

## 第 39 回日本化学療法学会東日本支部総会

会期: 平成 4 年 11 月 27, 28 日

会場: 日本都市センター, 全共連ビル

会長: 齋藤 篤 (東京慈恵会医科大学柏病院総合内科)

## シンポジウム 2: 高齢者感染症の問題点とその対応

## 司会のことば

山口恵三

東邦大学医学部微生物

稲松孝思

都老人医療センター感染症科

65 歳以上の高齢者が日本の総人口の 13% を占める時代となり、医療面でも様々な問題が生じている。死因として循環器疾患、悪性腫瘍が重きをなす時代とはいえ、高齢者はその経過中に様々な感染症を併発しており、対策上いくつかの問題がある。本シンポジウムでは高齢者感染症対策の問題点と対応について 7 人の演者により論じていただいた。

基礎の立場からは動物実験系で加齢にともなう免疫能の低下が胸腺の支配を受けていること、ストレスによる免疫応答におよぼす影響などが述べられた。呼吸器感染症の立場からは、嚥下性肺炎、特に silent aspiration の意義が強調された。また、従来から高齢者肺炎で呼吸器症状の明らかでないことが強調されてきているが、詳細を見ると無熱例は入院前の体温が測定されていないなど、まったく感染症状の無い例はまれであることが指摘された。誤嚥を繰り返す例で喉頭摘出の有用な例のあることが指摘されたが、その適応には患者の全体像、QOL (quality of life) を配慮すべきであることが述べられた。尿路感染では、原因菌、治療成績などに年齢による差は見られず、尿流障害などの基礎疾患の有無に支配されていることが指摘された。また、術後感染についても高齢者特有の問題について論じられた。また、MRSA 院内感染対策における高齢者の特徴と特別養護老人ホームにおける対応について明確な方針が示された。抗菌薬の体内動態の膨大な検討成績からは、腎機能を配慮した用量設定の必要性が論じられた。また、BRM (biological response modifier) の感染症治療に関する動物実験成績、G-CSF の臨床応用成績などが報告された。

全体討論の場では、高齢者感染症起炎菌の特徴、臨床徴候の特徴が総括された。また、誤嚥対策、院内感染対策等において、高齢者の QOL (quality of life) についても十分な配慮が必要なが強調された。

## 1) 加齢と免疫

倉島知恵理・宇津山正典

笠井道之・広川勝昱

東京都老人総合研究所・免疫病理部門

## 1) 免疫系に見られる加齢変化とは

加齢に伴い免疫機能が低下することはヒトの場合に限らず、実験動物特に嚙歯類についてすでに多くの報告がなされている。しかし、それがいつ始まるのか、どの程度か、どのくらいの進行速度かは、動物の種類、系統、および担当する免疫機能の種類により様々である。また、免疫機能と言っても実際には機能的に異なった様々な細胞群による反応の交錯から成るため、加齢に伴う変化も複雑である。顆粒白血球やマクロファージが主役となる自然免疫系は病原菌等の種類に関わらず広く作用するのが特徴であるが、それは個体の誕生と共に生後早くから機能し、加齢に伴う変化も少ない。それに対して、リンパ球が主役となる獲得免疫系は、病原菌等の種類に対応するクローンが存在し、それぞれが抗原特異的に反応する。それは誕生時には十分に機能しないが、成長と共に急激に発達し、自然免疫機能より強力なものとなる。しかし、この獲得免疫系の機能は思春期にピークに達すると、その後徐々に加齢と共に低下する。このメカニズムの解析は、主としてマウスを使った実験で多数行われている。その結果、(a) 機能の低下は主として T 細胞依存の免疫系に起こる。(b) これらの変化すべてにききだつて胸腺の退縮が起こる。(c) 一方、B 細胞の機能は大きな変化を示さない。T 細胞が胸腺で分化することを考えると、胸腺の退縮が先行し、ついで T 細胞依存性の免疫機能が次々に低下するという事実は、両者がききわめて強い因果関係にあることを示唆している。T 細胞が老化の影響を受けやすい主な理由は、胸腺から末梢への T 細胞の補充がほとんど新生仔期に限られ

その後十分にされないことにある。これは、B細胞やマクロファージが生涯にわたって骨髄から補充されるのとは対照的である。すなわち、T細胞には加齢に伴い次のような変化が起こる。a) T細胞の数の変化、b) T細胞の質の変化、c) T細胞サブセットの比率の変化である。

2) 末梢に供給されるT細胞のサブセットに見られる加齢変化

C57BL/6マウスを例に、脾臓におけるT細胞のパーセンテージを24か月齢まで追跡した結果、T細胞(Thy-1陽性細胞)の占める割合は生後徐々に増加し、3か月齢で最高となり、12か月齢まではほぼ一定に保たれるが、その後しだいに減少していた。そのT細胞サブセットをみると、3か月齢でピークに達した後もCD4<sup>+</sup>T細胞(ヘルパー・インデューサー)は比較的安定しているが、CD8<sup>+</sup>T細胞(キラー・サブレッサー)は減少傾向を示した。そして、近年注目されているのがCD4<sup>+</sup>T細胞のサブセットのTh1とTh2である。Th1は主として遅延型皮膚反応を担当し、一方Th2は抗体産生のヘルパー機能を担当する。産生するインターロイキンをもみても、Th1はIL2を作るがTh2はIL4、IL5、IL6などを作る。IL2は主としてT細胞の増殖、IL4、IL5、IL6は主としてB細胞の増殖に働く。フローサイトメトリーではCD44<sup>low</sup>CD45RB<sup>high</sup>(ナイーブT細胞)をTh1タイプ、CD44<sup>high</sup>CD45RB<sup>low</sup>(メモリーT細胞)をTh2タイプとして両サブセットをほぼ把握することができる。若齢マウスでは主としてTh1タイプT細胞が見られるが、加齢に伴ってTh1タイプT細胞は減少し、一方Th2タイプT細胞は増加し、老齢マウスではTh2タイプT細胞がメインの集団を形成している。老化個体における免疫機能の低下は、IL2産生能の低下によるT細胞増殖能力の衰退を反映しているであろう。このような傾向はヒトの末梢血中のT細胞にも見られ免疫系全体の構成に大きく影響していることは間違いないと思われる。

3) 加齢に伴って増加する自己免疫現象

加齢に伴って免疫機能が低下すると感染症にかかりやすくなると共に自己免疫現象の発生率が高くなる。高齢者においては臨床的に表面に出ない程度の自己免疫現象が広く起こっている。この高齢者の自己免疫現象には自己抗体の出現と、自己反応性T細胞の臓器浸潤の2種がある。実際に、高齢者の血清中には様々な自己抗体が見つかる。一方自己反応性T細胞が高齢者の肝臓、顎下腺、腎臓、副腎、甲状腺などにおいて限局性T細胞浸潤巣として存在することが明らかになっ

ている。

4) ストレスによるT細胞サブセットの変化

様々なストレスにより副腎皮質ホルモンが分泌され、それがリンパ球に抑制的に作用し、免疫機能の低下が起こると考えられている。マウスをモデルとして拘束ストレスを与えると、その脾臓のリンパ球は減少する。ストレスに対する感受性はサブセットにより異なり、Th1タイプの方がTh2タイプよりも大幅に減少する。注目すべき点は、その回復過程が年齢によりまったく異なることである。すなわち、若齢マウスでは速やかに回復するのに対して、老齢マウスでは明らかに回復力が低下している。

2) 呼吸器感染症の難治化要因とその対応

中田 紘一郎

虎の門病院呼吸器科

高齢者の肺炎では、口腔内分泌物、胃内容の気道内吸引が原因となる誤嚥性肺炎の頻度が高く、誤嚥は高齢者の呼吸器感染症の難治化の要因のなかでもっとも重要な位置を占める。本シンポジウムでは誤嚥性肺炎に焦点をあて、その病態と対策について報告した。

対象は1987年から1992年の6年間に当科に入院した肺炎409例486エピソードの中から70歳以上の肺炎137例198エピソードを選び対象とした。男性105例、女性32例である。肺癌に合併する肺炎は今回の検討からは除外した。

合併症および基礎疾患としては糖尿病18例、中枢神経障害32例、呼吸器疾患39例、食道胃疾患の手術の既往を持つもの54例である。

高齢者の嚥下性肺炎は、嘔吐に引き続き生じる肺炎はむしろ少数であり、ごくわずかな口腔内分泌物が気道内に吸引されたり、胃内容の少量の逆流によって生じるsilent aspirationが臨床的には特に重要である。

そこでsilent aspirationに注目して食事摂取の際のむせの有無、中枢神経系の合併症の有無、上部消化管手術の既往などを調査し、silent aspirationの可能性のあるものを選び出すと198エピソード中62%の高率を占めていた。その内訳は胃食道手術の既往が44%、むせが34%、その他嘔吐、挿管、経鼻胃管、飲酒、食道胃内視鏡術などである。

入院時の検査成績では、入院時体温は、入院時に解熱している症例については経過中の最高体温をとると平均38.1°Cであり、37°C以下の症例は198例中15例に過ぎず、これらの症例はいずれも入院前に体温が測定されていなかった。炎症反応は、白血球数平均

11,400, CRP 平均 15 mg/dl, 血沈 1 時間値 69 mm といずれも強く反応していた。生化学検査ではクレアチニン 1.1 mg/dl, Urea N 22 mg/dl, TP 6.7 g/dl, アルブミン 2.9 g/dl で低アルブミン血症が目立った。大気吸入下での血液ガスは PaO<sub>2</sub> 63 Torr, PaCO<sub>2</sub> 38 Torr であった。

その他、誤嚥性肺炎のリスクが特に高い胃食道手術の既往を持つ肺炎および人工呼吸管理中に生じる肺炎について、その実態と対策について述べた。

#### まとめ

1. 高齢者肺炎 198 例中 122 例 (62%) に誤嚥の関与が考えられた。
2. 基礎疾患として中枢神経障害, 上部消化管手術の既往など誤嚥をきたしやすい疾患が多くを占めた。
3. 症状としては, 高齢者でも高熱, CRP 陽性, 白血球増多が目立ち, 従来言われているような肺炎特有の症状を欠くものはまれである。
4. 起炎菌は誤嚥性肺炎では嫌気性菌, グラム陰性桿菌が多く, しかも複数菌感染の頻度が高く, 誤嚥の関与しない肺炎では肺炎球菌, インフルエンザ菌が多かった。
5. 肺気腫症, 陳旧性肺結核などの呼吸器疾患合併例では呼吸不全に陥るものが多く, 予後が悪い。
6. 気管チューブのカフは上気道の細菌の混入を防止できないので口腔内の清浄化が重要である。
7. H<sub>2</sub> ブロッカーは胃液に colonization するグラム陰性桿菌の増殖を助長するので予防投与は避けるべきである。
8. 上部消化管手術の既往をもち誤嚥性肺炎を繰返す症例の中には気管離断術の適応となる症例がある。

### 3) 尿路感染症の難治化要因とその対応

清田 浩

東京慈恵会医科大学泌尿器科

高齢者では, 前立腺肥大症, 神経因性膀胱, あるいは尿路悪性腫瘍などの尿路の基礎疾患の罹患率が増え, これら基礎疾患に対してカテーテル留置あるいは抗癌化学療法といった医原性要因が加わることにより, 尿路の易感染性と成立すると従来より考えられてきた。このような事実を踏まえ, 今回はまず, これら高齢者の易感染性因子が難治性因子となるか否かの臨床的解析を行った。

最近 6 年間に当科において抗菌剤 15 剤の phase 2 study を行った 170 例を 65 歳未満の青壮年群と 65 歳以上の高齢者群に分け, この 2 群における抗菌剤の有

効率を使用抗菌剤に対する起炎菌の感受性別に比較した。使用抗菌剤の起炎菌に対する MIC が 0.78 ug/ml 以下のものを高度感受性群, 1.56~6.25 ug/ml のものを中等度感受性群, 12.5 ug/ml 以上のものを耐性群とした。その結果, 青壮年群, 高齢者群共に起炎菌の使用薬剤の感受性が低くなるほど有効率は当然低くなったが, 起炎菌の感受性別に青壮年群と高齢者群の間には差がなく, 高齢者であるから即難治性であるとは言えなかった。つまり, 高齢者であっても, 起炎菌に対する抗菌力が優れた薬剤を投与すれば容易に治癒に至ると考えられた。そこで, 従来より高齢者の尿路感染症の易感染性因子といわれている留置カテーテル, 尿路の閉塞, そして, 基礎疾患の良性・悪性別について尿路感染症に対する化学療法の有効率を検討すると, 高齢者の尿路感染症を難治性へと導く要因としては, 局所的にはカテーテルの留置, 全身的には担癌状態とそれに対する抗癌化学療法が挙げられた。

一方, 高齢者の尿路感染症の難治化を予測するための全身的なパラメーターとして, 白血球数とその分画, 血清補体価, リンパ球サブセット, 免疫グロブリン分画については尿路感染症の難治化との関連性を検討したが, 特定の傾向を認めなかった。しかし, 白血球殺菌能は, 健康人に比べ, 癌患者では低下傾向を認め, 特に, 尿路感染症の既往のある癌患者では有意に低値を示したことから, 白血球殺菌能が高齢者の尿路感染症の難治化を予測する有効なパラメーターであると考えられた。さらに, 各種生菌刺激による白血球殺菌能を検討すると, 高齢者の白血球は青壮年の好中球に比べ, 大腸菌とカンジダに対し低下傾向を認め, 高齢者では特定の菌種に抵抗力が低下している可能性が示唆された。また, 泌尿器科領域の代表的な手術である経尿道的手術直後に白血球殺菌能の一時的な低下傾向があり, このような手術の影響も抗菌剤の有効率を左右する可能性が考えられた。

以上の結果より, 高齢者の尿路感染症難治化予防対策としては, まず当然のことではあるが, 尿路の閉塞, 留置カテーテルの除去, そして基礎疾患の除去といった易感染性要因を排除し, 尿路感染症を起こさないよう努力し, 尿路感染症が成立したときには, 起炎菌に対し優れた抗菌力のある薬剤を選択することが挙げられた。これらの対策に加え, 今回検討した難治化要因の排除が重要であると考えられた。すなわち, 局所的には, 留置カテーテルの排除と基礎疾患の治療を行い, 全身的には白血球機能を賦活するような薬剤を投与する必要性が示唆された。白血球機能を賦活するものとしては, 近年すでに臨床応用された G-CSF,

あるいは生体内効果の優れた抗菌剤、すなわち、ニューキノロン剤もしくはペネム剤の投与が高齢者の尿路感染症の難治化を予防できる可能性があることが示唆された。

#### 4) 外科領域感染症の問題とその対応

篠沢洋太郎・相川直樹・安藤暢敏\*  
小澤辻治\*・石引久弥\*・北島政樹\*  
慶應義塾大学救急部，外科\*

優れた化学療法剤が多種開発されている今日でも、術後感染症は依然として手術成績を左右する主要因子である。特に高齢者では加齢に伴う主要臓器機能予備力の減弱とともに術後感染症発生率が高く予後の悪い点、臨床問題となっている。今回、消化器外科術後における高齢者の術後感染症につき検討するとともに、術後生体防御反応の加齢による変化を検討した。

対象と方法: 1) 一般・消化器外科手術例 703 例を対象とし、a) 49 歳以下 220 名、b) 50~69 歳 361 名、c) 70 歳以上 122 名の年齢層に分け、術後細菌感染症の発生状況、起炎菌を検討した。2) 食道癌手術患者 176 名を対象とし、術後感染症としてもっとも発症頻度の高い呼吸器感染症/肺合併症の発症頻度を、a) 17 名、b) 126 名、c) 33 名の年齢別に検討した。また PHA、NK 活性、顆粒球活性酸素産生能、IL-6、CRP などの術前、術後生体防御能の加齢による変化を観察した。

結果: 1) 一般・消化器外科術後感染症は、a) 17 例 (8%)、b) 52 例 (14%)、c) 30 例 (25%) と高齢者で多く発症した。内訳では腹腔内、呼吸器、尿路感染症、敗血症が多く、感染症重複率も、a) 1.0、b) 1.4 であったのに対し c) では 1.7 と高かった。また起炎菌では高齢者でグラム陽性菌では *E. faecalis*、陰性菌ではブドウ糖非発酵菌などの弱毒菌が多数を占めた。2) 食道癌術後肺合併症発生頻度は、a) 1 例 (6%)、b) 25 例 (20%)、c) 12 例 (36%) と高齢者で高率であった。食道癌患者での術前生体防御能の年齢による相違は明らかではなかったが、術後 IL-6 刺激に対する肝での CPR 産生は 70 歳以上では低下する傾向がみられた。

結語: 高齢者術後では弱毒菌による感染症発症頻度は高く、術後生体反応の低下も一因であり、術後管理ではその対応も肝要と考えられた。

#### 5) 体内動態からみた抗菌薬の用量設定

青木信樹  
信楽園病院内科

加齢による各種臓器機能の低下に伴い、高齢者においては、薬物は特有の体内動態をとることが予想される。抗菌薬の排泄経路としては、腎、胆道を含む消化管、気道、皮膚などがあるが、腎と胆道が主なものと考えられる。

我々は年齢別に meropenem, S 1108, temafloxacin などの胆汁中移行の検討を行ったが、いずれの薬剤においても、胆汁中移行については加齢による有意の差がみられなかった。このことは、高齢者における体内動態にもっとも影響するのは、潜在的に低下していると思われる腎機能であることを示唆している。

テトラサイクリン剤、マクロライド剤を除くとほとんどの抗菌薬の主たる排泄経路は腎であり、血中濃度半減期は、75 歳前後の高齢者においては、腎排泄型の薬剤であれば、健康成人のおよそ 2 倍に延長するとされており、体内での蓄積防止のために投与量、投与間隔に留意が必要となる。特にアミノ配糖体においては嚴重な使用量の調整を要し、血中濃度のモニタリングを行うことが望まれる。

我々は各種抗菌剤の高齢者における血中濃度、尿中回収率を腎機能障害別に測定し、薬動学的にパラメーターを算出、一部の薬剤においてはその蓄積性についても検索し、それをもとに健康成人に比して、用量用法設定においてどの程度の配慮を必要とするのか検討したので報告した。

#### 6) BRM の臨床への応用

草野展周  
琉球大学第一内科

高齢者においては加齢に伴って排尿や咳嗽反射などの物理化学的防御機構の低下や局所の器質の変化などの局所的要因によって易感染状態になっている。また、全身的な免疫力も非特異的因子や免疫グロブリンなどは一見、正常であるが、抗原特異的な抗体の産生や細胞性免疫、インターロイキン産生性などは低下の傾向にある。一方、低蛋白血症、糖尿病、悪性腫瘍などの基礎疾患の存在のために免疫力が低下しやすく、これらのために、通常の抗菌薬療法では無効のことがある。また、基礎疾患のない症例であっても感染後に栄養状態の悪化がみられ、感染が重症化および遷延化

しやすい傾向にあり、弱毒菌による感染も起こりやすい。そのほか、薬剤に対する副作用が起きやすいなどの問題点がある。このようなことから、免疫調整および増強としてのBRM (Biological response modifier) 療法が高齢者における感染症の補助的治療や重症化または難治化対策においてその臨床応用の可能性が考えられる。そこで、BRMの中でもG-CSFなどのサイトカインを中心として基礎的および臨床的検討を行った。

高齢者および宿主防御機構低下時にみられる代表的な病原微生物としてはウイルスではヘルペスウイルスやサイトメガロウイルス、細菌では菌交代症として重要な緑膿菌やMRSAが特に問題になっており、さらにレジオネラや結核、非定型抗酸菌などがある。真菌ではカンジダやアスペルギルス、特殊なものとしては成人T細胞性白血病時のカリニなどがある。これらのうちMRSA、レジオネラ、カンジダ、カリニについてBRMの効果および抗菌薬などとの併用効果の基礎的検討を行った。

基礎的検討において、サイクロフォスファミド処理マウスを使ったMRSA肺炎モデルにおけるG-CSFによる治療実験では、抗菌薬との優れた併用効果が認められた。また、細胞内増殖菌であるレジオネラを用いたモルモット肺炎モデルにおいてもM-CSF、G-CSFおよびIL-2において治療効果および抗菌薬との併用効果を認めた。マウスのカンジダ肺炎モデルにおけるG-CSFによる治療実験では抗真菌薬および $\gamma$ -グロブリン製剤とのそれぞれにおいて併用効果が認められた。しかし、IL-2では効果を認めなかった。一方、ラットのカリニ肺炎モデルではINF- $\gamma$ の抗カリニ作用およびST合剤との併用効果を認めた。

臨床応用は、臨床的に利用可能なG-CSFについて行ったが、高齢者における好中球減少時の肺炎や敗血症例においてG-CSFと抗菌薬との併用効果が認められた。また、好中球数が正常以上であってもG-CSFと抗菌薬との併用によって効果が認められた。真菌血症の症例においてはG-CSFと抗真菌薬との併用効果がみられ、抗真菌薬の減量も可能であった。

以上より高齢者感染症におけるBRMの応用としては補助的な使い方が中心になるが、免疫力が低下しているときの予防的な使用、抗菌薬だけでは十分な効果が得られないときの補助療法、感染の重症化や遷延化の防止、BRMを併用することによって抗菌薬を減量し、副作用の出現を抑えることなどが考えられた。しかし、その使用にあたっては高齢者医療におけるコス

ト的な面なども考慮する必要がある。

## 7) 高齢者における院内感染対策の問題点

深山牧子

東京都老人医療センター感染症科

高齢者を対象とした施設での院内感染対策を実施する上で問題点を、MRSA感染を例にとり、病院と特別養護老人ホーム(特養)にわけてとりあげ、それぞれの場での対応を検討した。

当院では1986年以来、MRSAに対する感染防止対策を作製、実施してきたが、その効果は十分とはいえず入院症例の約15%からMRSAは分離されるに至っている。このような現状の中で、当初院内感染対策上、必要とされていた感染者の「隔離」は不可能となった。また、感染者への接触ごとの手洗いの徹底も、ADLの低下した高齢者を対象とした病院では、事実上困難と言わざるを得ない。そこでMRSA感染による実害の大きいハイリスク群を明らかにし、重点的に対策をたてていくために、当院内科病棟においてMRSA感染例を対象に、MRSAの病態に与える意義について検討した。まず、褥瘡からは高頻度(55.3%)にMRSAを分離するが、30例の褥瘡症例からの分離菌の推移では急性期には大腸菌、嫌気性菌の分離頻度が高く、MRSAは慢性期に優位に分離された。さらにこの時期には、発熱、白血球数増多、CRP高値などの感染徴候は軽微であり、多くのMRSAは褥瘡のコロナイザーと判断された。また、MRSA感染症死亡例46例(男性29例、女性17例、平均年齢81歳)の検討では、45例は神経疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、悪性腫瘍などを基礎疾患に有し、全例ほぼ寝たきりで、嚥下性肺炎、尿路感染症などを繰り返しており、MRSAの菌交代症を生じていた。これらの症例での反復する抗菌剤投与はやむを得ず、MRSA感染をおこさなくとも、他の弱毒耐性菌により、同様の経過をとったであろうことが予測された。46例中1例は、急性心筋梗塞例で、血行動態モニターなどのための中心静脈内留置カテーテル由来のMRSA敗血症から心膜炎を併発し死亡したが、カテーテル感染に対する適切な処置が施されていず、MRSAの病原性は評価できなかった。以上のように、少なくとも老人病院内科病棟では、MRSAによる実害の大きい群を明らかにすることができず、今後外科系など他の分野での検討が必要と思われた。

一方、利用者の6割以上が、いわゆる寝たきりで占

められる当院併設の特養でMRSA感染の現況を調査したところ、利用者の7.0%からMRSAを検出したが、全例感染徴候は伴っていなかった。また、検出例の居室も、検出株の薬剤感受性パターンも異っており、交叉感染の証拠は得られなかった。これは、特養利用者のADLは低いものの病態は安定しているためであり、ADLが低いだけではMRSA感染のリスクファクターとはならず、発症には、宿主の重篤な病態に加え、濃厚な医療行為が関与しているものと理解された。したがって、現在特養などの老人施設で、MRSA検出例の入所や、保菌者の対応を巡り混乱を生じているが、このような施設でのMRSA保菌者の個室隔離は労多くして、功少なく、手洗いの励行などの通常の清潔動作で十分対応できるものと考えられる。また、このような施設でのMRSAを巡る混乱の一因に、職員の知識の不足が指摘できるため、職員を対象とした啓蒙活動は、院内感染防止対策を実施する上で必要不可欠である。

## ミニシンポジウム2: CDDPを含めた癌化学療法 の現状と将来

### 司会者のまとめ

栗原 稔

昭和大学附属豊洲病院消化器科

癌化学療法にCDDPの登場は、各種の癌種で従来にない奏効率の向上をもたらした。当初、卵巣癌、睾丸腫瘍など性器癌における好成績が目され、嘔吐、腎障害などその強い副作用にもかかわらず、臨床の場で使用されてきた。それと同時に、他臓器癌にも応用の範囲が広がり、肺癌に対してもCDDPとVDSの使用が有力な治療法となり、頭頸部癌に対する5-FUの著明な併用効果は、同じ扁平上皮癌である食道癌にも確認された。そして近年は、胃癌に対してもPreusserらによるEtoposide, Adriamycin, CDDPの併用によるEAP療法の60%を超える奏効率Wolleyら, Moertelらの5-FU, Adriamycin, CDDPの三者併用によるEAP療法が、50%の奏効率を得て、Key drugであるとの認識が得られるようになった。小泉は、CDDPと5'-DFURの併用により、奏効率40%前後、50%生存期間9か月と、従来の弗化ピリミジンとMMC、弗化ピリミジンとACNU（さらにMMCと併用）などの奏効率25%前後、50%生存期間6か月前後と上昇することを報告した。しかし、さらにMMCを加えた3剤の併用療法は、CDDPの投

与量や弗化ピリミジンとの併用タイミングに問題があることを指摘された。欧米で汎用される5-FUのcontinuous infusionを800 mg/m<sup>2</sup>, day 1~5で実施し、CDDPも20 mg/m<sup>2</sup>でday 1~5 (iv)の併用は、奏効率は32.7%だが、口内炎、下痢が比較的多く、50%生存期間は7か月と報告された。いずれにしても、胃癌に対する有用性が確認されたので、今後、いかにして最大の効果をあげるかの研究段階に入ったといえよう。胃癌の術後再発では、大半が癌性腹膜炎であるが、熊井らは、3細胞株に対しCDDP 10 μg/ml (AUC; 240 μg/h/ml)が3 μg/mlに比し、有意の細胞障害性増強を示すと同時に、チオ硫酸ソーダ(STS)の併用が、濃度依存性に障害活性を抑制し、臨床例では、AUC 240 μg/h/mlに相当するCDDP 110 μg/m<sup>2</sup>の腹腔内投与で4例中3例のPRを認め、STSの併用で腎障害を認めなかったという。癌性腹膜炎を生ずる胃癌の術後の病態も複雑で一概には効果は期待できないが、症例を重ねての研究成果が大いに期待される。

堀内らは、Neo adjuvant therapyとしてCDDPを含む多剤併用療法は、癌の進展度により奏効率を認め、切除可能症例で5生率も向上すると報告した。しかも、PR以上の効果が得られると、後続の放射治療法で局所制御率が高く、手術を不要とする、臓器温存が可能と報告した。患者のQOLの面からも望ましい成績である。文献的考察でも、Stage III, IVを対象とした化学療法の有無で成績を比較したところ、化学療法放射線併用群で外科治療・放射治療と予後に差を認めないで、喉頭の切除を避ける率を上昇できたという。

小林らは、CDDPとその誘導体CBDCAが共にAUC依存性薬剤であり、基礎的検討から、CBDCA/CDDP=3, 7, 14ではCombination Index (C.I.)は1以下の相加効果以上を示すことから、臨床的にはCDDP 80 μg/m<sup>2</sup>+CBDCA 300 μg/m<sup>2</sup>で、奏効率40%で、CDDP+VPSに劣らぬ成績を報告した。我々は、既存の薬剤を如何に使いこなすかの一研究法の提示である。

住永は、よく知られたCDDPの副作用と対策を最近の知見について紹介した。まず腎毒性には、CDDP投与前にCcrを確認し、腎機能低下を認めなければ、Hydrationと利尿剤の併用で腎障害を十分予防できると言うが、他に有用な薬剤がないとき、CDDPが頼りと言うとき、Ccrの低下、血清クレアチニンの上昇などの点において、さらに施行するか中止するか決め方がなく悩んだのは、筆者のみではあるまい。悪

心、嘔吐は、5-HT<sub>2</sub>受容体の拮抗剤（さらに最近ではステロイドの併用でその効果を上昇させている）、30%にみられる白血球減少には、G-CSP、M-CSPの併用などで、予防対策ができつつあることは嬉しいことである。

中井らは、誘導体の開発の現況を基礎的理論に基づいて、CBDCA、254-S、DNA 2114に、NK 121について、肺癌を中心に第1相、第2相試験を報告した。いずれも腎毒性の軽減には成功しているものの、血液毒性がDose limiting Factorになるようである。肺癌に関する限り、奏効率もCDDPに劣らないようである。CBDCAを除く後発のものでは、臨床試験のもっとも進んだ254-Sについては、出席者のうち、使用経験者は手応えを感じているようである。

本シンポジウムでは、短時間ながらCDDPの現状と近い将来に益々化学療法における重要性を展望できたと考えている。

## 1) 手術不能胃癌に対するCDDP併用療法

小泉和三郎<sup>1)</sup>・栗原 稔<sup>2)</sup>・島田安博<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 北里大学東病院内科

<sup>2)</sup> 昭和大学附属豊洲病院消化器科

<sup>3)</sup> 国立がんセンター中央病院内科

手術不能胃癌に対する化学療法は、CDDPの導入により、以前より高い奏効率を得られるようになりつつある。ここでは、CDDP療法の導入前後を比較しながら報告し、現状と将来について述べたい。

CDDP導入前の進行胃癌治療研究同好会の成績は、UFT+MMC vs UFT+ACNUの比較試験で、21.3%、20.0%の奏効率、また5'-DFUR+ACNU vs 5'-DFUR+ACNU+MMCで、10.5%、25.0%であった。その後、欧米のCDDP併用療法の高い奏効率が注目を集め、本邦でもCDDP単剤(70~90 mg/m<sup>2</sup>/day/3 week)の検討で、奏効率17.2% (16/93、全国集計)であった。進行胃癌治療研究同好会は、5'-DFUR (533 mg/m<sup>2</sup>; day 8~28, A法) or UFT (267 mg/m<sup>2</sup>; day 8~28, B法)+CDDP (60 mg/m<sup>2</sup>; day 1)+MMC (5.75 mg/m<sup>2</sup>; day 2)の3剤併用を行ったが、安全性は高かったが、得られた奏効率はA法26.1%、B法23.5%であった。

厚生省班研究「胃癌内科グループ」(栗原班)では、5'-DFUR (1,400 mg/m<sup>2</sup>/day; 4投3休)+CDDP (80 mg/m<sup>2</sup>; day 5/3 W)で、奏効率40.0%と高い効果が得られたが、副作用が強く、長期間の治療ができなかった。そこで5'-DFUR同量を4投10休に、

CDDP同量を4週毎にして治療を行ったところ、奏効率36.4%と効果が変わらず、副作用も重篤なものではなく、長期間の治療も可能であり、患者評価によるQOL調査でもすぐれていて、治療により切除可能症例もあった。

これらの成績より、CDDPは胃癌に対して強力な抗腫瘍効果を有し、投与量、投与のタイミングまた併用薬剤等を工夫することにより、さらに有用性を高めることができるであろう。将来的には、切除不能胃癌に対するneo-adjuvant therapyの中心的薬剤になり得る可能性があると思われる。

## 2) 胃癌癌性腹膜炎に対するCDDP腹腔内投与

熊井浩一郎・古川俊治

久保田哲朗・石引久弥

慶應義塾大学医学部外科

胃癌の再発様式の大半が癌性腹膜炎であり、その対策が望まれている。従来、mitomycin C、5-FU、OK-432などの腹腔内投与が検討されてきたが、成績はなお十分とはいえない。

CDDPは、静脈内全身投与において胃癌に対する単独、あるいはEAPや5-FU、UFT、MMCなどとの併用療法の臨床効果が注目されている。今回、胃癌癌性腹膜炎に対するCDDP腹腔内投与とチオ硫酸ソーダ(STS)の併用効果につき、*in vitro*の基礎的検

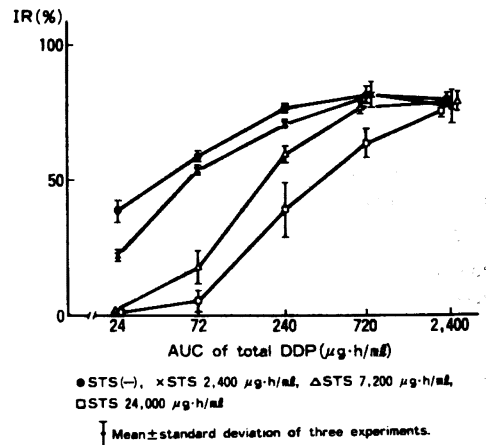


Fig. 1. The cytotoxic activity of CDDP to gastric cancer cell line MKN-45 in the presence of STS.

Evaluation was performed by MTT assay on day 4.

Table 1. Response and adverse effects of intraperitoneal administration of CDDP in the patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer

Dose of DDP	Response of ascites	Adverse effect (over WHO grade 2)		
		Gastro-intestinal toxicity	Renal toxicity	Bone marrow toxicity
70 mg/m <sup>2</sup>	1/5	3/9	1/9	1/9
110 mg/m <sup>2</sup>	1/2	4/4	2/4	0/4
110 mg/m <sup>2</sup> +STS	2/2	4/4	0/4	1/4
Total	4/9	11/17	3/17	2/17

Data are shown as No. corresponding cases/No. evaluable cases.

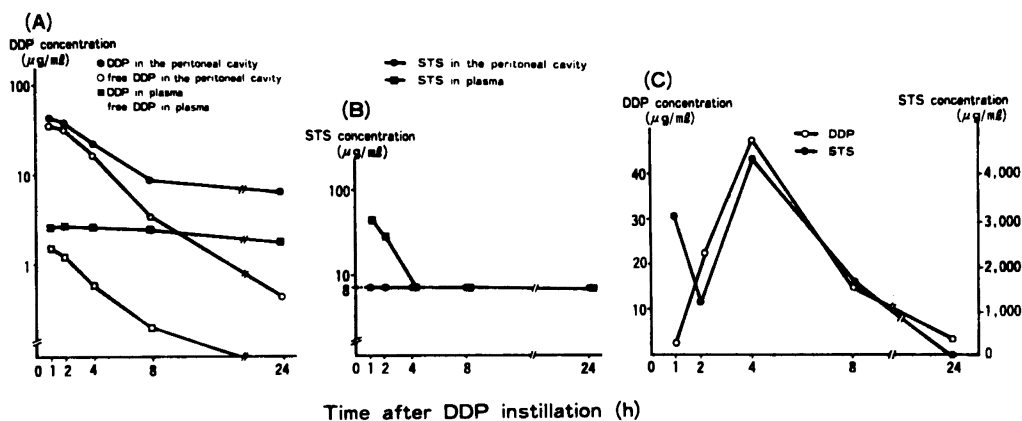


Fig. 2. Pharmacokinetics of CDDP and STS after intraperitoneal administration of CDDP 110 mg/m<sup>2</sup> with the STS rescue in a patient with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer.

討および臨床的検討を行った。

MKN-45, MKN-74, KATO-IIIの3種類の胃癌細胞株を用い, CDDP, STS各濃度との24時間接触によるMTT-assay法により評価した。CDDP 10 µg/ml (AUC: 240 µg/h/ml)は, 3 µg/ml (AUC: 72 µg/h/ml)に比し有意の細胞障害活性化を示したが, 100 µg/ml (AUC: 2,400 µg/h/ml)はより以上の増強は示さなかった。STSの併用は, 濃度依存性に障害活性を抑制し, CDDPの100倍のAUCで約50%に抑制した (Fig. 1)。

臨床的検討は, 細胞診や組織診により癌性腹膜炎が証明された胃癌17例 (進行癌11例, 再発癌6例)に対し, 28コースのCDDP腹腔内投与を行った。CDDP投与量は70 mg/m<sup>2</sup>から110 mg/m<sup>2</sup>であり, 原則的に3週毎に反復した。大量投与例には, STSをCDDP投与開始20分後の4 g bolusおよび1 g/h,

12時間持続静注によるレスキューも併用した。結果は, AUC 240 µg/h/mlに相当するCDDP 110 mg/m<sup>2</sup>腹腔内投与の4例中3例にPRが得られ, STS併用例には腎障害を認めなかった (Table 1)。

PharmacokineticsからもSTSの高濃度尿中排泄がCDDPと相関して認められ, 腎障害はレスキューされたが, 血中, 腹水中では得られず (Fig. 2), 副作用として消化器障害が17例中11例に認められた。

STS併用下のCDDP腹腔内投与は, 胃癌癌性腹膜炎に対し有効と思われるが, さらに温熱療法との併用などの検討が必要である。



### 3) 頭頸部癌に対する CDDP を基軸とする術前化学療法

堀内正敏

東海大学耳鼻咽喉科

頭頸部癌治療における癌化学療法の役割を、CDDP を含む多剤併用の Neo-adjuvant 化学療法を頭頸部癌の治療に用いたときに予後の改善が見られるか否かについて検討した。

始めに著者の施設における癌化学療法の臨床報告を述べた。頭頸部扁平上皮癌 Stage III IV の 50 症例を対象として CDDP を含む化学療法を Neo-adjuvant (術前) として行い、その予後を観察した。症例を初診時の進展度で切除可能 38 例と切除不能 12 例にわけて化学療法の効果を比較した。使用した化学療法は CDDP/PEP/VDS/または CDDP/5FU であり外科治療・放射線療法の前に 2 cycles 投与することとした。癌化学療法の効果は 50 症例のうち 37 症例に PR 以上の効果を認め、奏効率は 74% であった。奏効率は進展度により差を認め切除可能な症例では 82%、切除不能な症例では 50% であった (Table 1)。化学療法を併用した切除可能症例の 5 年生存率は 58% であり、Historical control に比べて約 10% の予後の改善が見られた。これに対して切除不能な症例では、化学療法の効果が少なく化学療法を併用したことによる生存率の改善を認めなかった。また化学療法に PR 以上の効果をみた症例では続いて施行された放射線療法により局所制御率が高かった。この方法により切除を受けない癌治療が可能となり、切除可能症例 19 例中 16 例において臓器機能が保存された。以上のことより頭頸部癌における癌化学療法の役割は、切除可能な進展癌においてより大きいと思われた。

次に文献的考察を行った。最近 5 年間に報告された頭頸部癌 Stage III IV を対象とした化学療法の有無による比較試験の報告ではいずれも 2 群の間に生存率の

差を認めなかった。しかし化学療法を併用した群において局所療法として外科治療が選択された症例の割合が、非併用群よりも約 20% 少なかったことが指摘されている。すなわち化学療法の併用により予後を変えずに臓器保存ができた症例を増やしたことを意味する。この中の 1 つは興味ある報告である。切除可能な喉頭癌症例を対象として 2 群にわけ、化学療法・放射線療法の併用群と外科治療・放射線療法の併用群で予後を比較した。2 群の間で予後に差を認めなかった。外科治療の群では全例が喉頭切除を受けたのに対し化学療法の群では 64% の症例で喉頭の切除を避けることができた。

以上の 2 点より頭頸部癌の治療における癌化学療法の意義は、切除可能な進展癌症例において予後を変えずに臓器保存可能な症例を増加したことであると考えられる。

### 4) シスプラチンとカルボプラチンの併用

小林国彦<sup>1)</sup>・吉村明修<sup>2)</sup>・日野光紀<sup>2)</sup>  
 弦間昭彦<sup>2)</sup>・吉森浩三<sup>2)</sup>・林原賢治<sup>2)</sup>  
 野口行雄<sup>1)</sup>・米田修一<sup>1)</sup>・酒井 洋<sup>1)</sup>  
 後藤 功<sup>1)</sup>・仁井谷久暢<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 埼玉県立がんセンター呼吸器

<sup>2)</sup> 日本医科大学第 4 内科

シスプラチン (CDDP) とカルボプラチン (CBDCA) の実験的併用効果の検討および臨床併用試験を行った。

HTCA 法 (Human Tumor Clonogenic Assay) によって PC-9 細胞に対する両薬剤の細胞障害効果を薬剤の接触時間および接触濃度との相関から検討した結果、 $\log [IC_{50}] - \log [exposure\ time]$  カーブは両薬剤が AUC 依存性薬剤であることを示した。ゆえに両薬剤の併用比は AUC 比で解析されなくてはならない。また、HTCA 法は臨床投薬時の AUC 量に近似した AUC 量で判定する Assay であり、人非小細胞肺癌株 PC-9、PC-14 細胞を対象とした CDDP と CBDCA 併用実験を行った。Median Effect Analysis は  $AUC_{free\ Pt}$  (薬剤暴露培地中の free Platinum の AUC) 比  $CBDCA/CDDP = 3, 7, 14$  までは Combination Index (C.I.) は 1 以下となり相加効果以上を、20 では拮抗作用を示した。次に MTTAI 法 (MTT assay with additional incubation; 薬剤接触後に追加培養を加えた MTT 法) により Therapeutic Index (T.I. = 腫瘍細胞株の C.I./骨髄細胞の C.I.) を検討した。AUC<sub>free Pt</sub> 比 14 では T.I. は 1 以下で

Table 1. Cancer chemotherapy of the head and neck cancer resectable vs unresectable

	N	Chemotherapy response	5 year survival
Resectable	38	31 (82%)	22 (58%)
Unresectable	12	6 (50%)	1 (8%)

あり、CDDP と CBDCA の併用は支持された。

非小細胞肺癌症例を対象とした I・II 相試験では最大耐用量は CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>+CBDCA 300 mg/m<sup>2</sup> または 80 mg/m<sup>2</sup>+350 mg/m<sup>2</sup> であった。80 mg/m<sup>2</sup>+300 mg/m<sup>2</sup> で症例集積がなされ、この奏効率は 40% (12/30 例, prior chemo. (+); 2/4, (-); 10/26) であり、標準的治療 (CDDP+VDS) と同等以上と考えられる。

## 5) CDDP による副作用防止対策

住永雅司

帝京大学医学部第四内科

CDDP は現在使用されている抗癌剤の中でもっとも抗腫瘍効果が期待できる薬剤の 1 つである。しかし、本邦で CDDP の使用が始まった当初は、抗腫瘍効果に対する大きな期待にもかかわらずその副作用の強さからしばしばこの薬剤の投与を躊躇せざるを得ない状況があったのも事実である。この副作用とは、①腎障害、②骨髄抑制、③悪心、嘔吐である。そしてこれらの副作用防止対策として次のような対策が講じられてきた。①に関しては CDDP 投与前の腎機能の確認、十分な補液、利尿剤投与およびチオ硫酸ナトリウムや次硝酸ピスマスの併用等である。②は CDDP に限らず他の多くの抗癌剤にも認められる問題であるが、CDDP および併用の抗癌剤の投与量あるいは投与スケジュール等の慎重な考慮にもかかわらずこの問題が生じたときは、最近では G-CSF の投与が可能となっている。③は CDDP には必発と言われるほどその発現頻度が高く、またその程度も他の抗癌剤よりはるかに強く QOL を著しく損うものとしてその対策が急がれていたが、つい最近従来より使用のメトクロプラミドやステロイド剤に比し効果が高くしかも副作用が少ない制吐剤 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤が開発された。これにより CDDP はその適応の拡大とともにますます使用頻度が高まると思われるが、以上 CDDP の副作用防止対策として特に 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤を中心に討論した。

## 6) CDDP 誘導体開発の現況

中井祐之

仙台厚生病院内科

白金錯体の歴史をたどると、すでに 1845 年にはシスプラチン (CDDP) が錯体の研究材料として合成され、その抗腫瘍効果の可能性については 1969 年に

Rosenberg らによって示されている。1970 年初頭、特有の強い腎毒性は大量の水負荷と利尿剤の投与によって克服できることが知られ、以後急速に臨床試験が進行した。現在各種臓器癌に対する併用化学療法が多くが本剤を中心に計画され、現段階での標準的治療を構成している。しかし、反覆投与による蓄積腎毒性の予防手段は確立しておらず、引き続き腎毒性の除去が重要な課題である。消化器毒性は各種の制吐剤が試みられてきたが、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤が登場して化学療法時 QOL を向上し、治療反覆を容易にした。一方、毒性軽減、抗腫瘍性増強、スペクトラムの変更・拡大、耐性克服などを目指し新誘導体の開発が精力的に行われた。白金錯体の構造式で左側の Carrier ligand は主として抗腫瘍スペクトラムに、右側の leaving group は生体内動態に関係し、腎毒性や骨髄毒性などに影響すると考えられる。すでに 2,000 以上の白金化合物がこれらの Structure-activity strategy に基づき合成され、抗腫瘍性のスクリーニングが行われたと言われる。1980 年代半ば以降になり、Carboplatin は CDDP 感受性の各種臓器癌や小細胞癌に対して優れた効果を示し、CDDP と共に評価が定着しつつある。同様に目的により本邦では現在まで NKI 121, DWA-2114 R, 254-S など数種類の誘導体が開発され臨床試験が進行中である。

本シンポジウムではそれらの薬剤特徴と第 1 相試験および、肺癌を中心とした第 2 相～3 相臨床試験成績を通して CDDP の誘導体開発の現況を紹介した。

## 新薬シンポジウム: Teicoplanin

### 概要

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院

Teicoplanin はマリオン・メレル・ダウ株式会社で開発されたグリコペプチド系注射用抗菌剤である。

本剤は MRSA を含むグラム陽性菌に対して抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。また、MRSA を含む各種グラム陽性菌による *in vivo* 感染治療実験においても優れた効果が認められている。

一般毒性試験、生殖試験、抗原性試験、局所刺激性試験、腎毒性試験、聴器毒性試験、一般薬理試験等の前臨床試験成績ならびに第一相臨床試験において安全性が確認され、抗菌力および体内動態からも臨床的有用性が期待されたので、1988 年 5 月より研究会を組織し、本剤の基礎的、臨床的検討を行ってきた。