

NFκBを対象とした治療法の選択の幅を広げるものである。

まとめ

以上、転写因子 NFκB 活性化のシグナルのうち、ふたつの異なるカスケードとそれを担うエフェクター分子について述べた。すでに論じた様に、NFκB は種々の病態の成り立ちに関与し、主要な役割を演じている。NFκB は様々な段階で異なるエフェクターによる調節を受けるので、これらのエフェクター分子が治療的制御の標的として注目される。

教育講演 (II)

糖蛋白質と感染

水落次男

東海大学・工学部

ウイルスや細胞の表面には、様々な膜貫通糖蛋白質や膜表面糖蛋白質が存在している。通常、糖蛋白質のポリペプチド部分はコンパクトな構造をとりやすいが、糖鎖部分はそのような構造をとらないため、糖鎖は糖蛋白質の分子内で大きなスペースを占めており、しばしば糖蛋白質分子の表面に存在している。そのため、ウイルスや細胞の表面には糖蛋白質の糖鎖が露出しており、その表面のかなりの部分が糖鎖で覆われている。このことは、ウイルスや細胞が糖鎖を介して外界と接していることを意味している。また、細胞の種類が異なると糖鎖が変わることから、糖鎖は細胞の「顔」であるとも言われている。さらに、細胞表面糖鎖は、細胞の「顔」としての存在だけでなく、ウイルスや細菌などによる感染、細胞の識別、細胞と細胞の接着、細胞間確認、細胞間の情報伝達など、様々な生命現象において重要な役割を果たしていると考えられている。そのため、ウイルスや細菌の感染過程に関与している糖蛋白質の糖鎖の構造を明らかにすることは、とりわけ感染症の予防や治療を考える上でもきわめて重要である。しかし、この種の研究は糖蛋白質の糖鎖部分の構造解析の難しさから大きく立ち遅れている。

これまでに我々は、エイズの原因ウイルスである HIV の感染過程において HIV 表面の糖蛋白質の糖鎖が必須であることから、HIV 表面糖蛋白質 gp 120 分子の糖鎖構造を解析し、その全貌を明らかにしたとともに、HIV 感染に重要な糖鎖の同定に成功した。さらに最近、それらの糖鎖を標的として HIV 感染を阻止する物質の探索を行なった結果、糖鎖結合性抗生物質という全く新しい概念の物質を見いだし、その物質が HIV 表面糖蛋白質 gp 120 分子の特定の糖鎖に結合して HIV 感染を阻止することを明らかにした。これらの知見は、今後、HIV 表面糖鎖を標的とした抗 HIV 剤の開発が可能であ

ることを意味している。

また、種々の病原菌は感染に際してまず宿主細胞表面に付着する。この付着過程において宿主細胞表面の糖鎖が病原菌の宿主側受容体として機能していることが、単糖類による血球凝集の阻害実験などによって示されているが、宿主細胞表面で実際に受容体として機能している糖鎖に関する情報はほとんど得られていない。最近我々は糖蛋白質の糖鎖部分の機能的役割を解析するための新しい手法として「糖蛋白質糖鎖を脂質糖鎖として取り扱う」ことを考案し、種々の糖蛋白質糖鎖を脂質に結合させた糖鎖プローブ（人工糖脂質）のライブラリーを作製することに成功した。そして、多数の尿路感染症患者より分離された病原性大腸菌をモデル細菌として用い、この人工糖脂質を糖鎖プローブとして用いて、大腸菌の付着過程における宿主側受容体糖鎖の構造を解析した結果、どの菌株も感染に際して宿主細胞表面糖蛋白質の特定の糖鎖をその受容体として厳密に識別して付着することが明らかとなった。そのため、この人工糖脂質を用いた手法は、今後、様々な病原菌の宿主側受容体糖鎖を解析する際や、細菌感染症の予防薬や治療薬を探索する際にも大変有用であろう。

会長講演

下部尿路感染症の基礎疾患の評価

名出頼男

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

複雑性尿路感染症の基礎疾患となるものについての重み付け、つまりその基礎疾患の存在が、感染の難治性に寄与する程度の評価についての研究は極めて少ない。この講演ではこれについて、臨床材料を用いた試みを行った結果について述べた。

1) 尿路感染症に対する基準投与量の設定

急性単純性症では、自然治癒機転が働き細菌尿除去に必要な投与量は極めて少ない。この最少投与量（多少の安全域を見込んだ量）は、ampicillin では一日 10 mg（分二）、cefalexin では一日 50 mg、nalidixic acid では 100 mg と判明したが、ペニシリン耐性菌が大腸菌で少なくない事から cefalexin 一日 50 mg（分二）を一応の基準量とした。

2) 軽度の下部尿路基礎疾患が基準投与量に及ぼす影響の検討

50—100 cc の残尿を示す、弛緩性膀胱障害例で、大腸菌感染に対し cefalexin 50 mg/day を投与したところ、速やかに細菌尿消失を見た。この例は、膀胱壁の病理学的変化が極めて少なかったため、容易に治癒に至ったと考えられる。

又、糖尿病で、透析が近い時期にある患者にみられた

大腸菌感染による膀胱炎例では、症状軽微ながら自然治癒がみられず。やはり cefalexin 50 mg/day 投与で速やかな菌消失を見た。この例では尿中薬剤濃度は MIC (0.78 $\mu\text{g/ml}$) の約五十倍にのぼり (約 40–70 $\mu\text{g/ml}$) 尿中濃度の高さが感染治癒に如何に働くかが解る結果であった。

一方、本邦では稀にしかみられない、上部尿路由来の無症候性腎性細菌尿では、基準投与量では、全く菌の消失がみられなかった。結局基準量の数倍を必要としたのみか、一旦細菌が消失した後に、症候性再発症を見る事になり、この様な adapt した状態での抗菌薬投与はむしろ禁忌であるとの欧米の学者の教えを確認したに留まった例であった。

3) 一般的な治験症例での基礎疾患の重み付けの検討
過去に行った治験症例群で、cefpirome-ceftazidime の dose-finding 及び double blind study を合わせ meta-analysis を試みた。比較的基礎疾患の検討を行い易い下部尿路感染に限定し、全症例の起炎菌の MIC 別に基礎疾患数の増加が、有効率に影響を及ぼすか否かを検討した。その結果 MIC 値が 100 $\mu\text{g/ml}$ を越える群でのみ基礎疾患数増加が有意に有効率に差をもたらす事が解り、更に尿路腫瘍、尿路結石、残尿の存在、神経因性膀胱の有無、糖尿病、膀胱機能障害の有無の六疾患それぞれが独立して有効率に影響するかを検討したところ、膀胱機能障害ありと主治医が判定した場合にのみ有効率への影響がみられた。又同様にカテーテルの存在の影響を検討したところ、やはり MIC 高値群のみで有意に有効率低下がみられた。この結果は、基礎疾患存在にもまして、薬剤の持つ抗菌力の強さが、有効性を決定する強い因子である事が裏付けられたと言える結果であった。

4) 前立腺肥大症術後感染の治癒に及ぼす排尿機能の影響の検討

膀胱機能を表す最も簡便で有力な方法は、一般的に行われる事の多い urodynamic study である。この検査は前立腺術後感染の経過を決定する最も有力な因子と考えられているものの、その検討結果が有意のものとして発表される事は稀である。我々が過去に行った検討では、感染症が多数見られた時期の (閉鎖式無菌操作留置カテーテル時代以前) 成績で、カテーテル抜去時にみられた感染が、その二週後に無菌化する率を見たところ、その時点での排尿効率 (尿流量検査成績と残尿率) の良否が、有意に無菌化に影響を及ぼしている事が見られている。(Chicago University Press, 1989)

5) Prostatodynia が膀胱機能に及ぼす影響に就いての作業仮説

Prostatodynia と呼ばれる疾患群では、Sinaki (1977) がかつて提唱した Pelvic floor tension myalgia が基本的病態と考えられる。これは男女を問わず存在し、女子では尿道症候群、Taylor 症候群などが同じ病態に対

する呼称と考えられ (漢方の言う瘀血もこの範疇に入る)、交感神経過緊張がもたらす骨盤底筋群の緊張増加 (当然 urethral closure pressure 増大、前立腺部尿道の緊張つまり排尿抵抗の増大を示す。早期の膀胱頸部硬化症の病態と考える事も可能)、前立腺周囲静脈洞拡張と下肢血行不全 (下肢の冷感、強度の場合はレイノー現象) を伴う病態であると統一的に考える事が可能である。

この病態が、前立腺の腺腫型肥大症よりも強く排尿障害をもたらすと考える考え方に立つと、この病態を早期に診断し、膀胱機能劣化を予防する事で、尿路感染症を予防する事も可能で、ひいては尿路感染症の予防にもつながると考える。Prostatodynia の客観的診断は極めて曖昧で、前立腺部圧痛は症例により異なり、骨盤底筋群の圧痛は、より診断価値が高いと考えられる。この症候群の診断に渡邊は前立腺エコーによる周囲静脈の拡張と、超音波 doppler 検査での骨盤底筋群を通る血流減少を挙げてるが、我々は、下肢血流減少を thermography により検査し、 α -blocker や diazepam 投与による症状改善 (尿流量増大も含む) との関連も加えて検討し、良い相関を得ている。この方法論により、従来は発症機転の不明な尿流量減少や膀胱機能障害の発症経過を、感染症の基礎疾患の解明を加える見方で研究して行く予定である。

シンポジウム (I): 抗癌剤開発の新しい strategy

司会の言葉

有吉 寛

愛知県がんセンター血液化学療法部

桑野信彦

九州大学医学部生化学

癌の治癒率は漸増し、現在では 50% を越えたと言われているが、その増加は癌知識の普及や癌検診の効率化などによる早期発見率の上昇、診断機器の進歩などによる癌診断技術の向上、あるいは外科療法、放射線療法、化学療法などの進歩が種々相まって得られた数字と理解される。すなわち、画期的な診断法や治療法に起因するものではない。この中で癌化学療法単独の癌治癒に対する貢献度は約 3% とされ、その数字は満足すべき成績ではない。しかし、現時点においては癌患者の約半数は全身化する運命にあり、したがって癌治癒率が更に大幅に向上するためには、全身療法としての化学療法が進歩することが不可欠と認識される。その化学療法進歩の因子としては、有用性の高い薬剤開発、特に抗腫瘍効果と安全性が高い新規抗癌剤開発が最も重要である。

従来抗癌剤開発は、*in vitro*, *in vivo* 系における抗腫瘍性のスクリーニングシステムにより選別された薬剤

の中から、臨床導入が計られ、一定以上の抗腫瘍効果と安全性を確認した後、抗癌剤として承認される過程が一般的であった。この結果、癌化学療法約50年の歴史において、抗癌剤として承認された薬剤は約40種類のみであり、その実態は抗癌剤開発の困難さを示すものである。こうした現状において、近年癌細胞の本態を研究し、癌の生物学的特性を標的とする薬剤開発が指向されるようになった。すなわち、癌関連遺伝子産物、シグナル伝達系、血管新生、アポトーシス、分化誘導などを標的とする薬剤がそれであり、薬剤耐性機序の解明に基づく薬剤開発の研究も盛んである。本シンポジウムはそうした癌の生物学的特性を標的とした薬剤開発を、「抗癌剤開発の新しいstrategy」と認識して組織された。抗癌剤開発の新しい動向と現状が理解されることを祈る。

新たなトポII阻害抗癌剤 MST-16 および 関連化合物の作用機序

石田良司・安藤俊夫

愛知県がんセンター研究所生化学部

目的: DNA トポイソメラーゼ (トポ) は DNA 複製、転写、染色体の分離および凝縮等の DNA 代謝で重要な役割を果たし細胞増殖に必須の酵素で癌化学療法の標的分子の一つと考えられている。ジオキソピペラジンの誘導体である MST-16 はリンパ腫、ATL に有効で今年抗がん剤として認可された新薬である。我々は MST-16 及びその関連化合物 (ICRF-193) が精製したトポII 活性を阻害することを見出した。そこで ICRF 化合物のトポII 阻害機構、阻害の特異性および細胞増殖阻害機序を調べた。

結果:

1) ICRF-193 は DNA cleavable complex の形成を促進するトポII 阻害剤と異なりトポII の ATPase 活性を阻害し酵素のターンオーバーを阻害した。

2) ICRF 化合物の細胞内標的分子がトポII であることを SV40 の DNA 複製およびアフリカツメガエルの卵抽出液での染色体の凝縮、酵母のトポII 変異株等の実験系を用いて示した。

3) ICRF-193 がエトポシドのトポII を介した細胞 DNA 鎖切断を阻害することおよび *In vivo* における SV40 の DNA 複製を阻害し catenated dimer が蓄積することより ICRF-193 が細胞内のトポII 活性を阻害することがわかった。

4) HeLa および CHO 等の培養細胞に対する作用から、ICRF-193 の作用点は M 期にあり、染色体の凝縮および分離を阻害するが紡錘体および核膜の形成等には影響せず、それらの細胞は染色体が分離しないまま M 期を通過して次の細胞周期に進行しその結果倍数体細胞が出現することを明らかにした。

5) 細胞周期では M 期が最も ICRF-193 に感受性であった。

結論:

MST-16 および ICRF 化合物はトポII を標的とする新たな抗癌剤である。その作用機序は従来の薬剤と異なり、多剤耐性を克服できる新たなタイプの抗癌剤として臨床応用が期待される。

蛋白質リン酸化酵素阻害剤 UCN-01 の抗腫瘍 作用について

秋永士朗・岡部正実

協和発酵医薬研究所化学療法研究部

近年、細胞の増殖および癌化の過程における細胞膜から核内へのシグナル伝達の流れが急速に明らかになりつつあり、これらの知見に基づく新規な薬剤の探索が種々試みられている。これらのシグナル伝達系の中で蛋白質リン酸化酵素はシグナルのオン・オフを司る最も重要な酵素の一つと考えられ、それらを分子標的として多くの阻害剤の探索が進められている。

我々は1984年頃から、細胞の増殖、癌化、分化および転写調節等において重要であると考えられる Ca^{++} /phospholipid 依存性蛋白質リン酸化酵素 (PKC) を選択的に阻害する物質のスクリーニングを実施した。その結果、まず初めに強力な非選択的阻害剤 staurosporine (STP) を再発見したが、次いで cAMP 依存性蛋白質リン酸化酵素と比べて PKC を選択的に阻害する新規物質 UCN-01 (7-hydroxy-STP) を見いだした。その後種々の蛋白質リン酸化酵素に対する UCN-01 の阻害作用を検討したところ、STP よりも明らかに PKC 選択的が高かった。またごく最近になって UCN-01 は cPKC を Ca^{++} 非依存性の nPKC よりも選択的に阻害することも明らかとなった。

UCN-01 は培養細胞系においては STP よりもその殺細胞活性が 1/10-1/100 程度弱いことが、興味深いことに *in vivo* では STP が無効なシグナル伝達系の異常が確認されている種々の腫瘍系において抗腫瘍効果を示すことが判った。その作用機構を推定する目的で細胞周期に対する作用を検討したところ、UCN-01 は濃度によらず G1 (/S) 期集積作用を示し、高濃度では G2 M 期集積作用を示す STP とは明らかに異なる作用を示した。こうした細胞周期に対するユニークな作用特性を踏まえ、種々の既存制癌剤との併用効果を検討した結果、5-FU, mitomycin C および CDDP 等の S 期に作用する制癌剤と明らかな併用効果が認められた。

以上のように UCN-01 は新規な作用機構を有する制癌剤となる可能性が示唆されたが、真の分子標的、作用機構等については今後の検討課題と考える。

腫瘍血管新生モデルと分子標的

桑野信彦

九州大学医学部生化学

腫瘍における血管新生は未成熟であると言われるが、腫瘍の増大や転移に深く関与していることが明らかにされつつある。乳癌や前立腺癌その他の臨床例においても血管新生が予後や転移の大切な因子であることも最近報告され、腫瘍血管新生の問題はクローズアップされつつある。

我々の研究室では、血管内皮細胞を用いた *in vitro* の血管新生モデル系と動物皮下チャンパンー移植による *in vivo* 系を樹立している。如何なる因子が血管新生を正また負に制御しているか、さらに生体内の腫瘍血管新生に一体如何なる機序が関与しているかを検討している。本学会で我々の得た仕事の成果から以下の2項目について発表したい。

1. 血管新生モデル系において、腫瘍血管新生を如何なる因子 (EGF ファミリー, FGF ファミリー, VEGF や HGF など) が左右しているか、さらに血管新生修飾因子の開発には如何なる標的が考えられるのかについて言及したい。

2. 脳腫瘍をはじめその他の臨床材料を対象に、生体内での腫瘍血管を各々の因子が制御しているかについて、我々の最近の結果について言及したい。

血管新生阻害薬一開発研究の現状

須藤勝一

武田薬品創薬第三研究所

化学療法剤は増殖する癌細胞を標的とし、血管新生阻害薬は腫瘍血管を標的とする。腫瘍組織では癌細胞の活発な増殖の結果、組織圧が高まり、内部では血管密度は低下し、増殖が停止あるいは壊死している癌細胞が少なくない。一方腫瘍辺縁部では、血管が豊富であり、癌細胞の増殖は活発で、血行性転移が起こり易い状況にある。換言すると癌細胞は、生存、増殖あるいは転移のために血管に強く依存している。また上記の腫瘍血管の特徴は、化学療法剤や放射線療法に対して癌が抵抗性を示す一因でもある。活発な腫瘍血管内皮細胞の増殖を正常組織中のレベルまで低下させれば、癌の成長や転移を抑制できるが、正常組織に対する影響は小さいと考えられる。最近、癌化あるいは癌抑制遺伝子の異常に伴って血管新生因子の発現が上昇すること、腫瘍組織の血管密度が高い癌患者では転移が多く、予後が悪いことなどが明らかになってきた。

血管新生阻害を機序とする薬剤の研究開発が進み、臨床試験中のものもある。その中の一つフマギリン系

TNP-470 (AGM-1470) は、血管内皮細胞の増殖を低濃度、広範囲 (数十 pg/ml から数 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで) にわたって静細胞的に阻害し、内皮細胞が最も高い増殖阻害感受性を示す。多くの癌細胞に対する直接増殖阻害作用は弱い (IC_{50} で数 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上)。TNP-470 はいずれの血管新生因子刺激下でも内皮細胞の増殖を低濃度で阻害し、細胞周期の G1 期で停止させる。この際、G1 から S 期の移行に関与する特定の Cyclin あるいは Cyclin-dependent kinase 酵素 (cdk, cdc) が特異的に、内皮細胞選択的に発現低下する。作用点は細胞周期を調節している成分の近傍にある。*in vitro* および *in vivo* において血管新生特異阻害作用を示し、広い抗腫瘍スペクトルを示す。血管新生阻害薬が新機序の抗癌薬として化学療法剤と使い分けあるいは併用により臨床において一定の位置を占め、“Anti-angiogenic Therapy” が確立されることを期待している。

ras 癌遺伝子発現細胞に対する anthracycline 抗癌抗生物質の作用

堀 誠

昭和薬科大学

ras はヒトの癌で高頻度に活性化されている癌遺伝子で、演者らは ras 発現細胞の細胞形態を正常様に変える物質の探索で、新規の anthracycline を見いだしたことから、現在既に臨床で用いられている anthracycline 系抗癌剤のなかにも、p 21^{ras} のシグナル伝達経路に作用する物質があるのではないかと考え本研究を行った。

ras 癌遺伝子発現細胞の表現形質への anthracycline の影響: 市販されている pirarubicin (P と略記)、doxorubicin (D), aclarubicin (A), および臨床試験中の FAD-104 (F), MX 2 (M) について、細胞形態の正常細胞様への変化や、足場依存の増殖性の回復など、癌細胞の表現形質を正常細胞様に変える活性の有無を見たところ、その活性を伴うもの (P, D, F) と、伴わないもの (A, M) とがあることが分かった。P も A も p 21^{ras} の翻訳後修飾を含む生合成過程に影響を与えなかった。

細胞内シグナル伝達経路に対する anthracycline の影響: ras response element (RRE: AGGATATGACTCTTTGG) を、chloramphenicol acetyltransferase (CAT) 発現プラスミドのプロモーター上流に4つタンデムにつなぎレポータープラスミドを作製し、培養細胞に transfection して発現される CAT タンパク量をシグナル伝達経路の活性の指標とした。NIH 3 T 3 細胞での v-H-ras 発現プラスミドの cotransfection による ras→RRE 経路の活性化に対して、P は有意な阻害効果を示したが、A はむしろ促進的であった。

ヌードマウスでの K-ras NIH 3 T 3 固型癌増大に対

する anthracycline の影響: K-ras NIH 3 T 3 固型癌をヌードマウスの皮下に植え、P および A をそれぞれ静脈注射により投与し、治療効果を測定したところ、P はその固型癌の増大を有意に抑制したが A にはそのような阻害効果は見られなかった。

結論: ras 変異癌細胞に対する P (おそらく D や F も) の効果には、従来から anthracycline 系制癌抗生物質に共通な作用機序と考えられてきた topoisomerase II の阻害とは別の作用が含まれると考えられる。

P-糖タンパク質の関与しない多剤耐性の機構とその克服

住澤知之¹⁾・中馬 豊²⁾・山田一隆²⁾
愛甲 孝²⁾・秋山伸一¹⁾

¹⁾鹿児島大学医学部腫瘍研究施設・がん化学療法部門、

²⁾同 第一外科

多くの抗がん剤に同時に耐性を獲得した細胞は、多剤耐性細胞と呼ばれている。多剤耐性培養癌細胞の多くに分子量 170 kDa の P-糖タンパク質が増加していた。P-糖タンパク質は、ATP のエネルギーを利用して抗がん剤を細胞外へ排出するポンプ機能を有していることがわかってきた。一方、多剤耐性は P-糖タンパク質だけでは説明できないことも明らかになった。そこで多剤耐性に関与する P-糖タンパク質以外の因子を明らかにするために、我々は、P-糖タンパク質の機能を阻害する薬剤の一つであるセファランチンの存在下にアドリアマイシン耐性細胞を分離することを試みた。その結果、P-糖タンパク質を発現していないにもかかわらず、ピンカアルカロイド系抗がん剤を含む多くの抗がん剤に耐性を示す多剤耐性細胞を分離した。これらの多剤耐性細胞では、アドリアマイシンとピンクリスチンの細胞内蓄積が減少していたが、これは ATP に依存した薬剤排出の亢進によるものと思われた。P-糖タンパク質の関与しない多剤耐性には、MRP (Multidrug Resistance-associated Protein) と呼ばれる分子量 190 kDa の膜糖タンパク質の発現が顕著に増加していた。また、MRP 遺伝子が増幅し、MRP mRNA の発現も亢進していた。MRP は、P-糖タンパク質と同じく ABC (ATP Binding Cassette) スーパーファミリーの一員であることが知られている。高濃度のアドリアマイシンに耐性になった多剤耐性細胞では、MRP の発現増加とともに、トポイソメラーゼ II の発現の著しい減少も見られた。

これまでに見出されている P-糖タンパク質による多剤耐性を克服する薬剤のうち、ピリジン誘導体である PAK-104 P は、P-糖タンパク質の関与しない多剤耐性細胞のピンクリスチンに対する耐性をほぼ完全に克服し、アドリアマイシンに対する耐性もかなり克服した。PAK-104 P は、多剤耐性細胞内での薬剤の蓄積を有意

に上昇させていた。

シンポジウム (II): 経口抗菌薬の選択と対応

司会の言葉

大泉耕太郎

久留米大学第一内科

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

経口抗菌薬は通院治療可能例に対する強力な武器であり、また入院例では注射剤に引き続いて投与されるのが通例である。

現在、各科領域を通じて繁用されている経口抗菌薬はセフェム系を主とした β -ラクタム剤と新キノロン薬であり、この 2 系統の薬剤が市場をほぼ 2 分している現状にある。これは両薬剤が強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトラムを有すること、安全性が、とくに前者で、高いことによるものと考えられる。一方、吸収高率が飛躍的に高上したマクロライド剤も特定の領域・疾患における第一選択薬となっている。

繁用されている経口抗菌薬には系統により、それぞれ固有の特長を有するが、臨床の場においてそれらの特長が十分に生かされているか否かには多少の疑問が残り、薬剤の選択はむしろ、主治医の「使い慣れたもの」の選択に委ねられている面が少なくない。

上記の経口薬に加えて特長の異なる他系統薬あるいは同系統類縁薬が臨床の場に提供されている現状では、一般臨床医にとり何れを選択すべきかの決定は必ずしも容易ではないように思える。

このような状況を踏まえて、各科領域における感染症の疫学的変貌をも考慮に入れつつ、1) 経口抗菌剤選択の理論的根拠、2) 薬剤の特性に合致した投与方法、可能ならば 3) 各薬剤の位置づけ、などを各科領域の臨床の立場から率直に述べていただく予定である。日常臨床の場での指針の一助となることを主旨としているので、各演者には各科領域の代表的疾患の典型例を対象とした場合の各種経口薬の優劣を明らかにし、結論を示していただくようお願いしてある。

さらに、本シンポジウムにおける発表・討論の成果から、将来のより優れた新経口薬の開発に資する展望が開けばと望んでいる。

内科領域感染症

二木芳人

川崎医科大学呼吸器内科

経口抗菌薬の近年の開発は目覚ましく、現在では我々はわずか十数年前とは比較にならないほど、多彩でかつ

優れた薬剤を臨床応用することが出来るようになっている。それ故にこそ、各々の特性を十分に把握して、これらを適正に選択し使用することがより効果的な治療を行う上で重要でもある。

抗菌薬の臨床効果を左右する因子は、宿主側、病原菌側そして薬剤側の各々に数多くあるが、本シンポジウムでは主に薬剤側因子について、また、呼吸器感染症を主な対象として考察をすすめた。

呼吸器感染症の経口抗菌薬療法を考える上で、薬剤選択が行われるいくつかの状況を設定してみると、起炎菌が判明する以前のいわゆる第一次選択薬の選定が最も我々臨床医にとって問題の多い部分であろう。起炎菌が決定された後にそれに適切な薬剤を選択することは優れた多くの経口薬が使用可能な現在、決して難しいことではない。また、第二次選択薬の決定に際しても、第一次選択薬投与無効という事実から得られる情報は有力で、比較的限られた想定病原菌を選び出すことが可能であろう。しかし、前述の第一次選択薬の選定は必ずしもた易いものではない。

急性呼吸器感染症では、大きく分けて細菌性感染と *Mycoplasma* や *Chlamydia* を主なものとする非細菌性感染とに区別されるが、前者では *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* などの4~5種の病原菌を想定することで、かなり確実な対応が可能であり、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合型ペニシリン薬や1980年代に入って相次いで登場したニューセフェム薬などがそれらの多くに有効である。ただ、最近の大きな問題の一つとして、従来上述の β -ラクタム薬に確実に感受性であった *S. pneumoniae* の耐性化傾向がある。PCG に対する MIC で $0.125\sim 1\ \mu\text{g/ml}$ までを示す低感受性株、 $2\ \mu\text{g/ml}$ 以上を示す耐性株の各々合わせて、現在では多くの施設が40%を上回る本菌の耐性率を報告しており、さらに増加の傾向もみられるようである。これに対して経口薬で有効性が期待出来るものとして、cefditoren や cefdinir の対グラム陽性菌活性の優れたニューセフェム薬がある。しかし、これらに対しても耐性化が進む傾向がみられ、また、これら耐性菌の急増には経口セフェム薬の乱用にも一因があるとする考えもあるので、今後その使用に注意を要すると同時に、その動向には厳重な監視が必要である。

他方、非細菌感染では *Chlamydia* 感染症を例に挙げるが、第3の *Chlamydia* 種として新しく認知された *C. pneumoniae* 感染症の疫学的調査が本邦でもすすみ、予想外に多い流行状況も確認されている。これと相まってマクロライド系経口薬の評価が高まっている。ニューマクロライドと称され、従来のものとは明確に区別される clarithromycin や roxithromycin は、その優れた吸収性、血中濃度そして組織移行性などが高く評価され、さらに安全面での信頼性も加えて、今やテトラサイクリン

薬を凌ぎ、特定の呼吸器感染症での第一次選択薬として確固たる存在となっている。

これらの薬剤と疾患の各々の適応は上述の如く明らかであるが、臨床の場において非細菌、細菌感染の区別はしばしば困難な場合がある。新しいキノロン薬の一部のものには、この両者に等しく有効性が期待出来るものがあり、時にそのような症例で選択されることがあり得る。事実、sparfloxacin は実験的にも臨床的にも *chlamydia* や *S. pneumoniae* 呼吸器感染症で優れた成績が示されている。しかし、ニューキノロン薬の問題点として、発売後に種々の副作用が報告されて来ており、また、現在でも新たな副現象、副作用の報告あるいはその可能性の指摘が続いており、その第一次選択薬としての安全面での評価は慎重にならざるを得ない。加えて、本系統薬の副作用の多くは用量依存的であり、特に高齢者などでは今後投与方法にも工夫が必要であろう。

次に慢性気道感染症については、その病原菌のスペクトルならびに極めて高いその喀痰内移行性などから、圧倒的にニューキノロン薬の有用性が他に優れていると思われる。しかしい部の病原菌ではニューセフェム薬でも有効性が期待されるようになっており、ニューキノロン薬の耐性化防止の目的でも各々の使い分けが必要と考えられる。

経口薬による呼吸器感染症の治療は、これらの優れた薬剤の適正でかつ安全な使用によって、より重症例やより幅広い疾患への適応を拡大する可能性をも有するものと考えられる。その為には個々の薬剤の選択・適応ならびに投与方法などについてさらに理論的な検討と、安全性や経済性などについては患者コンプライアンスも含めた細心の配慮が求められる時代である。

小児科領域感染症

岩井直一

名鉄病院小児科

小児期における経口抗菌薬の選択の基本は、抗菌力、体内動態等からみて原因菌として頻度の高い細菌をできるだけ確実にカバーできることを第一に考慮し、味やにおい、剤型等の面から服用しやすく、副作用の少ないものということになるかと思われる。

経口剤が対象となる外来領域の感染症では、菌検索が行われないうち、行われたとしても結果を待たずに治療が開始される場合がほとんどである。この場合、一般には主要原因菌とその薬剤感受性を考えて選択することになるが、呼吸器感染症等では主要原因菌の分布の違いから疾患のみならず年令をも考慮しなければならない場合がある。また、早期に重症化する傾向のある菌種に対しては、頻度とは別に相応の重味をつけた選択が求められる。一方、薬剤感受性の現状からすると、近年では従来

よりのβ-ラクタマーゼ産生菌の問題に加えて、ペニシリン耐性肺炎球菌の著増が無視できない状況となっている。

細粒剤やドライシロップ剤等の小児用製剤は、主薬に矯味、矯臭等の手を施し、小児にできるだけのみやすくすることを目的として開発されたものであるが、その服用性は薬剤成分の違いや製剤化技術の差によってかなりの違いがある。近年上市が続いているエステル型β-ラクタム剤等では服薬拒否、困難を訴える者が4割にも上がるものがあり、小児では服用しやすい薬剤の選択が大きい意味をもっているといえる。

どの薬剤にもみられる一般的な副作用は、下痢、軟便等の消化器症状と発疹、発熱等の過敏症状であるが、その頻度はいずれも薬剤によってかなりの差があり、薬剤の選択上の大きな要因となる。また、薬剤によっては小児特有の副作用がみられることがあり、注意が必要である。

本シンポジウムでは、小児期感染症の原因菌の分布や頻度、薬剤感受性、服用性、副作用等を考慮した場合、どのような薬剤選択が可能かを呼吸器感染症を中心にして考えてみたい。

皮膚科領域感染症

秋山尚範・鳥越利加子

神崎寛子・荒田次郎

岡山大学皮膚科

起炎菌: *S. aureus* によるものが最も多い。しかし、近年 *S. pyogenes* を中心としたレンサ球菌感染症がアトピー性皮膚炎に生じた膿痂疹を中心に増加傾向にある。

皮膚科感染症と経口抗菌薬の適応: *S. aureus* 感染症では伝染性膿痂疹、毛包炎、癬、よう、癰腫症、多発性汗腺膿瘍、症例によっては蜂窩織炎が適応となる。*S. pyogenes* 感染症では膿痂疹, blistering distal dacrylitis, 丹毒, リンパ管炎, 症例によっては蜂窩織炎が適応となる。

S. aureus に対する主な経口抗菌薬の感受性 (MIC) と主な経口抗菌薬の皮膚内移行率セフェム剤のうち CCL のピークは $4 \mu\text{g/ml}$, CFDN は $0.5 \mu\text{g/ml}$, CPDX は $8 \mu\text{g/ml}$ で CFDN は CCL より3管, CPDX より4管 MIC で優れている。皮膚内移行率ではニュー経口マクロライド薬とニューキノロン薬が優れている。MIC では TFLX は OFLX よりかなり優れているが, TFLX は OFLX より皮膚内移行率が劣るため, 臨床使用時には MIC の差ほどの違いは見られない。

抗菌薬選択基準: 臨床的診断により起炎菌を推定し, 抗菌薬を選択する, 膿などがあればグラム染色を行う。薬剤の面からは抗菌力, 体内動態 (皮膚内移行率・半減期など) を, host の面からは年齢・症状の程度・基礎

疾患の有無を考慮する。細菌培養の結果が判明し起炎菌が推定されると投与抗菌薬について再考する。投与後3日たっても改善傾向が全く見られなければ選択薬の適否・投与量・投与方法について再考する。*S. pyogenes* 感染症では適切な抗菌薬の投与で24時間後には解熱し, 48時間後には皮疹は軽快傾向を示すため, 改善傾向が見られないと invasive type を考えて適切な処置をする。

抗菌薬の完了時期: 皮膚の自他覚症状の軽減により判断するが, 使用抗菌薬・検出菌種・臨床検査値・菌の消長などを考慮する。癰腫症は症状軽快後約2週間, *S. pyogenes* 感染症は症状軽快後約10日間治療を続けるが, その他の感染症では症状軽快後3日間前後の治療で終了可能である。皮膚炎表面や慢性潰瘍表面の菌は colonization のことが多い。伝染性膿痂疹治療後のいわゆる rest erythema のみでも, *S. aureus* を多数検出する症例もあり菌の消失のみを抗菌薬の完了時期の指標としない。適切な投与期間が重要である。

抗菌薬療法の実際の選択: 1. *S. aureus* 感染症: 成人では CFDN・CDTR-PI などのセフェム系, TFLX・LVFX などのニューキノロン薬, MINO などを選択する。小児では CFDN・CDTR-PI などのセフェム系を選択する。2. *S. pyogenes* 感染症: ABPC・AMPC などのペニシリン系を第一に選択する。次いでセフェム系を選択するが *S. aureus* との混合感染が多いため *S. aureus* にも抗菌力の優れたものを選択する。3. *S. aureus* と *S. pyogenes* 感染症が確定できない場合: SBTPC・CVA/AMPC などのペニシリン系および CFDN・CDTR-PI などのセフェム系を選択する。4. 複数菌の関与する膿瘍性病変: SBTPC・CVA/AMPC などのペニシリン系および CFDN・CDTR-PI などのセフェム系および TFLX・LVFX などのニューキノロン薬を選択する。非汚染部位では RXM・CAM などのニューマクロライド薬を長期投与する場合もある。

抗菌薬療法を行う場合, 正しい起炎菌の決定と抗菌薬の抗菌力・皮膚内移行性などを考慮し最も適切な抗菌薬を選択し, 投与期間を適正にすることが重要である。

外科領域感染症

品川長夫

名古屋市立大学第一外科

外科領域において経口抗菌薬が使用される疾患には, 皮膚軟部組織感染症, 創傷の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 胆道感染症などがあげられる。新薬治験例をみても同様な疾患がみられている。起炎菌としては GPC が中心であるが, 創傷二次感染, 肛門周囲膿瘍, 胆道感染症などでは GNR も分離される。このため一般には, セフェム系とニューキノロン系が好んで使用される傾向にある

が、その使用に際しては起炎菌の把握、薬剤の抗菌力・抗菌スペクトルと体内動態および薬剤自身の副作用などを熟知したうえで使用しなければならない。実際の臨床では数多くの薬剤が市販されており自由に選択できる。しかし、多忙を極める臨床において、夫々の薬剤の特徴を熟知することは困難である。

方法: 実際に外科医が経口抗菌薬をどの様に位置づけているか、また、具体的にどの様な薬剤を使用しているかについて、日本外科感染症研究会の会員を対象としてアンケート調査を行った。

結果: セフェム薬の使用頻度が最も高く、選択理由は抗菌力・抗菌スペクトルがあげられた。対象疾患としては皮膚軟部組織感染症が中心であったが、創傷・手術創の感染予防として使用する場合も多くみられた。急性胆嚢炎、急性虫垂炎に使用するものは少数であった。一般に経口薬に期待する抗菌スペクトルは、*S. aureus* (MSSA)、CNSなどのグラム陽性球菌とこれに*E. coli*, *Klebsiella* spp. と含めるものが多数であり、MRSAやブドウ糖非酸酵菌まで効果を期待するものは極めて少数であった。経口薬の進歩により注射薬で治療していたものでも経口薬で治療が可能となった症例が少しはあると答えたものが半数あり、そこにはニューキノロン薬が一番があげられた。具体的な疾患に対して幾つかの薬剤の選択理由では、大差が無いのでどれでもよいと答えたものが多かった。投与方法は食後投与で、1日2~3回がほとんどであった。

印象: あまりにも多くの薬剤が市販されており、薬剤選択には戸惑う面もうかがわれた。

耳鼻咽喉科領域感染症

宮本直哉・馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

耳鼻咽喉科領域感染症はその疾患の性質上、外来患者がほとんどであり治療は経口抗菌薬が中心となる。

その代表的な疾患は中耳炎、副鼻腔炎・扁桃炎である。扁桃炎はいわゆる上気道炎の代表的疾患である。扁桃は口腔の中で最も狭い部分、口狭に位置し外界からの病原菌に最も接しやすい部位であるため、しばしば感染を起こす臓器である。また中耳腔、副鼻腔とともに鼻咽腔に交通しているため、中耳炎、副鼻腔炎は上気道炎と深い関連性を持つ。そのため、これらの感染症の起炎菌はおのずと類似するところもあり、その結果、治療のための薬剤も似てくる。また耳鼻咽喉科感染症患者は小児から高齢者まで幅広いため、各年齢層に応じ起炎菌も微妙に違い、予想される副作用も違う。そこで同一疾患であっても対象年齢によって選択薬剤を変える必要性が出てくる。

そこで、本シンポジウムでは、まず総論として感染症

の治療においての最も基本である各疾患の起炎菌の検出パターンや各種薬剤の組織移行性を述べ、それに基づいて各疾患ごと年齢ごとの選択薬剤を臨床例をふまえて検討する。そして経口抗菌薬と注射剤の接点についても検討する。

感染症の中でも症状がほぼ固定している慢性に近い状態に対する、特に難治性の慢性副鼻腔炎に対するニューマクロライド系抗生物質の有用性が確認されたので基礎的検討も加えて報告する。

泌尿器科領域

松本哲朗

九州大学医学部泌尿器科

泌尿器科領域感染症には、単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症、細菌性前立腺炎、細菌性精巣上体炎および尿道炎などがある。これらの多くは経口抗菌薬の適応となるが、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎等の発熱時には注射剤の適応となる。泌尿器科領域においては、尿路への移行および抗菌スペクトラムの広さから、ニューキノロン系 (NQs) またはセフェム系薬 (Cephems) が主に用いられている。NQs や Cephems では急性単純性膀胱炎に対しては極めて高い有効率が得られる。従って、とくにNQsでは単回投与方法もすすめられる。我々の検討では、単回投与方法は3日間投与方法に匹敵する効果が得られている。一方、複雑性尿路感染症に対しては5~7日間治療により、50~80%の有効率が得られ、薬剤により治療効果に相違がみられる。一般的にNQsはCephems剤より有効率が高く、特にPFLXやLVFXが高い傾向にある。

Cephems剤の中ではCFDNが最も高い有効率を示している。この理由には、抗菌スペクトラムや尿中排泄を含んだ体内動態が影響していると考えられる。最近得られた複雑性尿路感染症例よりの分離菌に対する経口抗菌剤のMICを比較すると、NQsはブドウ球菌、腸球菌を含んだグラム陽性球菌 (GPC) 及びグラム陰性桿菌 (GNR) に対して幅広いスペクトラムを示している。CephemsではCFDN以外は腸球菌に対する抗菌力は弱い。GNRでは、Cephemsのほとんどがエンテロバクターやセラチア、緑膿菌に抗菌力を有していない。また、各薬剤の尿中排泄を見ると、NQsの中ではOFLXやLFLXは良好な尿中排泄がみられ、尿路感染症の適応に良いと考えられる。CephemsではCETBが良いが、他の薬剤は比較的尿中移行が不良となる。このような状況において、経口抗菌剤の選択の現状を、九州大学泌尿器科における過去2年間の薬剤選択を検討した。単純性及び複雑性尿路感染症125例、138感染エピソードに対してNQs及びCephemsを中心に処方されていた。この2年間の分離菌の内訳は、急性単純性膀胱炎の

67%に大腸菌が分離され、クレブジエラ、ブドウ球菌、連鎖球菌等が分離された。複雑性尿路感染においては、大腸菌、緑膿菌、ブドウ球菌、腸球菌が同程度に分離され、4大菌種と考えられた。選択薬剤は70件にNQsが用いられ、57件にCephemsが用いられていた。NQsの中ではOFLX、LVFXが最も多く選択され、体内動態の良さや抗菌力のバランスにより選択されているものと考えられた。Cephemsの中ではCFDNが最も多く選択され、腸球菌をはじめとするGPCへの抗菌力が期待されているものと考えられた。主治医判定による臨床効果を比較してみると、単純性膀胱炎では、NQsおよびCephemsで、いずれも100%の効果が得られ、薬剤の選択に苦勞のないことが見られた。複雑性尿路感染においては、NQsが88.9%であるのに比し、Cephemsでは56.1%と差が認められた。主要分離菌別の有効率を比較すると緑膿菌やMRSAにおいて、極めて低い有効率に留まっており、これらの菌種に対する経口剤の適応のないことを示していた。主要菌種に対しての有効率をNQsとCephemsで比較すると、大腸菌に対しては、両者に差がなく、緑膿菌ではNQsが33%の有効率が得られたのに比し、Cephemsは全例無効であった。腸球菌に対しては、むしろCephems剤の有効率が高かった。

以上のような結果から、急性単純性膀胱炎では、経口抗菌薬が主な適応となり、NQsやCephemsでは薬剤を選ばず適応できると考えられ、単回療法も試みられるべき投与方法と思われる。急性単純性腎盂腎炎では軽症例において、経口薬のみによる治療が可能であり、重症例では注射薬で解熱が得られた段階での経口薬への変更が良いと思われる。その際、体内動態を充分考慮する必要がある。一方、複雑性尿路感染では、経口抗菌剤の適応は広いが発熱時のみ注射剤が適応となる。薬剤の選択は大腸菌、緑膿菌、ブドウ球菌、腸球菌を含むスペクトラムを有する薬剤が選択され、尿中排泄の良好な薬剤が選択されるべきと考えられる。

産婦人科領域感染症

山元貴雄

京都府立医科大学産婦人科

産婦人科領域感染症の治療に際し、経口抗菌薬が適応となるか否かを厳密に決定することは困難である。その理由として、以前より繁用されてきた多くの経口抗菌薬が本領域の適応症を取得していないこと、あるいは抗菌力が不十分であったことがその主たる原因であろう。

しかし、最近、経口抗菌薬、特にセフェム剤とニューキノロン剤の開発には著しいものがあり、その結果、多くの薬剤が本領域においても臨床応用可能となった。

産婦人科領域においては、妊産婦をはじめ担癌患者に至まで対象が多岐にわたっており、これらに発症する感

染症を一括して述べることは困難である。特に、妊産婦に対する抗菌薬療法には、他科に見られない特殊性がある。すなわち、母体に投与された薬剤が胎児に与える影響を否定することが不可能であり、実際、多くの薬剤によって胎児奇形や胎児毒性が引き起こされることが報告されている。そのため、妊産婦に抗菌薬を投与する際には産科感染症の特殊性を理解し、さらに抗菌薬の適応と禁忌を十分把握したうえで、母児双方に安全性の高い薬剤を選択することが必要である。

ここでは、産婦人科領域感染症を産科感染症と婦人科感染症に分けて話を進めて行くことにする。

産科感染症の中では、前期破水後の子宮内感染が重要である。本疾患は、初期治療をあやまると母児双方に重篤な感染症が続発する危険性が高く、注射剤が適応となる疾患である。

産科領域において、経口抗菌薬が選択される機会が最も多いものとしては、分娩後の感染予防が挙げられる。ここで留意すべき点は、母体に投与された薬剤が母乳を介し、新生児に少なからず何らかの影響を与えるということである。その点、セフェム剤を中心とする β -ラクタム剤は、乳汁移行率が母体血清中濃度の約100分の1と極めて低く、分娩後のルーチン処方として適している。一方、 β -ラクタム剤は、乳汁中への低移行性から乳腺炎治療には不適である。なお、ニューキノロン剤は乳汁中への高移行率により、乳腺炎に対し十分な臨床効果が期待できる。ただし、ニューキノロン剤は授乳を中止したうえで投与することは言うまでもない。

婦人科領域感染症には、子宮内感染、子宮付属器炎、骨盤内感染、バルトリン腺炎などがあるが、骨盤内感染は原則として注射剤が適応となる。

婦人科領域において、経口抗菌薬が適応となるものとして、中等症以下の子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎および尿路感染症や流産手術等の小手術後の感染予防が挙げられる。使用薬剤としては、 β -ラクタム剤やニューキノロン剤のいずれでも良い。

抗菌薬の選択に際しては、起炎菌の確認、薬剤感受性試験に基づく抗菌薬の選択が最も重要であるが、内性器感染症においては感染部位から直接細菌を分離し、その消長を確認することが困難な場合が多い。それ以外にも組織移行性や薬剤特有の副作用にも留意しておく必要がある。

婦人科領域において、ニューキノロン剤の使用が最も適切なものとして子宮癌術後の尿路感染症が挙げられる。

子宮癌術後の尿路感染症は、広範な手術操作による泌尿器系への機械的影響に、術後の留置カテーテルの誘因も加わり、難治化、複雑化し易い特徴を有している。また、尿路感染症の存在は、術後放射線療法の遅延にもつながるため、その防止対策は極めて重要である。

当教室における検討の結果、術後尿路感染症の発生頻度は、従来の経口セフェム剤投与群では9.1%に認められたが、ニューキノロン剤であるCiprofloxacin投与群では0%と満足すべき成績が得られている。

ニューキノロン剤は一般に、腎排泄型で高い尿中濃度が得られるため、尿路感染の治療、発症防止に適した薬剤と言える。

以上、産婦人科領域感染症における経口抗菌薬の選択と適応について述べた。

産科領域においては、安全性に主眼を置いてセフェム剤を中心としたβ-ラクタム剤を、また婦人科領域においては、より確実な臨床効果を得るためニューキノロン剤を選択することが望ましいと考える。

追加発言: 前立腺炎に対する経口抗菌薬の適応と限界

柳岡正範・名出頼男

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科

泌尿器科領域で化学療法の対象となる頻度の高い疾患としては、UTIに次いで前立腺炎がある。今回はこの細菌性前立腺に限って経口抗菌薬の適応と限界について報告する。

一般にβ-ラクタム剤は前立腺間質と腺腔との間のバリアーの透過性が低く、急性症に注射薬として使用されることが多い。これに対し、NQ系薬剤は、高い組織移行と同時にEPSへの移行が良く、内服1時間後のEPS中濃度が最も高いのはOFLX、低いのはTFLXであったが、実際の前立腺炎患者では有効性に優劣はつけられない。又、CTM 200 mg内服でのEPSへの移行は認められなかった。

即ち、前立腺炎に対する抗菌剤は、Cephem剤よりNQ剤が優れているのは明らかである。

平成5年4月から当科で治療された急性例8例、慢性例9例について検討した。急性例8例中7例は*E. coli*、1例はMRSAが起炎菌であった。PIPC-7~10日で全例発熱を主とする症状は消失し、3例はEPSからも除菌された。4例はGPCに交代していた。全例NQ剤を2~12週投与後中断し、2例が再発し、いずれもGPCであった。

慢性例の起炎菌はGNR 7例(*E. coli* 5株, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* 各々1株), GPC 2例(*E. faecalis* 2株, CNS 1株)であった。5種類のNQ剤を2~4週投与し、5例は、最長14ヶ月間、再発認めず。2例は数週後に再燃、1例は自覚症状、EPS中の膿尿が改善しているもののGPC消失せず、1例はカテーテル留置となり判定不能。再燃となる要因の一つに前立腺結石があり、この症状については前立腺切除を予定している。

慢性例で最も問題となるのは、抗菌剤の投与期間、即

ちend pointをどこにおくかという点である。今回の我々の検討から見てもGNRが起炎菌の場合臨床症状の改善は勿論、菌消失の確認できた時点まで、又、GPCが起炎菌であったり、GNRからGPCに交代した例については、いたずらに除菌にこだわらず、臨床症状の改善をもって中止すべきと考えている。

追加発言: 産婦人科と泌尿器科の接点となる感染症を中心にして

三嶋廣繁

岐阜大学医学部産科婦人科

産婦人科と泌尿器科の接点となる感染症、特に、女子急性単純性膀胱炎、尿道症候群、PIDについて実際に経験した臨床症例を提示して考察する。

女子急性単純性膀胱炎は、産婦人科領域でもしばしば遭遇する疾患であり、その起炎菌としては、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*の分離頻度が高い。薬剤選択の条件として起炎菌に対し感受性薬剤であり、グラム陰性桿菌に広い抗菌力を有するものを第一に選択する。外来における急性感染症では、妊娠の可能性が否定できない症例にはβ-ラクタム系の経口抗菌薬、妊娠の可能性が否定的な症例にはキノロン薬を使用するのを原則としている。β-ラクタマーゼ阻害薬配合抗菌薬は消化器症状の頻度が高いため、第一選択薬としては使用しないようにしている。治療期間としては、まず3日間抗菌薬を投与し、症状の推移と薬剤感受性成績の結果を確認し、有効例ではさらに3~7日間、再燃抑制の目的も含めて感受性のある薬剤を追加投与し、無効例では、薬剤を変更している。

近年、婦人においては、膀胱炎症状を有するが、有意の細菌尿を認めない尿道症候群が増加している。特にクラミジアの合併率が高く、酵素抗体法による抗体陽性率は34%、DNAプローブ法による抗原検出率は30%である。当科およびその関連施設における妊婦のクラミジア子宮頸管炎は、全妊婦の5.0%を占めており、また、子宮付属器炎・骨盤腹膜炎(PID)患者の12.5%はクラミジア性であった。従って、性的活動性の高い女性が尿路感染症症状を主訴に来院した場合、UTIに対する検査以外に、クラミジア子宮頸管炎、クラミジア子宮付属器炎・骨盤腹膜炎の合併も考慮し、性感染症診断のためにDNAプローブ法などの抗原検出法、抗体検出法も合わせて施行するのが望ましいと考える。クラミジア性の尿道症候群の治療としては、マクロライド系のクラリスロマイシンやキノロン薬を7~14日間使用している。

また、PID患者においては、膀胱炎症状を訴える症例も多いが、膀胱炎合併例では、起炎菌がPIDの原因菌の一つであることが多く、尿道炎合併例では、クラミ

ジアが原因であることが多い。産婦人科領域のPIDは、好気性菌と嫌気性菌の複合菌感染による中等症以上の症例が多く、軽症のものは少ないため、経口薬の適応となるものは少ないのが特徴であるが、軽症例では、キノロン薬などの使用により治療効果が認められる。

新薬シンポジウム: NM 441

司会にあたって

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

NM 441 は日本新薬株式会社で創製され、日本新薬株式会社および明治製菓株式会社で共同開発中のチアゼトキノリン骨格を有するプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。本剤は経口投与後小腸上部より吸収され、抗菌活性本体 NM 394 として体内に分布する。

抗菌活性本体 NM 394 はグラム陰性菌、特に緑膿菌に対する抗菌力に優れ、sub MIC においても優れた殺菌力を示した。この作用を反映し、NM 441 は緑膿菌に対する実験的マウス全身感染および局所モデルに対して優れた治療効果を示した。

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、抗原性試験などの前臨床試験で本剤の安全性が確認された。また、健康成人男子において良好な認容性を示した。吸収は良好であり、反復投与による蓄積性も認められなかった。これら抗菌力および体内動態試験の成績から臨床的有用性が期待されたので、1991年11月から研究会を組織し、現在まで基礎的および臨床的検討を行ってきた。

後期臨床第II相試験では、慢性気道感染症および複雑性尿路感染症を対象に、用量検討試験が実施された。また、臨床第III相試験では、これらの成績に基づきOFLXを対照薬として、複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験が実施された。さらに現在、慢性下気道感染症および細菌性肺炎を対象とした二重盲検比較試験を実施中である。

本シンポジウムにおいては、緑膿菌に対する抗菌力、殺菌力、菌体内移行、PAEなど本剤の特長を基礎的な面からとりあげ、さらにこのような特長が臨床的にどのように反映されているか検証し、特長を浮き彫りにしていきたい。

構造上の特徴

杉山 信

日本新薬株式会社開発本部

ニューキノロン系合成抗菌薬の研究にあたり、構造的に新しい展開が可能と考えられる2位誘導体に着目し、

2位に空間的に嵩ばらないS、Oを導入し、さらに1位との間に環を形成することにより3位との立体障害を少なくした誘導体の合成、スクリーニングを行った。その結果、1、2位にチアゼチジン環を有する化合物の活性が強く、細胞毒性が弱いことが判明し、その中から、緑膿菌に対する活性が強く、中枢移行性が少ないと予想される化合物 NM 394 を見いだした。しかし NM 394 は経口吸収性が低いことから、NM 394 の7位ピペラジニル基の4位にオキソジオキソレニルメチル基を導入して経口吸収性を高めた NM 441 を開発候補品として選択した。

抗菌力

西野武志

京都薬科大学微生物学教室

1. *in vitro* 抗菌力

NM 441 の活性本体 NM 394 はグラム陽性菌に対してはCPFX、OFLXと同等の、グラム陰性菌に対してはCPFXとほぼ同等の抗菌力を有していた。

NM 394 は殺菌作用に優れることが特長であり、MIC₉₀とMBC₉₀はほぼ等しく、*S. aureus*、*E. coli*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* に対して、1/2 MICでもOFLX、CPFX、TFLXと比較して優れた短時間殺菌作用を示した。また、比較薬剤に比べ再増殖も少なかった。

NM 394 のDNA gyraseに対する親和性は比較薬剤と同程度であったが、*S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa* を用いた検討で、菌体内蓄積が比較薬剤に比べて優れていた。キノロン耐性 *P. aeruginosa* への取り込みも良好であり、これらのことがNM 394の優れた殺菌力の原因であると考えられた。

NM 394 は各種細菌に対し、比較薬剤と比べて長時間の *in vitro* PAEを示し、*P. aeruginosa* においてもOFLXより優れた *in vivo* Effective Regrowth Time (ERT)を示した。

2. *In vivo* 抗菌力

マウス全身感染症に対して、NM 441 はグラム陽性菌、グラム陰性菌とも比較薬剤より優れた効果を示し、*in vitro* から予想されるよりも優れた治療効果を示すと考えられた。*P. aeruginosa* を用いたマウス尿路感染モデルにおいて優れた菌増殖抑制効果を示し、*P. aeruginosa* を用いたマウス熱傷皮膚感染モデル、ラットCMCポーチ内感染モデル、マウス肺炎モデルにおいてもOFLX、CPFX、LVFX等と比較して最も優れた効果を示した。

以上、NM 441 のすぐれた *in vivo* 効果は、その高い菌体内移行性に基づく強い短時間殺菌力、優れたPAE効果によるものと考えられた。

吸収・分布・代謝・排泄

戸塚恭一

東京女子医科大学内科

NM 441 100 mg, 200 mg, 400 mg を健康成人男子に空腹時単回投与した時の活性本体 NM 394 の血漿中濃度は用量相関的に増加した。その吸収は早く T_{max} は 0.7 から 1.3 時間であり、 $T_{1/2}$ は約 8 時間と比較的長かった。尿中排泄は約 40%、糞中排泄は NM 394 53%、NM 441 4.2%であった。

300 mg 1 日 2 回、7 日間反復投与した時、蓄積性は認められず、4 日目、7 日目の血漿中濃度は予測値とほぼ一致した。

食後投与では、 C_{max} の低下、 T_{max} の延長が認められたが、AUC は空腹時とほぼ同じ値であった。

NM 441 を牛乳で服用した時、尿中排泄が約 13% 程度低下したが、これは牛乳中のカルシウム等の影響と考えられた。

NM 441 とアルミニウム製剤を同時併用した時、吸収が低下したが、NM 441 摂取後 1 時間または 2 時間にアルミニウム製剤を併用すると影響はなかった。

プロベネシドとの併用により、 $T_{1/2}$ は 10 時間と延長、AUC も増加し、尿中排泄も約 20% に低下した。このことより本剤の排泄機構は尿細管分泌によるものと考えられた。

高齢者では、 $T_{1/2}$ が延長し、AUC も増加し、腎機能障害者では、腎機能の低下と共に、血清中濃度が高値を示し、 $T_{1/2}$ の延長、AUC の増加が認められた。

本剤の体液中濃度はほぼ C_{max} に近い値まで得られ、特に胆汁中濃度が 40—50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高かった。組織中濃度は血清中濃度の数倍までの濃度が得られた。

一方髄液中には、OFLX, ENX, CPFX (文献値) と異なり NM 394 はほとんど認められず、特長の 1 つと思われた。イヌについても、TFLX, CPFX と比較して脳脊髄液中移行が少なかった。

テオフィリンとの併用では血清中テオフィリン濃度を CPFX, TFLX と同程度増加させた。

代謝物及び代謝経路の検討の結果、NM 441 は小腸上部より吸収され、門脈血中及び肝臓中で側鎖のオキシジオキシソレニルメチル基 (DMDO 基) を脱離して活性本体 NM 394 となり、約 40% が NM 394、約 6% が 4 種の代謝物として尿中に排泄された。腸管内で DMDO 基が脱離した NM 394 も含め糞中には NM 394 として約 50%、NM 441 として約 4% 排泄された。また、文献的には側鎖は最終的に大部分呼気中に排泄されている。

臨床 1. 内科領域

小林宏行

杏林大学医学部第一内科

一般臨床試験

感染性腸炎

総症例数 107 例中、有効性の解析対象症例は 74 例であった。1 日投与量は 200 mg 1 日 2 回投与であった。

臨床効果は全体の有効率が 97.9% であり、主な疾患では、細菌性赤痢 100%、病原大腸菌性腸炎 100%、サルモネラ腸炎 83.3%、コレラ 100%、複数菌感染 100%、菌陰性感染性腸炎 100% であった。

分離菌別細菌学的効果は全体の有効率が 95.7% であり、主な分離菌別では、赤痢菌属 100%、病原大腸菌 100%、サルモネラ菌属 72.7%、コレラ菌 100% であった。

内科

総症例 512 例中、有効性の解析対象例は 494 例であった。

臨床効果は、全体の有効率が 85.2% で主な疾患である肺炎では 87.4% (125/143) であり、1 日投与量別では 100 mg \times 2/日 で 95.5% (21/22)、200 mg \times 2/日 で 84.4% (76/90)、300 mg \times 2/日 では 100% (18/18) であった。慢性気道感染症では、82.2% (189/230) であり、1 日投与量別では 100 mg \times 2/日 で 81.5% (44/54)、200 mg \times 2/日 で 81.9% (118/144)、300 mg \times 2/日 では 88.0% (22/25) であった。

分離菌の消長が確認された 247 株における分離菌の消失率は、グラム陽性菌では 82.8%、グラム陰性菌では 88.7% であり、全体では 86.8% であった。

分離菌別の消失率は黄色ブドウ球菌 85.7%、肺炎球菌 81.3%、モラクセラ・カタラーリス 100%、肺炎桿菌 91.7%、緑膿菌 52.2%、インフルエンザ菌 96.5% などであり、緑膿菌の消失率は類薬に比べ優れていた。

用量検討試験

慢性気道感染症を対象とし NM 441 400 mg/日投与 (L 群) および 600 mg/日投与 (H 群) について、OFLX 600 mg/日投与 (C 群) を対照群として無作為割り付けによる群間比較法にて、用量検討試験を実施した。

臨床効果は、L 群 84.6%、H 群 89.3% および C 群 96.4% の有効率であり、3 群間に有意な差は認められず、さらに、副作用発現率、臨床検査値異常発現率にも 3 群間に有意な差が認められなかった。以上のことより、慢性気道感染症に対する NM 441 の臨床至適用量は 1 回 300 mg 1 日 2 回投与であると考えられた。

内科領域において現在までに検討された緑膿菌感染例 25 症例について、慢性気管支炎・慢性呼吸器疾患の二

次感染 (A 群) と気管支拡張症・DPB (B 群) の二つの群に層別して解析を試みた。その結果, A 群の有効率は 84.6% (11/13), 緑膿菌の消失率は 84.6% (11/13) であり, B 群の有効率は 50.0% (6/12), 緑膿菌の消失率は 16.7% (2/12) であった。A 群の緑膿菌の消失率は類薬に比べ優れており, B 群の緑膿菌の消失率は類薬と同程度であった。このことは, 本剤の緑膿菌に対する基礎的な有効性が臨床においても示されたものと推察された。

臨床 2. 泌尿器科領域

熊澤 浄一

九州大学医学部泌尿器科

一般臨床試験

総症例数 616 例中, 有効性の解析対象症例は, 主治医判定例 575 例, UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 判定準拠例 472 例であった。

1 日投与量は, 200 mg 2 回投与例が 305 例 (53.0%) と最も多く, 次いで 100 mg 2 回投与例 194 例 (33.7%) であった。

主治医判定による臨床効果は全体の有効率が 83.3% であり, 疾患別有効率は, 単純性尿路感染症 95.4%, 複雑性尿路感染症 79.1%, 淋菌性尿道炎 89.1%, 前立腺炎 71.4%, 精巣上体炎 80.0% であった。

複雑性尿路感染症で UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に準拠した臨床効果は 76.0% であり, 1 日投与量別では 200 mg/日 で 75.5%, 400 mg/日 で 78.5%, 600 mg/日 で 63.6% であった。

用量検討試験

複雑性尿路感染症を対象とし, NM 441 200 mg/日投与 (L 群) および 400 mg/日投与 (H 群) について, OFLX 600 mg/日投与 (C 群) を対照群として, 無作為割りつけによる群間比較法にて用量検討試験を実施した。有効性の解析対象症例数は, L 群 32 例, H 群 30 例および C 群 31 例であった。

UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に準拠した総合臨床効果は, L 群 75.0%, H 群 73.3% および C 群 90.3% の有効率であり, 3 群間に有意な差はみられなかった。

細菌学的効果は L 群, H 群および C 群の各群で, 81.6%, 83.7%, 92.1% の消失率であった。

副作用発現率は, L 群 0%, H 群 5.3%, C 群 10.3% であり, 臨床検査値異常変動の発現率はそれぞれ 8.1%, 14.7%, 6.1% であった。

いずれも 3 群間に有意な差はみられなかった。

以上の結果より, 複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床至適用量は 1 回 200 mg 1 日 2 回投与であると考えられた。

二重盲検比較試験

複雑性尿路感染症を対象とし, NM 441 400 mg/日投与 (NM 群) について, OFLX 600 mg/日投与 (OF 群) を対照群として, 無作為割りつけによる群間比較法にて二重盲検比較試験を実施した。有効性の解析対象症例数は, NM 群 139 例, OF 群 140 例であった。

UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に準拠した総合臨床効果は, NM 群 84.9%, OF 群 82.1% の有効率であり, 2 群間に有意な差はみられなかった。

細菌学的効果は NM 群 89.1%, OF 群 91.9% の消失率であった。

副作用発現率は, NM 群 5.7%, OF 群 9.6% であり, 臨床検査値異常変動の発現率はそれぞれ 4.5%, 5.8% であった。

いずれも 3 群間に有意な差はみられなかった。

以上の結果より, 複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床的有用性が確認された。

臨床 3. 外科系領域

品川 長夫

名古屋市立大学医学部第一外科

外科系として, 外科, 産婦人科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 眼科, 歯科・口腔外科の 6 領域 857 例が集積され, 772 例を解析対象症例とした。年齢は, 20 歳台および 30 歳台で全体の 43.5% を占めた。1 日投与量は 200 mg 2 回投与例が 423 例 (54.8%) と最も多く, 次いで 100 mg 2 回投与例が 309 例 (40.0%) であった。投与期間は 6~7 日が最も多く 52.7% であった。

臨床効果は全体の有効率が 87.0% であり, 扁桃炎・扁桃周囲膿瘍 84.6%, 浅在性化膿性疾患 94.0%, 外科領域感染症 86.3%, 胆道感染症 90.9%, 婦人科領域感染症 91.9%, 耳鼻咽喉科領域感染症 77.0%, 眼科領域感染症 88.9%, 歯科・口腔外科領域感染症 74.6% であった。

分離菌の消長が確認された 638 株における分離菌の消失率は, グラム陽性菌では 88.4%, グラム陰性菌では 95.3%, 嫌気性菌では 97.5% で, 全体では 91.1% であった。分離菌別の消失率は黄色ブドウ球菌 82.4%, 表皮ブドウ球菌 95.9%, 肺炎球菌 91.7%, 大腸菌 97.0%, 緑膿菌 82.1% などであった。

緑膿菌感染例は 35 症例であり, その有効率は 85.7%, 緑膿菌の消失率は 82.1% であり, 優れた成績が得られた。

副作用

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

副作用解析対象症例 2,024 例のうち副作用発現症例は 71 例で, 発現率は 3.5% であった。内訳は, 消化器症状