膿菌は一括して血清型と MIC を測定し、同一患者由来の同一血清型を示す株で、投与後に MIC の上昇がみられた株については耐性機構の解析を行った。

薬剤の投与方法は、A 群: Dasen (消炎酵素剤) 30 mg/3×, B 群: NFLX 200 mg/1×, C 群: NFLX 400 mg/2×, D 群: NFLX 600 mg/3×, E 群: NFLX 400 mg/2× と CFTM-PI 300 mg/3× を 2 週ごとに交互投与、の 5 群にわけて行った。

成績: 1. 長期尿路カテーテル留置症例における尿中分離菌と感染形態

短いもので約 3 か月、長いもので約 10 年間、継続して尿路カテーテルが留置されている症例の尿中分離菌の分布をみると、緑膿菌が 27% ともっとも多く、次いで *Enterococcus* sp. が 15%, *Pseudomonas* sp.

が8%, *Alcaligenes*, *Flabobacterium*, *Enterobacter*などの細菌が分離されていた。このなかで、*Pseudomonas aeruginosa*, および *Pseudomonas* sp. が合わせて全体の35%以上を占めており、腸球菌もその約半分の15%とかなり高頻度で分離されていた。

カテーテル留置患者の感染形態をみると、18例の長期留置患者のうち、単独菌感染例は1例のみで、複数菌感染、特に4種以上の複数菌感染例が半数以上を占めていた。

2. 抗菌剤中止時のMIC分布

カテーテル長期留置患者において、一時抗菌剤の投与を中止した時点で分離された菌のMICをみると、ニューキノロン剤長期使用例では90%近い株がNFLX, OFLXに耐性を示していた。一方、ニューキノロン剤以外の抗菌剤が投与されていた症例のMIC分布をみると、当然のことながらニューキノロン剤投与群に比べ、MIC分布は感受性側にかたより、NFLX, OFLX耐性菌は約半数であった。

3. 尿路カテーテル留置症例におけるニューキノロン剤投与後のMICの変動について

各投与群毎に、緑膿菌で同じ血清型を示した株の投与後のMICの変動をみると、小量投与の1日200mg投与群では、ニューキノロン剤投与開始後、2~4週後であってもMICの上昇の程度は軽く、感受性レベルが維持されるか、中等度耐性までのMICの上昇であったのに対し、1日400~600mgの中~高用量投与群では2週間の投与でNFLXに対して、6.25 µg/mlのMICを示した元株が、50 µg/ml以上の高度耐性菌に変化するなど、MICの上昇が著しかった。同一患者由来の同一血清型を示す株のなかで、ニューキノロン剤の投与後に耐性化がみられた株について、耐性機構の解析を行った結果、NFLX 200 mg/1×投与群では、ニューキノロン剤にのみ耐性化し、gentamicinに感受性化する、nfxB mutantの出現がみられ、NFLX 600 mg/3×投与群では、ニューキノロン剤に高度耐性化し、imipenemも同時に耐性化する、gyrA mutantとnfxC mutantの2つのmutantが出現している可能性が考えられた。また、ニューキノロン剤と経口セフェム剤の交互の投与では、MICの変動はみられず、耐性菌の消失はみられなかった。

まとめと考察: 以上の成績から、ニューキノロン剤を投与しているかぎりは耐性菌の出現は抑制できないが、継続的に投与する場合は、大量投与より小量投与の方が高度耐性菌と多剤耐性菌の発現が低い可能性が示唆された。また、ニューキノロン剤耐性緑膿菌の耐性化防止策として、カテーテル留置症例における継続

的な薬剤の投与はできるだけ避ける。ニューキノロン剤の継続的な投与が必要な場合は小量投与の方が望ましい。尿路カテーテル留置症例においては、定期的な尿培養と感受性検査によりニューキノロン剤耐性菌の出現状況について常に把握しておくことが重要であり、耐性菌の増加する傾向が強い場合には一時的な薬剤の投与の中止も考えなければならないことが示唆された。

シンポジウム: 2) 抗菌局所化学療法の問題点

司会のことば

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

抗菌薬を直接局所に投与する局所化学療法には次のような利点がある。

1) 病巣に高濃度の抗菌薬を直接作用させることができるので、症例によっては全身投与よりも優れた臨床効果が得られる。

2) 全身投与の場合にみられる副作用(注射部位の障害、消化器、肝、腎障害など)を回避することができる。

3) 妊娠時でも、特殊な場合を除けば、胎児への影響を避け得る。

症例を選択し、こうした利点を十分生かすことができれば局所化学療法単独あるいは全身的化学療法との併用により、きわめて効果的な感染症の治療が可能となるはずである。

しかしながら、一方では留意点として

1) 無意味で漫然たる使用に陥りがち—耐性菌の増加を助長する可能性

2) 投与局所に対する副作用—気道粘膜の線毛運動、聴器、視器などへの影響、粘膜や皮膚からの感作の可能性

3) 局所からの吸収による全身的副作用—中毒、過敏症などの発現の可能性

などをあげることができる。

本シンポジウムでは、抗菌局所化学療法が重視され、繁用されている臨床各科の適応を見直し、種々の問題点をクローズアップして、適切かつ効果的な抗菌化学療法のあり方をさぐってみた。

内科より

鈴木幹三

名古屋市厚生院内科

抗菌薬は各系統の薬剤ごとに体内動態および抗菌活性・抗菌域に特徴があり、感染症別あるいは宿主の状態により選択される。投与経路は経口または注射による全身投与が一般的であるが、これらの投与方法で効果が得られない難治性の局所感染症や副作用で全身投与が行えない場合に、抗菌薬の局所投与が考慮される。抗菌局所化学療法では、病巣局所に到達した薬剤の濃度は起炎菌の最小発育阻止濃度をはるかに超えることが多い。したがって、慢性の感染症において長期に漫然と使用した場合、菌交代や耐性化の問題が生じてくる。そこで、内科領域における局所化学療法として、抗菌薬のエアロゾル吸入療法（ネブライザー使用）ならびに長期臥床患者の留置カテーテル使用例において抗菌薬の膀胱内注入療法を行い、いくつかの問題点について考察した。

慢性気道感染症は気管支の器質的変化を基礎に発症し、難治性でくり返し感染を起しやすい。抗菌薬療法と全身投与が基本と考えられるが、blood-bronchus barrier のために薬剤の気道への移行は十分とは言えない。そこで、吸入療法が補助的に行われている。その利点は、気管支・肺胞に高濃度の抗菌薬を直接作用させることができ、全身的な副作用が少なく、高齢者・小児にも適用でき、投与方法が簡便なため自宅でも可能である。また、気管支拡張薬や喀痰溶解薬を併用することができる。吸入に適した薬剤の条件を粘膜刺激性、苦味、抗原性、安定性などの観点から見る限りにおいてはアミノグリコシド系、ホスホマイシンなどが使用しやすいといえるが、耳鼻科領域での報告によるとSM、PCではショックがみられ注意が必要と思われる。抗菌薬吸入療法は慢性下気道疾患でインフルエンザ菌や緑膿菌を対象として、アミノグリコシド系が一般的に使用され、1日3回、投与期間は7～10日間が標準とされている。なお、前処置として気管支拡張薬と喀痰溶解薬の吸入は有効である。抗生物質の気管支・肺胞系よりの吸収に関しては、 β -ラクタム剤は主として気管支より、アミノグリコシド系は肺胞より吸収されると推察されている。吸入療法では高濃度の抗生物質が直接作用するので、起炎菌の耐性化や菌交代のほかに、咽頭常在菌叢への影響は避けられない。

長期臥床例、意識障害患者、神経因性膀胱などでは尿路管理のためにカテーテル留置を必要とする場合が

あるが、長期化すると尿路感染症の発生頻度が増大する。そこで、膀胱局所化学療法の適応、役割、安全性について検討した。

症例は58歳、女性、カテーテル留置例で、3wayバルーンカテーテルを用い、PL-B（PL-B 50万単位+生食500ml）による膀胱洗を1時間で行ったところ、直後に尿中濃度637 U/mlと高濃度を示したが、4時間後には測定限界以下となった。一方、尿中細菌数は 10^5 /ml以下に減少したが、尿中濃度の低下とともに再び増加した。なお、培地上では24時間後まで*E. coli*の発育抑制がみられた。

86歳、女性で同様にAMK（AMK 200 mg+生食500 ml）膀胱洗を行った。尿中濃度のピークは138 μ g/mlを示し、以後急速に低下し、4時間以後1.7～1.9 μ g/mlを示した。膀胱洗1、4時間後の血中濃度は1.6、1.4 μ g/mlを示し、膀胱壁よりの吸収が推察された。膀胱洗直後には肉眼的にその効果は顕著であるが、4時間後には洗滌前に復した。つぎに、本症例で局所投与と全身投与を各4日間行い比較した。AMKで膀胱洗後に1時間クランプすると、若干ではあるが尿中濃度の低下が遅れた。ひき続き、AMK 100 mg 1日1回筋注すると、血中濃度は初日のみ測定したが、1時間後に7.2 μ g/mlを示し、以後漸減した。一方、尿中濃度は局所療法に比しピークはやや低いもの、おおむね50 μ g/ml以上の値を示した。

88歳、女性でPL-Bによる膀胱洗、クランプを行った。本例では、尿量がやや少なかったためかクランプ効果が強く見られたが、PL-Bが*P. mirabilis*に感受性が低く、尿中細菌数は常に 10^5 /ml以上であった。

以上、膀胱洗により短期的な洗浄効果は明らかであるが、1日1回の膀胱洗では、尿中抗生物質の濃度推移からも、尿中細菌を消失させることは困難と思われる。一方、著明な混濁尿で多量の結晶と膿尿を認めた症例（81歳、女性）では、ブドウ糖非発酵菌が検出され、感受性のあるAMKによる膀胱洗を1日1回7日間行うことにより慢性膀胱炎は軽快した。このような症例では、膀胱局所化学療法の有用性が明らかと考えられるが、長期カテーテル留置例における細菌尿に対しては静かな共棲を図るのも一つの方法と思われた。

外科から

児玉 節

広島大学一外科

目的：局所化学療法の問題点を、1. 外科領域における抗菌剤局所投与の適応疾患、2. 抗菌剤の腹腔内投

与、点滴静注時の体内動態、3. 抗菌剤高濃度の意味を①殺菌作用 培養液による差異、細菌のMICによる差異、②ET産生量 抗菌剤の有無、抗菌剤による差異(FMOX, GM)、③複数菌による差異(ヒト便汁を用いて) 4. 実験的検一ET上昇の可能性の面から検討した。

対象および方法:

1. 当科で経験した穿孔性腹膜炎を対象に重症度スコア、栄養指数別に術後感染率を検討した。

2. 広島大学一外科で経験した開腹手術症例を対象に各抗菌剤を投与した。抗菌剤はcefotiam (CTM), flomoxef sodium (FMOX), sulbactam cefoperazone (SBT/CPZ)とした。点滴静注(I.V.) (n=5): 各抗菌剤1gを生理食塩水100mlに溶解し30分にて滴下した。腹腔内投与(I.P.) (n=5): 各抗菌剤1gを生理食塩水50mlに溶解し、腹腔内に投与した。血清中、腹水中、尿中回収率、(腹膜)濃度を測定した。(測定点は各抗菌剤投与後30, 60, 120, 240, 360分とした)測定方法FMOX, CTMはbioassay法(検定菌*E. coli* ACTT 25922), SBT/CPZはHPLC法にて測定した。

3. 使用薬剤 flomoxef sodium (FMOX), gentamicin (GM) のいずれも力価の明らかな原末を用いた。使用菌株 *E. coli* ATCC 25922, 臨床分離 *P. aeruginosa*, 臨床分離 MRSA を用いた。各菌株に対する寒天平板希釈法によるMIC(最小発育阻止濃度)は *E. coli* が FMOX 0.05 $\mu\text{g/ml}$, GM 0.39 $\mu\text{g/ml}$, MRSA FMOX 100 $\mu\text{g/ml}$, DMPPC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上, *P. aeruginosa* FMOX 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。ヒト便汁人工肛門より便汁採取し0.2ml使用した。使用培地 RPMI-1640 培地, ヴィーンD:モリブロン9:1溶液(ECF medium), 生理食塩水 MIC 測定用培地(ニッスイ)を用いた。一定濃度作用における殺菌作用:一定濃度に調整した対数増殖期の菌液に薬剤を添加後, 37°Cにて振とう培養し, 生菌数測定は寒天塗抹培養法にて行った。ETの測定:トキシカラーセットにて測定した。

4. (材料および方法)白色家兎を用い, *E. coli* ACTT 25922 を 2×10^8 cfu/kg, 5%ガストリックムチン10mlを腹腔内投与した。実験的腹膜炎家兎を3群に群別した。対象群(n=7):生理食塩水2ml腹腔内投与 静注群(n=7):細菌接種2時間後FMOX 40mg/kg 静脈内投与 腹腔内投与群(n=7):細菌接種2時間後FMOX 40mg/kg 腹腔内投与。(測定項目)生存率, 血漿中FMOX濃度, 血漿中エンドトキシン(ET), 白血球数(WBC), 血小板(PLT)を経時的

に測定した。生存は細菌接種7日目まで観察した。FMOX濃度はbioassay法にて測定した。ETはトキシカラーセットにて測定した。

結果:1. 外科領域における抗菌剤局所投与(腹腔内投与)の適応疾患①重症度スコア6以上, 栄養指数30以下の下部消化管穿孔が投与対象となる。2. 各抗菌剤の腹腔内投与, 点滴静注時の体内動態:①両投与方法において, 手術投与の影響(体液管理, 出血などの腎外消失の増加)を認めるも各抗菌剤とも有効濃度が得られた。②抗菌剤腹腔内投与:血清中濃度は投与後30~60分で C_{max} は20~30 $\mu\text{g/ml}$ であり, $T_{1/2}$ も静注と変わらなかった。尿注排泄は静注の100~80%であった。腹水中濃度は投与後1~2時間高濃度が維持された。静注に比し, 高いピーク/MICは得られたが, 持続時間の延長は得られなかった。3. 抗菌剤高濃度の意味:1) 殺菌作用:培養液による差異, 殺菌のMICによる差異①菌増殖の弱い培地では, 抗菌剤濃度が高くても殺菌効果は低かった。②菌が増殖するRPMI-1640培地では, 高濃度FMOX(100~10,000MIC), GMは濃度依存性に殺菌効果を示した。③細菌のMICによる差:*E. coli*では高濃度FMOXは2時間接触で良好な殺菌効果を示した。MRSAでは高濃度FMOXは6時間接触で1~2乗オーダーの殺菌効果を示した。*P. aeruginosa*では殺菌効果を認めなかった。2) ET産生量①抗菌剤の有無別*E. coli*培養RPMI-1640培地は抗菌剤が存在しないと, 6時間培養でEt産生量は μg のオーダーまで達した。抗菌剤が存在するときET産生量は抑えられた。②抗菌剤による差異(FMOX, GM)ET産生量はFMOX>GMであった。量的には*E. coli*培養RPMI-1640培地6時間培養でFMOXは10ng, GMはngのオーダーであった。③複数菌による差異(ヒト便汁を用いて)FMOX高濃度90分接触で*E. coli*, *K. pneumoniae*などを主体とする全菌数の減少を認めた。残存菌の主体は*E. faecalis*であった。3) 実験的検討①生存率(生存は投与7日間で観察した)control:7羽中4羽が24時間以内に死亡した。生存例では, 肺炎, 肝膿瘍, 軽度の腹腔内膿瘍を認めた。I.V.:7羽中1羽が24時間以内に死亡した。生存例では1羽に重症肝, 脾膿瘍を認めた。I.P.:7羽中1羽が24時間以内に死亡した。生存例では軽度の肝膿瘍, 腹腔内膿瘍を認めた。②血清中FMOX濃度I.V.:投与直後400 $\mu\text{g/ml}$, 2時間で1~2 $\mu\text{g/ml}$, 6時間で検出不能。I.P.:投与後2時間で20~30 $\mu\text{g/ml}$, 6時間でも1~3 $\mu\text{g/ml}$ であった。③血中ET濃度:各群で血中ET濃度が300 pg/mlを越えると死亡例が増加した。control:もっとも高値を示

した。I.V.:3群のなかでもっとも低い値を示すが、高値は24時間持続した。I.P.:FMOX投与後6時間でcontrolに匹敵するピーク値300 pg/mlを示したが、その後は急激に低下した。④血中WBC, PLTの変動各群で*E. coli*投与後よりWBC, PLTの低下を認める、その後control:WBCの低下, PLT数の異常増加I.V., I.P.:WBCの増加, PLTの数の正常化を認めた。

結語:外科領域における抗菌剤局所投与(腹腔内投与)の問題点:

1. 局所に高濃度が得られるからといって、安心してはいけない。①家兎の実験では腹腔内投与で持続時間の延長が認められたが、臨床的には、静注に比し、高濃度は得られるが、手術時の腎外消失により、持続時間の延長は得られない。Time above MICが重要であることを考慮すれば腹腔内1回投与だけで安心してはいけない。静注投与の併用が必要である。②局所に高濃度が得られても、慢性感染症なら治療効果が得にくい。常に感染の場を考慮し、感染部位の新鮮化をはかる必要がある。

2. 局所投与と言っても副作用には全身投与とおなじ注意が必要である。腹膜は吸収が良いので、局所投与と言えども全身投与に匹敵する体内動態となるので、副作用発現には十分注意が必要である。

3. 血中ET上昇の可能性:*E. coli*のような高感受性グラム陰性桿菌が存在し、細菌汚染量が多く、網内系機能低下を認めるときには、高濃度による殺菌効果のため一時的に血中エンドトキシンが上昇する可能性がある。しかし、抗菌剤非投与よりはET産生は少ないので、感染制御を第一とすべきである。

皮膚科より

秋山尚範・阿部能子

下江敬生・荒田次郎

岡山大学皮膚科

皮膚科領域における抗菌薬局所投与の際に検討すべき点のうち、①当該抗菌薬の抗菌力、②皮膚細菌感染症に対する外用抗菌薬の治療効果および投与期間、③局所投与抗菌薬による耐性化およびその対策(全身投与抗菌薬との比較)について検討した。

皮膚科領域において抗菌薬の局所療法の対象となるのは黄色ブドウ球菌(黄ブ菌)が主体である。①当科で臨床分離した黄ブ菌に対する局所用抗菌薬の抗菌力を最近3年間の耐性率より検討した。GMは25~40%、FAは7.8%以下に耐性菌を認めた。OPC-7251

の耐性率は1991年度は3.8%であった。②臨床例の検討では、2% FA軟膏外用で伝染性膿痂疹例(FA・MIC=4 μg/ml)、0.1% GM・2% FA軟膏併用で免疫抑制症例の浅い潰瘍(GM・MIC=0.12 μg/ml, FA・MIC=8 μg/ml)は外用5日以内に黄ブ菌は除菌された。深い潰瘍(FA・MIC=4 μg/ml)は2% FA軟膏を10日間外用するも黄ブ菌は除菌できず、外用3日間より培養菌は発育の遅いコロニーになり、その時点よりMPIPCのMICの上昇が見られた。③黄ブ菌ATCC 29213株を用いたマウス感染実験による耐性化を検討した。この株MICはGM 0.5 μg/ml, FA 0.5 μg/ml, OFLX 1 μg/ml, MPIPC 0.12 μg/ml, mupirocin 0.25 μg/mlであった。この株の自然耐性変異菌は、各薬剤の濃度16 μg/mlの平板に発育したコロニーのEfficiency of plating (EOP)で示すとGM 1.5×10^{-9} , FA 5.1×10^{-7} , OFLX 5.1×10^{-9} , MPIPC 5.1×10^{-9} , mupirocin 1.0×10^{-8} であった。この菌株を好中球減少マウス背部の骨格筋の直上に接種し、各種外用および全身投与抗菌薬を投与した。定期的に菌を採取し、MICおよび各抗菌薬含有平板でのEOPを検討した。抗菌薬無投与実験では耐性菌の著増は見られなかった。0.1% GM軟膏1日1回外用では、GM 16 μg/mlの平板でのEOPは、外用前が 1.5×10^{-9} 、外用5日目が0.07、外用10日目が0.25であった。2% FA軟膏1日1回外用では、FA 16 μg/mlの平板でのEOPは、外用前が 5.1×10^{-7} 、外用5日目が0.47、外用10日目が0.53であった。FA 128 μg/mlの平板でのEOPは外用10日目で0.31であり、著明に耐性菌を選択した。ATCC 29213株投与前の菌、マウスに接種後2% FA軟膏を外用5日後に採取した菌の検討で、後者の任意の8コロニーのFAおよびMPIPCのMICは著増していたが、この2つの菌とも*mecA* geneは陰性で、ファージ型、コアグラゼ型、β-ラクタマーゼ産生能は同一であった。MRSAスクリーン寒天培地へのこの菌の継代の結果でもMRSAは存在していない。今回の実験結果は2% FA軟膏以外がATCC 29213株の中に存在する自然耐性変異菌を選択した結果と考えた。

耐性菌増加の対策として0.1% GM軟膏と2% FA軟膏を併用して検討した。両者の併用で、0.1% GM軟膏単独外用時に出現したGM耐性菌は選択されず、両者の併用10日目では2% FA軟膏単独外用時に出現したFAの高度耐性菌(FA 128 μg/ml平板に発育菌)およびMPIPCの耐性菌は選択されなかった。両者の併用はcheckerboard法の検討でも黄ブ菌8株中7株で相乗結果が、1株に相加効果が見られた。両者

の併用は耐性菌選択への対策および抗菌力を高めるためにもよいものと考えた。

0.3% OFLX 外用では、OFLX 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の平板での EOP は、外用前が 5.1×10^{-9} 、外用 10 日後で 3.5×10^{-5} とほとんど耐性菌を選択しなかった。2% ムピロシン軟膏 (ムピロシン原末をポリエチレングリコール基剤で用時作製) 外用では、ムピロシン 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の平板での EOP は、外用前が 1.0×10^{-9} 、外用 10 日後で 6.8×10^{-4} とほとんど耐性菌を選択しなかった。ただし、0.3% OFLX 軟膏、2% ムピロシン軟膏外用とも濃度 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の平板での EOP はそれぞれ、外用前が 4.3×10^{-5} 、 9.1×10^{-4} が外用 10 日後では 0.25、0.1 であった。1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低い濃度では、ともに耐性菌を選択する傾向が見られた。

外用投与と全身投与と菌薬の比較では、OFLX 2 mg/マウス内服投与も 0.3% OFLX 外用投与と同様に耐性菌は選択しなかった。しかし、菌接種 10 日目の OFLX 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の平板の EOP は、外用投与が 0.25 に対し内服投与が 1×10^{-4} と外用投与が内服投与より耐性菌を選択する傾向が見られた。

以上より外用抗菌薬の一部のものは耐性菌を選択することが判明した。各抗菌薬含有平板 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の EOP では、外用 5 日目で 0.1 以上は 2% FA 軟膏、10 日目で 0.1 以上は 0.1% GM 軟膏、10 日目でも 0.1 以下とほとんど耐性菌を選択しないのは 0.3% OFLX 軟膏と 2% ムピロシン軟膏であった。

抗菌薬の局所投与は起炎菌に感受性のある抗菌薬を限局的な浅在性黄ブ菌感染症 (短期投与で除菌可) に用いるのが原則で、深在性のものには局所療法は効果が少なく耐性菌を選択する可能性があるものと考えられる。これは褥瘡などの深い潰瘍形成の病巣などの局所療法でも考慮すべき点と思われた。外用抗菌薬は現時点では 0.1% GM 軟膏と 2% FA 軟膏を併用して用いるのが原則と考える。

眼科より

大石正夫・鈴木明子

新潟大学眼科

眼科領域における抗菌局所化学療法には、点眼、局所注射 (注入)―結膜下、テノン嚢下、球後注射、前房内、硝子体腔内注入などがある。このうち点眼がもっともポピュラーで局所療法の主流を占める。

抗菌薬点眼剤には、ペニシリン、マクロライド、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、アミノ配糖体などの点眼液、眼軟膏が臨床に供されている。近年

ニューキノロン (フルオロキノロン) の点眼剤として、オフロキサシン (タリピッド点眼液、眼軟膏) およびノフロキサシン (バクシダール点眼液、ノフロ点眼液) が開発され、賞用されている。

ニューキノロンには強いメラニン親和性があり、点眼または内服によって眼のメラニン色素が豊富な虹彩毛様体、脈絡膜に大量に捕捉され、長期間にわたって滞留することが知られている。

0.3% オフロキサシン点眼液を、白色家兎と有色家兎眼にそれぞれ 1 日 3 回、2 週間連日点眼したときの虹彩毛様体中濃度を調べると、白色では点眼終了後 1 週間で測定限界値以下であったのに対し、有色では白色より高濃度でかつ 9 週間後も OFLX 濃度が測定された。

すなわち、OFLX は有色家兎の虹彩毛様体のメラニンに強く結合して、高い濃度と長期間滞留することが知られた。

このようにニューキノロンが眼組織に蓄積することは、眼の安全性への影響を考えないわけにはいかない。

日本眼感染症学会では、ニューキノロンのメラニン親和性と眼の安全性について、緊急かつ重要な問題と受けとめ、各メーカーにこの問題の解明にあたるよう要請した。

以下、これまでに得られた成績をもとにニューキノロンの眼に対する安全性を問題点として考えてみたい。

なお、内服でも点眼に類似の傾向がみられるもので、内服の成績も参考として述べる。

1. ロメフロキサシン内服の眼内動態

白色と有色家兎にそれぞれ LFLX 20 mg/kg 経口投与して、角膜と虹彩毛様体への移行濃度を調べた。角膜では白色、有色家兎での LFLX 移行濃度に差は認められなかった。虹彩毛様体では有色の方が白色の数倍高い LFLX 濃度が認められて、24 時間後もほとんど減少することなく高濃度が持続して認められた (福田ら)。

2. ロメフロキサシン硝子体腔内注入

眼の硝子体腔内に LFLX を注入すると、有色家兎眼の虹彩毛様体には 72 時間後で白色のその約 100 倍高い LFLX 濃度が認められた (島崎ら)。

3. 0.3% スパルフロキサシン点眼

0.3% SPFX を 5 分毎 5 回点眼して 1 時間後、有色家兎眼の虹彩毛様体には 15.28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の SPFX 濃度が認められた。これは白色家兎眼のその 4 倍強高い値であった。5 日後も有色家兎眼ではなお 3.75 $\mu\text{g}/$

mlが測定されたが、白色家兎眼では検出不能であった(福田ら)。

4. ニューキノロンの眼組織におよぼす影響

現在検討中であり、また断定的なことは言えないが、一つの実験結果を示す。

*In vitro*の実験で、NFLX 16 $\mu\text{g/ml}$ に家兎眼網膜を15分間接触させて、網膜電図(ERG)のOP波が減弱することが認められた(酒井ら)。この変化は、糖尿病性網膜症のごく初期に起るものである。

上述した0.5% SPFX点眼による有色家兎眼の虹彩毛様体の1時間値の濃度も、ほぼ同じ濃度であることから、眼に対して何らかの障害が惹起されうることが推定される。

また、有色ラットにLVFX 1回5 mg/kg、1日3回2週間経口投与すると、1週間後にはブドウ膜に200 $\mu\text{g/g}$ のLVFX濃度が認められている。サルおよび有色家兎では1回、または2日の投与で、130ないし140 $\mu\text{g/g}$ の蓄積がみられたとの報告もある。

身体でこのような高い濃度の蓄積が起る部位は眼以外にはみあたらない。さきのラットの試験では、1年後もLVFX濃度を認めるという。

以上述べてきた結果を総合して考えると、ニューキノロンは点眼、内服とも薬用量で眼に対して十分安全であるとは言えない。

日本眼感染症学会では、すでに発売されている製品に対して、今後2年間の猶予期間内に有色動物を使って薬剤の眼内動態を再検討し、またサルを使って1年間、特に眼の安全性を確かめる実験を行うよう要請した。

以上、眼科領域よりニューキノロンの眼内動態と眼の安全性の問題について報告した。

追加発言: 局所投与されたフルオロキノ

ロン剤の眼内動態

—メラニンの関与—

福田正道

金沢医科大学眼科

目的: 種々の抗生剤の眼組織内移行動態の検討には従来より、白色動物、特に白色家兎眼が使用されてきたが、著者は、眼組織中のメラニンが薬剤の眼内動態に影響を与えているのではないかという想定のもとで検討を続けている。これまでの結果は有色動物眼と白色動物眼では虹彩・毛様体内での薬剤の取り込み量が明らかに異なり、有色動物眼では投与された薬剤の眼組織内残留が想像以上に長いことを示している。抗菌

剤の臨床使用にあたって、無視することのできない検討事項があらたに問題点として提起されたことになったと考える。本検討ではメラニン親和性薬剤の濃度測定法および、フルオロキノロン剤の有色家兎眼での動態に関する2, 3の検討結果を報告する。

実験材料および方法: 使用動物は日本在来有色家兎、および白色家兎(体重2.0~3.0 kg)である。供試薬剤は0.3% norfloxacin (NFLX) 点眼液、および0.3% sparfloxacin (SPFX) 溶液とした。検討は以下の5群について行った。

検討I: 一有色家兎眼虹彩・毛様体中に含まれるフルオロキノロン剤の定量法—

有色家兎の虹彩・毛様体ホモジネートとNFLXを混合、37°Cで60分間インキュベートした後、遠心分離し、上清と沈渣に分離した。この沈渣の部分からの薬剤の抽出溶媒に強アルカリ(6 N KOH)を使用し薬剤の抽出を行った。その後の処理は従来の方法に従いHPLCで薬剤濃度を測定した。

検討II: 一虹彩色調と薬剤の取り込み量の検討—

虹彩色調が褐色、褐色以外(ブルー含)、および白色を呈する家兎眼のそれぞれに0.3%のSPFX溶液を5分ごと5回(40 $\mu\text{l} \times 5$)点眼し、3時間後の虹彩・毛様体内薬剤濃度を定量した。

検討III: 一有色、および白色家兎眼虹彩・毛様体への移行動態の検討—

有色、および白色家兎眼のそれぞれに0.3% NFLX点眼液を1日2回点眼したものと50 mg/kgを経口投与した際の虹彩・毛様体への薬剤移行濃度を投与後24時間で測定した。

検討IV: 一連続投与時の移行動態の検討—

有色家兎眼に0.3% SPFX溶液を7日間連続投与し、点眼終了後24時間、1, 2, 4週までの虹彩・毛様体内の薬剤濃度を測定した。

検討V: 一有色家兎眼虹彩・毛様体内薬剤移行濃度とその抗菌活性の検討—

有色家兎眼に0.3% SPFX溶液を5分ごと5回点眼、3時間後の虹彩・毛様体内薬剤を抽出し、HPLCで測定した。またその抗菌活性を従来の薄層カップ法(指示菌: *B. subtilis*)で測定した。

結果: 検討I: 有色家兎眼虹彩・毛様体内のNFLXの抽出に際し、PBS (pH 7.0)の処理では薬剤はまったく抽出されなかったが、6 N KOHによる処理では85%以上の回収率を得ることができた。

検討II: 虹彩・毛様体内への薬剤の取り込み量は虹彩色調が白色のものでは1.9 $\mu\text{g/g}$ (n=2)であったのに対して、褐色以外(ブルー含)では8.53 \pm 1.87

$\mu\text{g/g}$ ($n=4$), 褐色では $15.46 \pm 2.07 \mu\text{g/g}$ ($n=5$) の薬剤の取り込みがみられた。

検討III: 点眼 24 時間後では有色家兎眼は $5.04 \pm 2.04 \mu\text{g/g}$ ($n=4$), 白色家兎眼では $0.35 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$ ($n=4$) であった。また経口投与では有色家兎眼では $1.94 \pm 1.02 \mu\text{g/g}$ ($n=6$), 白色家兎眼では $0.24 \pm 0.10 \mu\text{g/g}$ ($n=7$) であり, 点眼, 経口投与群, 共に有色家兎眼は白色家兎眼に比べほぼ 10 倍の高値を示した。

検討IV: 有色家兎眼の虹彩・毛様体より 24 時間時点で $8.73 \pm 2.40 \mu\text{g/g}$, 2 週間後で $1.71 \pm 0.41 \mu\text{g/g}$ の薬剤濃度が検討された。4 週間後には検出限界値 $0.625 \mu\text{g/g}$ 以下を示した。

検討V: 薬剤投与 3 時間後の虹彩・毛様体中の薬剤濃度は $8.24 \pm 0.59 \mu\text{g/g}$ ($n=4$) であったが, その抗菌活性は $2.10 \pm 0.20 \mu\text{g/g}$ ($n=4$) であった。メラニンとの結合により抗菌活性の低下が見られた。

結論: 局所, あるいは全身投与されたフルオロキノロン系抗菌剤の眼内動態は白色, 有色家兎眼では明らかに異なっている。眼科領域において用いられる抗菌剤の眼内移行, 抗菌活性, あるいは安全性に関する検討では検討薬剤が有するメラニン親和性をよく知った上で動物実験が行われるべきと考える。

耳鼻咽喉科より

小林武弘

春日井市民病院耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域において抗菌局所化学療法は日常臨床で広く実施され, その有用性は広く認められている。これは, 全身投与だけでは十分な治療効果の得られない難治性の疾患に対しても, 局所に直接高濃度の薬剤を投与することにより優れた薬剤効果が得られると同時に全身投与に付随する副作用を回避できる利点を有するからである。しかし, 一方では投与方法が簡便であることから漫然と使用されがちであり, 正しい知識をもって適切に実施されなければ有効性を欠くばかりか, かえって副作用などの弊害を招くおそれもある。

今回, 耳鼻咽喉科領域の中で薬剤の耐性化がもっとも問題となる慢性中耳炎に対する点耳・耳浴療法を取り上げて抗菌局所化学療法の問題点について検討を行った。

点耳療法は, 外耳および中耳腔に容易に高濃度の薬剤を投与できるため, 少ない投与量で病巣部位に高い有効濃度を維持できるが, 従来の耳科局所用剤の中には耳毒性を持つ抗生物質を使用したものが多く, クロ

ラムフェニコールやカナマイシンなど不可逆性の難聴や耳鳴をきたした症例の報告もみられる。また, 薬剤の耐性化や菌交代症などが全身投与よりも容易に起こる可能性があり, その点について, 最近, 耳毒性のない点耳液として開発された CMX, FOM, OFLX の 3 薬剤を使用して長期運用による有効性と問題点について検討を加えた。

方法: ① 耳漏を有する慢性中耳炎急性増悪症患者に対し最長 1 か月の運用を限度として 1% CMX, 3% FOM, 0.3% OFLX の点耳薬を使用した。投与方法は 1 日 2 回患側耳に点耳液 5~10 滴を点耳し 10 分間耳浴を行った。毎週, 中耳分泌液より細菌検査を実施し, 細菌の MIC 変化, 菌交代などにつき調査した。

② 0.3% OFLX 点耳液を 10 滴点耳し 10 分間耳浴した後の中耳分泌液中の薬剤濃度を測定した。

結果: ① 投与前の耳漏からの検出菌は, *S. aureus* が 48.9% でもっとも多く, 次いで *P. aeruginosa* が 15.6% の順であった。*S. aureus* の MIC 分布は FOM が $1.56 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$, CMX が $\leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, OFLX が $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ で, *P. aeruginosa* は FOM が $12.5 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$, CMX が $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, OFLX が $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

各点耳薬について菌の消長をみると, CMX 投与例 10 例における検出菌 12 株のうち投与開始後 1 週間で 9 株 (75%) が除菌された。投与開始後 1 週間で不変であったものが 2 株みられ, そのうち *S. aureus* は 2 週間目で除菌され, *P. aeruginosa* は連続投与により MIC は $50 \mu\text{g/ml}$ から $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に上昇し 4 週間後まで残存した。菌交代は 1 株にみられ投与前 *S. aureus* であったものが 1 週間後に CMX 耐性の CNS に菌交代し, さらに 2 週間目には *Candida albicans* に菌交代した。

FOM 投与例 10 例における検出菌 11 株のうち投与開始 1 週間で 6 株 54.5% が除菌された。投与後 1 週間で不変であったものが 4 株みられ, FOM 耐性の CNS が 2 株で, そのうち 1 株は 4 週間後まで持続し, 他の 1 株は 2 週後に *Aspergillus* に交代した。また, *S. aureus* 1 株は 2 週後にグラム陽性桿菌に菌交代しそのまま 4 週間残存した。*P. aeruginosa* の 1 株は 2 週目に MIC が軽度上昇したが, 3 週後に除菌された。投与開始 1 週で MIC が上昇した *S. aureus* は 4 週で *Aspergillus* に菌交代した。

OFLX 投与 20 例における検出菌 22 株のうち 15 株 68.2% が 1 週目に除菌された。内訳は MRSA 1 株を含む *S. aureus* 8 株, *P. aeruginosa* 5 株などであった。不変が 6 株みられ *S. aureus* 2 株, *Pseudomonas* sp.,

Enterococcus faecalis の1株ずつは投与2週目に *Candida albicans* に菌交代した。さらに *Pseudomonas* sp. の1株は投与1週で MIC の軽度上昇を認めしたが、2週目に除菌された。

② OFLX の耳漏中濃度の平均は耳浴終了直後で 2,764 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後で 1,211 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後で 449 $\mu\text{g/ml}$ という結果で起炎菌の MIC をはるかに越える薬剤濃度が得られた。

考察: 点耳液 3 剤の結果をまとめると、使用開始 1 週から 2 週目まででほぼ満足できる除菌効果が得られ、2 週以上の連続投与では菌交代を高率に招き真菌感染率が高くなることから、点耳薬の投与は 2 週間以内とすべきであろうと考えられた。また MIC の変化については 45 株中 4 株が多少なりとも MIC が上昇したが、2 株は連続投与にて除菌され、実際上問題となったのは、*S. aureus* 1 株と *P. aeruginosa* 1 株のみであった。したがって点耳薬の連用による菌の耐性化については点耳療法の特長の一つである高い局所薬剤濃度により耐性菌を増加させる可能性は低いと考えられるが、長期の連用は慎まなければならないといえる。さらに本研究実施中に局所刺激症状、耳鳴、難聴などの内耳障害、全身症状等の副作用をきたした症例は 1 例もなく安全性はきわめて高いことが確認された。

点耳療法は MRSA や *P. aeruginosa* など全身投与ではなかなか除菌できない症例に対しても効果が得られるが、その根拠となるものに高い局所濃度があげられる。しかし内耳へも薬剤が移行する可能性があるため、内耳障害をひき起す薬剤の使用は絶対に避けなければならない。最近開発された CMX、FOM、OFLX はモルモットを使用した点耳実験でまったく耳毒性がないことが証明され、安全に点耳できることが立証されている。

結論として、最近の新しい点耳薬は抗菌力や安全性はきわめて優れているといえるが、長期連用により菌交代症や薬剤の耐性化を招くおそれもあるため局所療法での薬剤の使用は 2 週間までとした方がよく、また過敏反応や内耳障害などの副作用には十分に注意しながら使用しなければならないといえる。

シンポジウム: 3) DDS を利用した癌化学療法

司会のまとめ

高橋俊雄

京都府立医科大学

薬物は有効量が必要な部位に一定時間作用して、初めてその効果を発揮する。DDS は Controlled Release と薬物の Targeting という 2 つの大きな役割を果たすことによって、薬物本来の効果を副作用なく、あますところなく発揮させようとするものである。

さて、癌化学療法の理想は癌細胞だけに傷害作用をおよぼし、正常細胞には傷害をおよぼさない薬剤、すなわち癌細胞に選択毒性のある抗癌剤による薬物療法である。しかし、今日まで膨大な化合物あるいは天然物質のスクリーニングにもかかわらず、このような薬物はいまだ見出されていない。現在用いられている抗癌剤でも殺細胞効果を示すものも少なくないが、同時に正常細胞に対しても傷害作用をおよぼすものが大部分である。このために臨床的に投与が制限されたり、時にはこの副作用のため患者の予後に重大な影響をおよぼすこともある。そこで癌化学療法では既存の抗癌剤を DDS を用いて、癌細胞にできるだけ Targeting する多くの試みがなされている。

本シンポジウムでは、まず薬学製剤学の分野から京都大学薬学部橋田 充教授に、癌治療のための DDS の開発と問題点について、基礎的に論じて頂いた。癌化学療法において DDS を利用するに当たっては、総合的な DDS の設計指針の確立が重要であることを指摘された。また、今後は DDS が抗癌剤を用いた癌化学療法だけでなく、サイトカインなど蛋白質医薬品の投与あるいはアンチセンスヌクレオチドを利用した遺伝子治療等において重要な役割を果たすであろうと述べられた。

秋田大学加藤哲郎先生はマイクロカプセルによる、化学塞栓療法の我が国の先駆者である。1978 年から 1986 年までに 759 例という多数例についての優れた治療成績を報告した。マイクロカプセルなどの DDS は今後癌治療体系の中で活用される機会が益々多くなるものと期待される。

熊本大学今野俊光先生は、リビオドールが悪性固形腫瘍内に、選択的長期滞留することを見出した。本法は今日我が国はもとより海外でも肝癌の診断や治療に広く応用されている。SMANCS/LIPIODOL、MITO-MYCIN/LIPIODOL、ADRIAMYCIN/LIPIODOL

などを肝癌 422 例に応用し、外科手術に勝るとも劣らないほどのきわめて優れた成績を報告した。DDS の優れた効果を示したものと言える。

名古屋市立大学水野 勇先生は、進行消化器癌に対して、Liposome-ADM, Liposome-CBDCA を作製し、基礎的に経門脈投与と胃粘膜下局注投与について詳細に検討を行った。そしてこれを臨床応用を行い、優れた成績を報告した。Liposome という Biodegradable DDS が今後このような形での発展が期待される。

京都府立医科大学萩原明於先生は、活性炭吸着抗癌剤によるリンパ節転移と腹膜播種性転移の化学療法について報告した。胃癌リンパ節転移の外科治療にさいして、郭清の指標として微粒子活性炭が用いられている。今回は粒子の大きな活性炭にマイトマイシンを吸着した MMC-CH を腹膜播種性転移の予防に、手術後に腹腔内に投与し、Randomized Control Study を行い本療法施行群が有意の差で良好であるという報告を行った。

以上今回のシンポジウムでは、癌化学療法において DDS は益々重要な役割を果たしつつあることを印象づけた。

癌治療のための DDS の開発と問題点

橋田 充

京都大学薬学部薬理学教室

薬物の体内挙動を制御し標的作用部位に望ましい濃度一時間パターンのもとに到達させることにより、最適治療効果を得ることを目的とする DDS は、既存薬物療法の限界を克服するアプローチとして臨床各領域において大きな注目を集めている。とりわけ癌化学療法においては、腫瘍細胞が標的として明確に存在するため、抗癌剤を癌病巣に選択的に送達することを目的とするターゲティング技術の開発が基礎、臨床の双方において活発に進められており、我々も高分子化抗癌剤や脂溶性抗癌剤プロドラッグなどの化学的手法を利用した DDS、あるいはマイクロスフェアやリポソームなどの製剤技術を利用したターゲティング型 DDS の開発を行ってきた。

DDS 開発を一般的に考えた場合、それを支える基礎研究としては、薬物体内動態の実態解明と機構解析および動態制御技術の開発が重要である。前者については、抗癌剤のヒトにおける体内動態を動物レベルの情報から予測するファーマコキネティクス理論が構築され、また各種 DDS 製剤の動態特性についても体系

的整理が進んでいる。一方、新しい DDS 技術としては、モノクローナル抗体を利用したミサイル療法に代表される各種高分子化抗癌剤プロドラッグや、熱感受性リポソームなどの機能性微粒子運搬体制剤の開発が進み、また経動脈カテーテル法など医療技術との組み合わせを利用した DDS 技術も確立されつつある。

しかしこれらのアプローチを利用しても、たとえば全身投与で癌病巣に対する十分なターゲティングを達成することは、①ターゲティング型 DDS が癌病巣に到達する以前に肝臓等で捕捉される、②癌病巣における毛細血管内から癌細胞への接近が困難である、③癌細胞表面に対するターゲティング機構の特異性・親和性が十分でない、④細胞内への取り込み効率が悪い、などの理由によりいまだ容易ではなく、こうした問題を克服するための総合的な DDS 設計指針の確立が求められている。

そこで我々は、全身投与で優れた効果を発揮する抗体結合体の合理的設計を最終目的として、①担癌マウス体内分布実験や一般臓器灌流実験、② Walker 256 単離腫瘍標本の灌流実験、③単層培養欠陥内皮細胞層の透過実験、④培養腫瘍細胞を用いた細胞取り込み実験などを行い、得られた結果よりファーマコキネティクス解析の考え方に基いて、高分子化抗癌剤の分子量や電荷等の分子特性と体内動態の関係を整理した。検討の結果、癌病巣への移行率の決定因子として肝臓等への取り込みが重要な役割を果たすこと、また高分子化抗癌剤に負電荷を導入することによってこれら不必要な臓器への移行が抑えられ、結果として、高い癌病巣移行性が得られることが明らかとなり、これら体内動態の各レベルにおける情報を総合して、モノクローナル抗体とマイトマイシン C の結合体を京都府立医大高橋らと共同で開発した。得られた結合体は、腫瘍血管の透過性昇進と腫瘍細胞との特異的相互作用の両現象を反映して高い癌病巣集積率を示し、これは担癌ヌードマウスに対する治療効果からも確かめられた。

以上、体内動態における各過程の支配因子を整理し、与えられた抗体に対してもっとも適した抗癌剤結合体の分子設計を行うための基本的な方法論を確立したわけであるが、しかし、これらの問題とは別に、モノクローナル抗体を利用するアプローチにおいては、抗原の特異性、安定性、あるいは抗原の血中漏出現象、などに関して本質的な問題のあることが指摘されている。そこで我々は、抗原抗体間の相互作用に代わる新しい誘導装置の検索を行い、現在、細胞の精鎖認識機構を利用した抗癌剤ターゲティングの可能性について、合成から体内動態までの検討を行っている。

今後このような DDS 技術は、抗癌剤を用いた癌化学療法だけでなく、サイトカインなどのタンパク質医薬品の投与あるいはアンチセンスヌクレオチドを利用した遺伝子治療などにおいても重要な役割を果たすものと思われる。

化学塞栓療法: その基礎と臨床

加藤哲郎

秋田大学泌尿器科

1. はじめに

DDS は薬物の作用部位と作用時間を調節する技術を総称するものであるが、治療係数の低い抗癌剤の DDS にあっては作用部位の選択すなわち targeting がもっとも重要な意味をもつ。しかし一口に targeting と称しても、それを現実のものとして臨床に適用できるような方策はなかなか見つけにくい。ここに紹介する化学塞栓療法は、塞栓という器械的手段によって抗癌剤を腫瘍血管床に集積させて、targeting を達成する DDS の一形態である。

2. 化学塞栓療法における薬物担体

本療法は原則として X 線透視下の経皮的血管カテーテル法を利用して、腫瘍栄養動脈に選択的に抗癌剤を注入する。この際、標的血管の部位(大きさ)を選択し、さらに抗癌剤の作用時間を調節するにはある種の薬物担体が必要となる。担体には (1)マイクロカプセルやマイクロスフェアといった固形物体と (2)油性造影剤のような液性物体とが利用できるが、いずれの場合も担体は腫瘍血管床に停滞して、内部の抗癌剤を徐々に放出する。

3. 薬物動態

著者らは 1978 年に化学塞栓療法という治療概念を提唱して以来マイクロカプセルを担体として研究してきた。それによると動物実験と臨床例のいずれにおいても、化学塞栓は従来の動注療法に比較して明らかに標的組織内抗癌剤濃度が高く、それに反して末梢循環血中抗癌剤濃度が低く抑えられ、標的部位における抗癌剤利用率の増強が示された。

4. 抗腫瘍効果

薬物動態から推測される通り、本療法の抗腫瘍効果は従来の動注療法に比べて著しく増強されることが腎癌と肝癌において認められた。さらに効果の持続性も観察された。

効果は (1)標的腫瘍の大きさ、血管構築、腫瘍母地組織の酵素活性、(2)治療回数と投与量、(3)カテーテルの選択性、によって影響される。ちなみに平均治療回

数 1.5 回における腎癌と肝癌の奏効率は約 20% であるのに対して、膀胱癌と前立腺癌では約 55% であった。

一方カプセル内の抗癌剤別の奏効率は MMC の 65% に対して PEP と DDP では 34~37% であり、化学塞栓には MMC や ADM のごとく低酸素状態で活性が低下しない薬剤が好適ことが示された。

5. 適応と効果

本療法は原理的には、選択的動脈カテーテル法が可能な種々の病巣を治療対象とすることができる。実際 1978 年から 86 年に集計した 759 症例の治療対象部位をみると、肝と腎が過半数を占めたが、膀胱、前立腺などの骨盤内臓器、肺、骨などが含まれている。これら症例の分析から、本療法の適応と効果は以下のよう整理される。

1) 手術補助効果: 本療法は手術不能と思われる高度浸潤性大型腫瘍を縮小させて、根治的手術を可能にする効用をもつ。さらに腎癌と膀胱癌では本療法の併用が術後生存率を向上させることが認められ、neoadjuvant chemotherapy として有用なことが強く示唆されている。

2) 鎮痛ならびに止血効果: 尿路性器出血に対する止血効果は 74%、有病性病巣の鎮痛効果は 75% であり、対症療法として有用性が認められている。とりわけ骨病巣に対する鎮痛効果は顕著であり、積極的な適用が望まれる。

3) 保存療法効果: 手術不能肝癌において本療法は従来の動注療法に比して延命効果があることが示され、また CR 症例では予後が極めて良好なことが観察されている。

6. 副作用

本療法に特有のものとして軽度ないし中等度の疼痛、発熱、消化器症状が約半数にみられるが、一過性である。肝、腎と対象とした治療では当該臓器機能の障害が種々の程度に発生するが、通常の化学療法に耐えられる予備能があれば可逆性の変化である。

7. まとめ

化学塞栓療法はきわめて簡単な原理に基づく targeting 癌化学療法であるが、それだけ実用性が高く、効果と安全性の面で確実性に富む方法である。今後、癌治療体系のなかで活用される機会がますます多くなる治療法であると期待される。

参考文献

1. Kato T, Nemoto R: Proc. Jpn. Acad., 54 (B): 413, 1978
2. Kato T, et. al.: Cancer 46: 15, 1980

3. Kato T, et. al.: JAMA 245:1123, 1981
4. Kato T: Encapsulated drugs in targeted cancer therapy. In: Controlled Drug Delivery (Bruck S D, ed.), CRC Press, Boca Raton, 1983
5. Kato T, et. al.: Asian Med. J. 33:543, 1990

進行消化器癌における liposome を carrier とした癌化学療法

水野 勇¹⁾・市野達夫¹⁾・赤毛義実¹⁾
山本哲也¹⁾・安井 保¹⁾・由良二郎¹⁾
四ツ柳智久²⁾

1) 名古屋市立大学医学部第一外科

2) 名古屋市立大学薬学部製剤学教室

はじめに: 進行消化器癌では, 進行度が高くなるに伴い術後, 肝転移, リンパ節再発, 腹膜再発等をきたしやすく, これら症例の治療成績向上のためには, 肝転移, リンパ節再発, 腹膜再発等の防止と治療が重要となる。

これらの治療成績向上を目標として, 従来より治療効果の向上と副作用の軽減が期待できる DDS の臨床応用に着目し, 臨床応用が可能な Liposome-Adriamycin, (Lipo-ADM), Liposome-Carboplatin (Lipo-CBDCA) を製作, 調製した。経門脈的投与, 胃粘膜下局注投与, 腹腔内投与についての安全性と有効性が基礎的に確認でき, 1988年3月より経門脈的投与, 続いて胃粘膜下局注投与の臨床応用を試みてきた。

対象・方法: 経門脈的投与を目的とした liposome は egg lecithin: cholesterol のモル比は 2:1 のものを使用している。1パイアルごとに egg lecithin 75 mg と ADM 10 mg を含むものを凍結乾燥法にて製作し, 蒸留水 5 ml で溶解し超音波法にて再生し 0.45 μm の milliporefilter を通し使用した。この Lipo-ADM について家兎を用い経門脈的投与の基礎的検討を行い, 安全性と有効性が確認でき, 1988年3月より経門脈的投与の臨床応用を試みている。胃粘膜下局注投与に使用している Lipo-ADM の粒度分布の平均は 3.85 μm であり, ADM 量で 1 mg/ml に再生し使用した。また腹腔内投与では egg lecithin 150 mg と CBDCA 30 mg を含む Lipo-CBDCA を同様に製作, 調製し, ラット腹水肝癌 AH 130 の癌性腹膜炎モデルを用い, 腹腔内投与による治療効果を検討した。

結果: Lipo-ADM の経門脈的投与の基礎的検討では安全性が確認でき, VX 2 腫瘍の転移性肝癌モデルを

用いた検討でも, ADM の体内動態から本投与は free-ADM に比べ, より多くの ADM が肝臓に targeting され, 心臓, 肺では ADM の濃度は反対に低値となり, 肝転移巣の抗腫瘍効果増強と心毒性の軽減が示唆された。さらに free-ADM に比べ, 徐放効果, 肝転移の抑制効果および治療効果が確認でき, 肝臓に対する targeting chemotherapy として臨床的にも検討した。臨床的に Lipo-ADM の経門脈的投与を施行した切除不能転移性肝癌は 10 例である。一方 1988年3月までに主に free-ADM などを用いて経門脈的投与を施行した切除不能転移性肝癌は 9 例である。これら症例に門脈チュービングを施行し皮下リザーバーを介し, 20~30 mg の Lipo-ADM, free-ADM を 2 週間に 1 回の間隔で投与を繰り返した。その結果, Lipo-ADM は 120 mg から最高 1,450 mg に達し, 術後生存期間は 136 日から 1,509 日であり, その平均は 475 日である。最長生存例は子宮癌腹膜再発に伴う上行, 横行, 下行結腸壁浸潤, 狭窄と肝転移を認め, 結腸部分切除, 門脈チュービングを施行し, Lipo-ADM の投与を繰り返した結果, CEA 値は正常化し, CT 上, 肝右葉の転移巣も石灰化, 縮小し, 術後 1509 日現在, 元気に勤務している。これら症例の血中 ADM 濃度では free-ADM 投与に比べ, Lipo-ADM 投与において, 高値を持続し徐放効果も認められ, また投与 1 時間後の肝組織内の ADM 濃度も free-ADM 投与に比べ, Lipo-ADM 投与に高値であった。一方 free-ADM 等を用いた 9 例では, 術後生存期間の最長は 253 日であり, 平均生存期間も 141 日であった。これら free-ADM の経門脈的投与の 9 例と Lipo-ADM の 10 例について, Kaplan-Meier 法により生存率を比較すると, Lipo-ADM 投与群に有意に生存期間の延長が認められた。

Lipo-ADM の胃粘膜下局注投与は内視鏡下に癌病巣周囲の粘膜下に Lipo-ADM を局注し, 胃の所属リンパ節への ADM の集積と組織学的効果を期待して, 基礎的に家兎を用い Lipo-ADM を胃粘膜下に局注し検討した。free-ADM の静注群に比べ, Lipo-ADM の局注群では胃周囲リンパ節への ADM の良好な集積が認められ, 副作用も認められず, 臨床応用を 1989年8月より切除可能な胃癌症例 34 例に対して, 臨床応用を試みてきた。その結果, 一次ドレナージリンパ節に ADM が高濃度に集積し, 特に転移し易いリンパ節群に ADM が集積し易い傾向があった。胃癌取り扱い規約の組織学的効果判定基準ではリンパ節の 57.9% に組織学的に抗腫瘍効果を認め, リンパ節再発の予防, 治療に効果がある考え, 術後経過観察して

いる。

AH 130 ラット癌性腹膜炎モデルを用いた Lipo-CBDCA の腹腔内投与の基礎検討では、free-CBDCA に比べ Lipo-CBDCA に有意に生存期間の延長が認められ、副作用もなく今後の臨床応用が期待される。

考察: 今後、進行消化器癌における liposome の臨床応用を一般化させるには、より簡便な方法で安全に剤型化する方法を確立すると共に、治療成績の向上のためには薬剤の包含率、網内系臓器への取り込みの対策のほか、投与薬剤、投与方法等の検討も必要と考える。

DDS を利用した癌のターゲッティング 療法の実際

萩原明於・高橋俊雄・山口俊晴
京都府立医科大学第一外科

1. 活性炭吸着抗癌剤

従来の徐放性抗癌剤は薬剤成分の放出速度の制御に主眼が置かれ、薬剤濃度は調節ができなかった。しかし多くの抗癌剤では濃度の調節が効果発現の上で非常に大切な要因である。活性炭吸着抗癌剤では多量の抗癌剤が活性炭粒子に吸着されており、その一部が活性炭粒子の周囲で遊離状態で存在しているが、抗癌剤として癌細胞に作用するのは、この遊離状態の抗癌剤である。この遊離抗癌剤濃度は活性炭に吸着されている抗癌剤と動的平衡にあるので、活性炭粒子の周囲でこの遊離抗癌剤濃度が低下すると、ただちにこの減少分を補う量の抗癌剤が活性炭粒子から放出されて、その結果、遊離抗癌剤濃度は一定に保たれるわけである。このようにして、活性炭粒子の存在する部位では、常に一定の濃度の抗癌剤が周囲組織に作用しつつ、抗癌剤は徐々に放出される。

比較的粒子径の大きな活性炭を用いた活性炭吸着抗癌剤は癌性腹膜炎に対して用いられて、効果を挙げている。多くの抗癌剤水溶液は、腹腔内に投与されると速やかに毛細血管から循環血液中に吸収されてしまい、腹腔内や隣接した組織で局所に滞留することはない。一方、活性炭の様な微粒子は毛細血管壁を透過せず、長く体腔内に留りつつ、徐々にリンパ系から吸収される。ラットの癌性腹膜炎モデルにおける、活性炭吸着マイトマイシン C (MMC-CH) 腹腔内投与時のマイトマイシン C 濃度分布を調べたところ、MMC-CH では腹腔内臓器や癌性腹水中のマイトマイシン C 濃度は長時間に渡り高濃度を保つ一方、全身へのマイトマイシン C の分布は極めて低い、MMC-CH がマ

イトマイシン C 水溶液に比べて優れた局所滞留性を示すことがわかった。ラットにおける MMC-CH の LD₅₀ 値はマイトマイシン C 水溶液の 5.1 倍で、MMC-CH の毒性はマイトマイシン C 水溶液に比較して著しく低い。また、癌性腹膜炎に対する局所的効果につき、ラットの実験的癌性腹膜炎を用いて検討したところ、MMC-CH の治療係数はマイトマイシン C 水溶液の約 3 倍に向上していた。

臨床応用として、胃癌の腹膜転移による再発の防止を目的に、胃癌切除例の内て明らかな漿膜浸潤があり、かつ腹膜転移や肝転移などの非治癒切除因子のない症例を選んで MMC-CH の腹腔内投与を行ったところ、MMC-CH 投与群では 1.5 年から最終追跡期日の 3 年までのすべての期間で、非投与群に比較して有意に高い生存率を示した。

2. モノクローナル抗体結合抗癌剤

我々の教室で作製したモノクローナル抗体 A 7 はヒト大腸癌に対するマウス抗体である。この A 7 はやく 70% の大腸癌や膀胱癌と反応するが、胃癌や正常消化管粘膜とはほとんど反応しないことが知られている。この A 7 にネオカルチノスタチン、マイトマイシン C やアドリアマイシンなどの抗癌剤を化学的に結合させ、モノクローナル抗体結合抗癌剤を作製した。このうち、ネオカルチノスタチン結合モノクローナル抗体 A 7 (NCS-A 7) について紹介する。ヒト大腸癌やヒト膀胱癌の細胞を用いて A 7-NCS の選択的結合を competitive binding assay で調べたところ、これらの細胞に対して著しい選択的結合性を示した。

A 7-NCS の臨床応用は大腸癌 72 例と膀胱癌 1 例の 73 例に対して行った。原発巣に対しては支配動脈内に、術前または術中に投与し、その後病巣を切除した。肝転移巣には肝動脈内に、肺転移巣には静脈内に、腹膜転移巣には腹腔内に投与した。総投与量は NCS として 4,000 単位以上が 41 例、4,000~2,000 単位が 32 例であった。

肝転移再発の 15 例に関し、臨床的效果を検討した結果、4 例に腫瘍の縮小、2 例に自覚症状の改善を認めた、生存率では A 7-NCS 投与群では非投与群に比較して生存率の向上が認められ、投与後 10 か月目には両者間に有意差を認めた。A 7-NCS 非投与群では他の抗癌剤の動注や動脈塞栓療法が行われており、両群の比較から見れば、A 7-NCS 投与は他の抗癌剤の動注や塞栓療法よりも有効な治療法のように考えられる。また大腸癌原発巣に対する効果を Stage IV の症例で検討すると、症例が少ないので有意差はないものの A 7-NCS 投与群の方がやや良好であり、今後の検

討に期待が持てよう。

副作用の面では、マウスの抗体であるA7に対するナンフィラキシー反応や血清病の可能性があるが、皮疹と軽度の血圧低下が認められたのみであった。他の副作用は約半数に熱発を、また40%に白血球増多を認めたが、手術操作の影響を考慮すると、この剤型の副作用とは断定できなかった。

モノクローナル抗体の改良として、現在ヒトとのキメラ型抗体の作製などを行いつつある。

Lipiodol を carrier とする癌化学療法

今野俊光・山下亮一
海 洋祐・織田 勉
熊本大学医学部第1外科

癌化学療法における制癌剤の腫瘍選択毒性の低値を補い、抗腫瘍効果の増強と副作用の軽減を図るためには、制癌剤を腫瘍局所へ血中濃度の数十倍、数百倍と集めることが必要である。このためには Drug Delivery System (DDS) が必要となるが、我々は油性造影剤(油であり、造影能を有する)、Lipiodol ultrafluid (Lipiodol) は動注すると種々の悪性固型腫瘍内に選択的に長く停滞することを見出し、このLipiodolをDDSのcarrierとして用いたtargeted cancer chemotherapyの開発を1981年以来行ってきた。Lipiodolで制癌剤を腫瘍局所へtargetingするためには、制癌剤がLipiodol中に溶けており、Lipiodol中で安定で、徐々に長期にわたってLipiodol中から周囲へ制癌剤が溶出しなければならないことが判明した。これらの条件を満たし、targeted Cancer Chemotherapyを成立させ得る剤型を“油性制癌剤”と呼んでいるが、これらの中から家兎V X₂癌モデルにて良好な成績が得られたSMANCS/Lipiodol, mitomycin C/Lipiodol aclarasinomycin/Lipiodol adriamycin/Lipiodol等を臨床的に用いているが、この油性制癌剤動注療法の肝細胞癌、転移性肝癌例に対する有用性について検討したので報告する。

対象と方法: (対象患者) 切除不能肝細胞癌300例と切除不能転移性肝癌122例の計422例を対象とした。肝細胞癌300例の癌の拡がりによる分類では1区域以内44例(Child A; 18例, Child B; 17例, Child C; 9例), 2区域内99例(Child A; 43例, Child B; 37例, Child C; 19例), 3区域内64例(Child A; 23例, Child B; 32例, Child C; 9例), 4全区域または肝外転移を有する例93例(Child A; 27例, Child B; 45例, Child C; 21例)であった。転移性肝癌122例の

内訳はH 1; 18例, H 2; 44例, H 3; 60例で、その原発巣は結腸・直腸がもっとも多く次いで、胃、膵、胆管、胆嚢、その他の順であった。

(薬剤) SMANCS/LipiodolをFirst choiceとして用い、本剤によっても腫瘍縮小が著明でなかった肝細胞癌例と転移性肝癌例に対しては上記油性制癌剤のmixtureをも用いた。

(投与方法) 油性制癌剤の動注を422例に対して、1,632回行ったが、その投与動脈の内訳は腹腔動脈250回、総肝動脈422回、固有肝動脈689回、左右肝動脈またはその末梢271回であった。1回投与量の平均は3.7 ml, 平均投与回数は肝細胞癌例で3.6回、転移性肝癌例では4.5回であった。

結果: (抗腫瘍効果) 肝細胞癌例で α -fetoprotein (AFP) 値の動注前後での変化をAFP陽性例182例(陰性113例, 不明5例)でみると、低下したものの162例(95%)であった。腫瘍の大きさの推移は評価可能であった242例中、腫瘍縮小したものの230例(95%), 不変6例(2%), 増大(6例(2%))で、大部分の症例で腫瘍縮小が認められた。腫瘍縮小は数cm以下の小さい腫瘍ほど、早い傾向があり、全体としては縦×横の面積比でみて、50%以下になるのには数か月を要した。顕性黄疸と治療によっても反応しない高度腹水を有するChild C症例では、腫瘍縮小にもかかわらず、肝不全死が多く、本療法のもっとも良い適応と考えられるChild A, Bで癌占拠が3区域以内の170症例での油性制癌剤動注後の生存期間は1年生存率85%, 2生率48%, 5生率34%であった。全症例300例では1年生存率70%, 2生率32%, 5生率20%であった。

転移性肝癌例ではCEA陽性例95例中評価可能例は92例で、このうちCEA値が低下したものの75例(79%), 不変3例, 上昇14例(15%)であった。腫瘍の大きさの変化は評価可能例99例中、縮小したものの60例(61%), 不変14例, 増大したものの25例(25%)であった。転移性肝癌122例全体でも初回動注後の生存期間は1年生存率72%, 2生率38%, 5生率22%で従来の動注療法に比、有意に良好な成績であった。

(副作用) 主な副作用は動注当日にみられた発熱で、約50%の症例で認められた。動注直後の疼痛は肝細胞癌例で10%, 転移性例で17%の症例で認められたが、軽度一過性のもので、通常15分以内には軽快、消失した。肝機能検査上も少数例で一過性、軽度の変化がみられたものの、ほとんど影響はなかった。また、制癌剤による骨髄抑制は認められなかった。

結論: Lipiodol を制癌剤の carrier として用いた, targeted cancer chemotherapy である油性制癌剤注射療法は, 臨床例における肝細胞癌, 転移制肝癌例に対して, 確実なる抗腫瘍効果と制癌剤による副作用の軽減とを同時に達成し, 癌化学療法における DDS の重要性を実証した。

シンポジウム: 4) 癌化学療法と G-CSF

司会のことば

涌井 昭

佐々木研究所附属香豊堂平塚病院

癌化学療法(化療)の進歩にはめざましいものがあり, 一部の癌では進行した状態でもこれのみで治癒が期待でき, また, 他の療法との併用により延命に寄与しうようになった。しかし, 一般には効果が不十分であることが多いのが現状であり, それが我が国における癌死の年次的増加の一因ともなっている。癌化療効果を阻む要因には種々あるが, 副作用, 特に骨髄障害およびそれに伴う感染症発生などのため, 十分量の抗癌剤投与が不可能であったりあるいは化療の継続ができなかったりすることも大きな要因である。したがって, これの克服が可能となれば癌化療の成績は一層向上し, より多くの癌で延命が期待できるものと考えられる。これまでも, 骨髄障害対策は種々工夫されてきたがいずれも不十分であり, さらに, 最近では骨髄移植が行われるようになり成果をあげつつあるが, これにも好中球などが末梢血中に遊出してくる間に発生する感染症などの問題がある。

このような状況下において, 遺伝子工学の進歩により骨髄中の好中球幹細胞の分化, 増殖に関与する G-CSF がクローニングされて大量生産が可能となり, 臨床応用ができるようになった。これにより癌化療および骨髄移植時の好中球減少の回復が促進され, 感染の予防, 抗癌剤の大量投与が可能となり, 抗癌剤効果の向上に資する可能性があり, 癌化療に新局面を開くことが期待される。

本シンポジウムにおいては, これまでもっとも検討が進んでいる骨髄移植および悪性リンパ腫, 肺癌, 泌尿器科癌, 婦人科癌化学療法に併用したさいの G-CSF の臨床的意義を dose intensity, 奏効率, 感染の防止および生存などの面から検討し, 将来の展望について論じていただくことにした。

骨髄移植における遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子の応用

浅野茂隆・岡本真一郎

東京大学医科学研究所・病態薬理学研究部・内科

遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (rhG-CSF) は好中球産生促進, 成熟好中球機能亢進, および造血幹細胞/前駆細胞の骨髄/末梢血プール増幅作用を有する。また, 薬理学的用量を用いても副作用をほとんどもたすことがないことも知られている。それゆえ, rhG-CSF は特に骨髄移植 (BMT) の様々な面で高い有用性がある。たとえば, 患者の多くは様々な理由で移植前にしばしば好中球減少による感染症を併発して適切な時期に移植を行えなくなってしまうことがあるが, rhG-CSF を移植前から用いることでそれをある程度は回避することができる。また, 移植後に rhG-CSF を投与すれば, 他の血球系の回復を遅延させることなく好中球減少期間を短縮し移植後の細菌/真菌感染症の頻度を低下させ無菌室療法期間を短縮することができる。さらに, 骨髄採取を安全かつ効率よく行うために利用することもできる。症例によっては骨髄の代わりに末梢血を用いることがよいこともあり, 麻酔という骨髄提供者にかかる負担をなくすことにもなる。しかし, 骨髄性白血病では白血細胞増殖が rhG-CSF によって刺激されることがわかっているため, 上述のような rhG-CSF の使用は慎重でなくてはならない。この場合には, むしろ前処置に rhG-CSF を併用すると移植後の再発率を下げる効果があることを我々は経験してきた。それぞれの rhG-CSF の応用について検討すべき課題はまだ 2~3 残されているものの, rhG-CSF により BMT の成績は一段と向上し, その適応もこれまで以上に拡大していくのは確かであろう。

悪性リンパ腫と G-CSF

尾山 淳^{1,2)}・鈴木久三²⁾・有吉 寛²⁾

1) 県立愛知病院内科

2) 愛知県がんセンター, 血液化学療法部

CHOP¹⁾ より始まった非ホジキンリンパ腫の化学療法は, 種々の工夫・改良により dose intensity (DI) は確実に高められ, それと共に治療成績も向上してきたが, 好中球減少を主とした副作用により DI をこれ以上高めることは困難な状況にある。rhG-CSF の登場はこのような行き詰まりの状態に新しい局面を開く

表 1 biweekly m. CHOP-G のコース別薬剤投与量と RDI (CHOP を基準)

		(mean+SE)			
		第1,2コース (n=9)	第3コース (n=9)	第4コース (n=7)	第5コース (n=6)
ADM	mg/body	56.7+5.0	72.8+9.7	82.9+7.6	90.0+8.2
	mg/m ²	35.1+2.0	44.8+5.8	52.0+5.1	57.7+3.5
CPM	mg/body	700+71	856+53	943+54	1,075+95
	mg/m ²	432+38	529+44	593+55	685+47
RDI		0.96	1.20	1.37	1.56

ADM; adriamycin, CPM; cyclophosphamide.

RDI; relative dose intensity, CHOP (ADM+CPM) の dose intensity を1.0 として算出

表 2 biweekly m. CHOP-G における好中球数の推移 ($\times 10^3/\mu$)

		(mean+SE)					
コース数	day 1	day 4	day 5	day 8	day 11 & 12	day 15	
1	2.3+1.8 n=9	3.7+1.6 n=6	2.6+ 1.0 n=4	2.5+1.9 n=9	1.0+0.7 n=9	0.9+0.6 n=9	
2	1.0+0.5 n=8	2.0+1.2 n=6	14.3+ 9.7 n=2	7.5+6.5 n=9	6.4+5.2 n=7	4.5+2.1 n=7	
3	4.2+2.2 n=9	4.0+2.1 n=6	23.1+12.6 n=3	7.8+4.7 n=7	5.3+5.0 n=8	5.7+3.1 n=8	
4	5.0+1.5 n=7	(4.0) n=1	32.0= 4.6 n=5	8.1+4.0 n=6	5.0+3.8 n=5	5.6+1.3 n=7	
5	5.4+1.3 n=4	4.2+0.8 n=2	32.1+ 8.5 n=3	4.5+5.2 n=4	4.9+3.5 n=4	7.0+3.8 n=4	

ものとして、大変期待されている。

二重盲検交叉比較試験にて、rhG-CSF の好中球数最低値の底上げ、好中球数減少期間の短縮、好中球数減少状態からの回復促進果が確認され、感染症の発症低減も認められた²⁾。

我々は CHOP¹⁾ の投与量を減量し 2 週間隔で投与する化学療法 (biweekly m. CHOP²⁾) を行ってきた。この経験を基にして、これとほぼ同量から開始し、rhG-CSF を加えることにより、投与量をどこまで増やせるかを検討した (biweekly modified-CHOP-G)。

第 1 コースは adriamycin (ADM) 30~40 mg/m², cyclophosphamide (CPM) 400~500 mg/m², vin-cristine (VCR) 2 mg/body が 1 日目に静脈内投与、prednisolone は 60 mg/body が 1 日目より 3 日

間経口投与された。第 2 コースは第 1 コースと同量を投与。第 2 コース以降は rhG-CSF 2 μ g/kg/day (最大 125 μ g/body) (中外製薬) が 4 日目より 13 日目まで 10 日間皮下投与された。第 3 コース以後はコース毎に ADM, CPM の投与量を 10~20% ずつ、ADM は 10 mg 単位で、CPM は 100 mg 単位で増量した。治療は 2 週間隔で 3 から 5 コースが投与された。

対象となったのは非ホジキンリンパ腫 9 症例で、年齢は 15 歳から 86 歳、平均 57.3 歳。組織型は、非ホジキンリンパ腫中等度悪性群 5 例、高度悪性群 4 例。9 例中 4 例に前治療があった。投与コース数は、平均 4.2 回であった。

CHOP¹⁾ の ADM, CPM の 2 剤を基準とした RDI は第 1, 2 コースは 0.96 と CHOP¹⁾ の投与計画量とほぼ同等であった (表 1)。第 3 コースは 1.20, 第 4

コースは1.37で、第5コースは1.56とCHOP¹⁾の1.5倍強であった。

第1コース15日目の好中球は1,000/ μ lを割っていた。rhG-CSFが投与されている第2コースでは5日目(rhG-CSF投与24時間後)の好中球数は14,300/ μ lへと急増した(表2)。第3コースはさらに増加していた。第4コース、第5コースも好中球の減少はみられなかった。また、全コースにおいて15日の好中球数は5,000/ μ lを超えており、ADM、CPMの投与量増加の影響はみられなかった。

高齢者でもrhG-CSFに対する反応は良好であったが、血色素、血小板数の低下は強く現れた。しかし、非高齢者では血色素、血小板の低下は軽微であった。

骨髓有核細胞数は、第2コース後は24.2万と第1コース後のおよそ2倍に、第3、第4コース後も 400×10^3 / μ lと、第1コース後の4倍弱へと増加がみられ、懸念された化学療法を繰り返すことによる骨髓の疲弊現象は観察されなかった。

通常使用量のrhG-CSF(100 μ g/body, 皮下投与)により、非ホジキンリンパ腫の標準的治療であるCHOP¹⁾の2週間隔投与が可能であり、悪性リンパ腫の化学療法のDIを1.5倍以上に高めることを可能にすると推測された。

rhG-CSFが化学療法にまったく新しい局面を展開させることは確実である。

文 献

- 1) Mckelver E M, Gottlieb J A, Wilson H E, et. al.: Hydroxyl - daunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38: 1484~1493, 1976
- 2) 尾山 淳, 太田和雄, 浅野茂隆, 他: 非ホジキンリンパ腫に対する recombinant human G-CSF (rG-CSF注) の二重盲検交叉比較試験。 *癌治療学会誌* 25: 2533~2548, 1990
- 3) Atsushi Oyama et. al.: *Cancer Chemotherapy. Challenges for the future*, Vol.3. 208~216, *Excerpta Medica*, Tokyo, 1988

肺癌化学療法と G-CSF

古瀬清行

国立療養所近畿中央病院内科

我々は、大阪府立羽曳野病院第二内科と共同して行ったG-CSFを用いた2つのstudyについて報告した。

I. 癌化学療法によって neutropenia を生じた患者の感染予防に対する G-CSF の予防効果の評価—無

作為比較試験による—

症例適格性: 1. 組織学的あるいは細胞診で確診された原発性あるいは転移性肺癌と確診された neutropenia を持つ患者。2. CDDP あるいは adriamycin を含む化学療法で治療されている入院中の患者。3. neutropenia は、白血球数1,000/ μ l以下とし、38.0°C以上の発熱がないこと。

治療法: G-CSF 群では、G-CSF 70 μ g/body/day を皮下に投与、白血球数4,000/ μ l以上、または第7日まで投与することとした。38.0°C以上に発熱した場合には、血液、痰、尿、糞便、咽頭分泌液などの細菌培養を含む感染に対する諸検査を行い、empiric antibiotic program によって抗生剤を投与した。control 群でも、38.0°C以上の発熱が出現した場合は、同様に行った。

背景因子: 両群に各々78例が登録された。評価可能症例は、control 群71例、G-CSF 群で76例であった。

成績: 1) leukopenic fever G-CSF 群の leukopenic fever (26.3%) は、control 群のそれに (38.0%) 比べ低い傾向であったが、推計学的に有意差はなかった。両群の cumulative incidence of fever with leukopenia は、推計学的に有意差は見られない。G-CSF 群の第1日目の leukopenic fever の episode の頻度が多かった。第1日目を除くと G-CSF 群が、有意に発熱の頻度が低い傾向があった。このことは、G-CSF が、すでに感染潜伏期にある患者を rescue できないことを示す事実と示唆する。2) 感染に対する背景因子の解析 背景因子の中で登録時の年齢、登録時の体温、治療回数が感染と推計学的に有意な関係が見られた。多変量解析では、登録時の体温、年齢、治療回数、G-CSF が、leukopenic fever に対する独立した因子であった。

結論: G-CSF の有効性は、推計学的に傾向は見られたが、有意差を見るには至らなかった。G-CSF の prophylactic な投与は、cost benefit の問題、奏効率と生存の寄与のないことから議論がありさらに検討を必要とする問題である。

II. 進展型肺小細胞癌における G-CSF の有無による dose intensive weekly chemotherapy の評価

目的: NIC Canada で開発された CODE regimen について奏効率、生存、毒性について検討した。また、G-CSFC 併用による CODE regimen の dose intensity の増加、感染予防についても検討する。

症例適格性: 肺小細胞癌で、ED 症例、PS 0~2、未治療例、75歳以下。

治療法: CODE regimen, 小細胞癌に有効な薬剤 4 つ (cisplatin, etoposide, adriamycin, vincristine) を選択し, 奇数週に 3~4 剤を, 偶数週には 4 剤のうち骨髄抑制の弱い 2 剤を投与する方法である。治療は, 9 週間を目標とした。G-CSF の投与は, 無作為に割り付けした。G-CSF は, $50 \mu\text{l}/\text{m}^2$ を抗がん剤を投与する以外の日に投与した。

成績:

1) 奏効率

G-CSF 群の CR rate, response rate は, control 群のそれに比べ良好であった。G-CSF 群の response duration は, control 群のそれに比べ推計学的に有意に良好であった。

2) neutropenic fever の頻度

G-CSF 群が, control 群に比べ推計学的に有意に良好であった。

3) actual dose intensity

vincristine 以外の薬剤は, G-CSF 群で有意に dose intensity が上昇していた。

4) 生存

G-CSF 群の MST は 38 週, control 群のそれは 22 週で推計学的に有意に良好であった。

結論: 進展型肺小細胞癌に対する dose intensive weekly CODE chemotherapy に G-CSF の併用は, 化学療法によって生ずる neutropenic fever の頻度, neutropenia の程度, 期間を減少させる。また, 治療期間の短縮, 薬剤の dose intensity を増加させる。奏効期間と生存期間の延長が得られた。さらに, この効果を確認するために standard regimen との比較試験が必要である。

泌尿器科癌化学療法と G-CSF

古武敏彦・三木恒治

大阪府立成人病センター泌尿器科

近年, 泌尿器科癌の治療における化学療法の治療成績は, シスプラチン (CDDP) などの優れた抗癌剤の導入によりめざましい進歩をとげてきた。特に, 精巣 (睾丸) 腫瘍や尿路上皮癌では高い有効率が得られる療法が開発され, いまや泌尿器科領域においても進行癌の治療は, 化学療法抜きに考えることはできない。一方, これらの協力が化学療法には様々な副作用を伴うが, 特に好中球減少症はもっとも重要な投与量制因子である。最近, この好中球減少症に対しヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の有効性が示され, 泌尿器科領域でも 1989 年より尿路上皮癌, 精巣腫瘍を

中心に化学療法時の好中球減少症に対する G-CSF の有用性が多施設による臨床試験で検討されてきた。ここではその概略を報告した。

1. 尿路上皮癌に対する化学療法

進行性尿路癌の予後は不良で, 化学療法の役割は増大しつつある。現段階での尿路上皮癌に対するもっとも有効な薬剤は CDDP と methotrexate (MTX) であり, 次いで adriamycin (ADM) vinblastine (VBL), cyclophosphamide (CPM), 5-Fu などとも有用である。単剤療法の効果は不十分であり, 多剤併用療法が中心となり, 特に CDDP, MTX, ADM, VBL の 4 剤併用のいわゆる M-VAC 療法が 40~70% の奏効率を示しもっとも有力で広く用いられている。本療法も奏効期間および生存期間の延長という点でなお不十分であり, 同時に副作用, 特に好中球減少症の防止が重要な課題である。

2. 精巣腫瘍に対する化学療法

精巣腫瘍は転移傾向が強く, その予後はきわめて不良であったが, CDDP を用いた多剤併用化学療法の導入により治療成績は飛躍的に向上し, さらに集学的治療により完全治癒を望みうる悪性腫瘍の一つになりつつある。治療方針は, 原発巣摘除後にすべての転移症例にまず初期化学療法を行い, 不完全奏効例に対し, 二次化学療法, 外科療法, 放射線療法を組み合わせた強力な集学的治療を行うものである。化学療法としては, CDDP, VBL, bleomycin (BLM) の PVB 療法とこの 3 剤に CPM と actinomycin-D (ACD) を加えた VAB-6 療法が代表的で, 90% 以上の奏効率と 50~70% の CR 率を示している。しかし, 副作用も強く, 特に好中球減少症の防止が重要な課題となる。

3. 化学療法による好中球減少症に対する G-CSF 投与の検討

泌尿器科領域においては 1989 年より, 尿路上皮癌と精巣腫瘍に対する化学療法時の好中球減少症に対する G-CSF の有用性が, レノグラスチムとフィルグラスチムの 2 種類の G-CSF について多施設による臨床試験で検討された。以下, レノグラスチムの無作為対照試験の結果を中心に報告した。

試験方法は, 尿路性器患者で化学療法 1 コース目 (観察期) に, 好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ (白血球数 $2,000/\text{mm}^3$) 以下となった症例 (尿路上皮癌 35 例, 精巣腫瘍 25 例, その他 10 例) について, 化学療法の種類別に層別無作為割付を行い, A 群 (32 例) は化学療法+G-CSF, B 群 (38 例) は化学療法のみとして, 2 群間の比較を行った。使用した化学療法レジメ

ンは、M-VAC療法は、30 mg/m² MTXと3 mg/m² VBLを1, 15, 22日目、30 mg/m² ADMと70 mg/m² CDDPを2日目に静注、PVB療法は20 mg/m² CDDPを1~5日、0.3 mg/kg VBLを1日目、30 mg/body BLMを1, 8, 15日目に投与、VAB-6療法は4 mg/m² VBL, 600 mg/m² CPM, 1 mg/m² ACDを1日目、30 mg/body BLMを1, 2, 3日目、120 mg/m² CDDPを4日目に投与するものである。G-CSFは、M-VAC療法では2コース目投与終了72時間後より、その他の化学療法では投与終了翌日より、2 µg/kgを14日間連日皮下投与した。なお、好中球数に関してはA群30例、B群35例について解析された。

好中球数1,000/mm³未満に低下しなかった症例数で、A群は30例中16例とB群の35例中3例に比し多し。1,000/mm³未満の日数もA群では1日とB群の6.7日に比し短い。好中球数のnadirとその期間についてもA群、B群でそれぞれ2,034/mm³ (11.6日目)、401/mm³ (16.1日目)と有意の差を示した。好中球数が1,500/mm³以上に回復するまでの期間に関しても、A群が13.9日目とB群の23.5日目と早く、化学療法の実施にとって重要な15日目の好中球数の比較でも、A群が12.674/mm³に対しB群は768/mm³と著しい差を示した。以上G-CSFの投与により好中球数の最低値の有意な上昇、好中球減少期間の短縮、化学療法後の好中球数の正常値までの迅速な回復が認められた。

化学療法、特にM-VAC療法の完全施行率はG-CSF投与群で非投与群に比し、きわめて高かった。

副作用は13.9%の症例に見られたが特に重篤なものではなかった。

以上の臨床試験の結果より、化学療法時の好中球減少症に関しては、有用性および安全性の面からG-CSFの有効性は明かであり、血小板減少症という難問があるとはいえ骨髄障害という副作用の解決に一歩近づいたといえよう。

なお、化学療法の今後の課題についても言及した。

婦人科癌化学療法におけるG-CSFの役割

落合和徳・寺島芳輝

東京慈恵会医科大学産婦人科

産婦人科悪性腫瘍の訂正死亡率の変化をみると、この40年間で子宮癌(主に子宮頸癌)は婦人人口10万対19.6から3.5に著しい減少を示す一方、卵巣癌は

0.8から2.7へと3.5倍の増加を示した。また卵巣癌治療においては、化学療法が手術療法とならんで基本的な治療であることから、ここでは卵巣癌に焦点を絞って婦人科領域における癌化学療法におけるG-CSFの役割について述べる。

1. 卵巣癌の予後と予後改善の試み

卵巣癌は発見時すでに進行癌、すなわちIII期、IV期症例であることが多く、これが卵巣癌全体の予後を不良にしている。世界産婦人科連合(FIGO)の集計によれば、I期の5年生存率は70%、II期は45%、III期は17%、IV期は5%であり、これはこの10年間わずかに改善の傾向は認めてはいるものの、目立った変化は示していない。ということは癌の早期発見と、進行癌対策が予後改善の上できわめて重要であることを示している。進行癌の対策としては、(1)手術によるredilityの向上、(2)抗癌化学療法(以下化療と略)のdose intensification、(3)再発癌に対するsalvageなどがあげられ教室でもこれらに対し積極的に取り組んできた。

2. 教室におけるMaximal cytoreductive surgery (MCS)とHigh dose CAP療法の成績

我々は卵巣癌手術の根治性を向上させるために従来から施行されてきた両側付属器切除術、子宮全摘術、大網切除術に加え、傍大動脈および骨盤リンパ節郭清、腫瘍組織の可及的切除術(必要があれば腸切も行う)を新しい基本術式maximal cytoreductive surgery (MCS)とした。また化療においても従来からのCAP療法(cyclophosphamide 200 mg/m² adriamycin 20 mg/m², cisplatin 35 mg/m² low dose CAP)においてcisplatinを70 mg/m²に倍増(high dose CAP)した。これらの組み合わせにより、Old-op+Low dose CAPの5年生存率15.6%をMCS+high dose CAPにより38.1%へと有意に向上させた。一方これらの治療、特に化療の副作用をみるとhigh dose CAP群の白血球減少が特に4週毎に化療を施行している期間にみられWHO toxicity scaleでGrade 3以上(白血球数2,000以下)を示すものが約15%であった。これらはG-CSFの使用対象であり、それにより遅滞なく予定化療が行えると考えられる。

3. 婦人科領域におけるrG-CSFの臨床研究

化療を2コース以上行う婦人科悪性腫瘍患者で第1コース(観察期)に好中球数が1,000/mm³以下に下降した症例58名を対象に第2コースを投与期として、第2コース化療翌日より14日間rG-CSF 2 µg/kg/day皮下注を行い、白血球数、特に好中球数の変動について観察した。投与期と観察期の好中球数について

a) 最低値, b) 化学療法開始から1,500/mm³以上に回復するまでの期間, c) 変動グラフ上での1,000/mm³以下の面積などを比較したところ90.4%の有効率を得た。副作用として発熱および食欲不振を1例ずつ認めたと、いずれも軽度であり、rG-CSFは婦人科癌治療による好中球減少に対してきわめて有用であることが判明した。

4. 再発卵巣癌に対する化療とG-CSF

教室で行っているHigh dose CAP療法は、10コースで終了としている。MCS+high dose CAPを施行した47例のうち治療中、または治療後に再発したものは16例(34%)であった。これらに対しては、second line chemotherapyとしてcisplatin+VP-16, carboplatin+VP-16, carboplatin+CTXなどが行われているが、すでに骨髄抑制の強い例もあり、G-CSFの投与により化療の遂行が可能となる症例も少なくない。

5. Neoadjuvant chemotherapyとG-CSF

進行卵巣癌症例の中には、初回手術時に腫瘍の全摘が困難な症例もあり、その際には初回手術時には腫瘍組織の生検と、腫瘍の広がりを確認するのみにとどめて閉腹する。そしてその後の化療(Neoadjuvant chemotherapy)に期待するわけであるが、当然残存腫瘍量も多く、高単位の化療により短期間に治療し腫瘍量の縮小をはかり、根治術施行にもっていくのが理想である。したがってG-CSFの併用は必須であり、我々もcarboplatin 600 mg/m²+CTX 600 mg/m²の化療にG-CSFを併用し、無事2コースを終了、腫瘍の縮小をみ、根治手術をなし得た症例を経験した。本症例は初回試験開腹術後19か月を経過したが腫瘍の再発もなく健在である。

以上婦人科癌治療におけるG-CSFの役割を考えると、1) G-CSF投与によりスケジュール通りの化療を行いうる、2) 化療の投与量増加、あるいは投与期間の短縮によりdose intensityを増加させることができ、より高い抗腫瘍効果が期待しうる、などがあげられる。

しかしG-CSFの投与量、投与期間、投与方法など、今後より詳細に検討されなければならない点も多く、さらにはG-CSF併用により、どれだけ予後が改善されるかなど長期的なfollow upと検討が必要である。

新薬シンポジウム: S-1108

はじめに

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

S-1108は、塩野義製薬株式会社研究所で創製された新しいエステル型経口セフェム剤で、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を有するS-1006に加水分解されるプロドラックである。

活性本体であるS-1006は、好気性または嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し、その作用は殺菌的である。特に黄色ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌に対して強い抗菌力を有する点が特徴とされている。ただし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、腸球菌および緑膿菌に対しては、抗菌活性を有しない。

また、各種病原菌による実験的感染治療実験においても優れた治療効果があることが認められている。

本剤は、一般毒性試験、一般薬理試験、生殖・発生毒性試験、変異原性試験、抗原性試験等の前臨床試験および臨床第一相試験の成績から、ヒトでの安全性が確認された。

抗菌特性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、1989年7月から研究会を組織し、現在まで各科領域において基礎的・臨床的検討が続けられてきた。

開発経緯

成定昌幸

塩野義製薬研究所

S-1108は広域スペクトラムのエステル型経口セフェム剤で、ceftibuten (CETB)の3および7位側鎖の化学修飾により広域スペクトラムに改善し、さらに経口吸収性を高めるためピパロイルオキシメチルエステルとしたものである。

S-1108は腸管壁エステラーゼで代謝され、活性体S-1006、ピパリン酸、ホルムアルデヒドが生成する。イヌ3か月反復投与試験でS-1108 400 mg/kg/日経口投与により骨格筋変性がみられた。この原因を探究するため3種の代謝物をイヌに静注したところ、ピパリン酸のみに同質同等の障害がみられ、原因物質を特