

公開講座: 講演

高齢者の疾患の特徴

折茂 肇

大蔵省東京病院

一般に高齢者とは歴年齢が80歳以上の人をいう。高齢者の疾患は成人のそれと多くの点で異なっている。まず第一に挙げられることは、高齢者は一人が多臓器にわたる多くの疾患を持っているという事である。第二は個人差が極めて大であること、第三は症候又は症状が非定型の時には疾患があっても全く無症状のことがあること、第四は薬に対する反応性が成人と異なり有害作用が出やすいこと、第五は慢性で治癒し難い疾患が多いこと、第六は患者の予後が社会的因子(家族経済状態等)により大きな影響を受ける等の特徴が挙げられる。以上の如き高齢者疾患の特徴につき述べ治療上注意すべき点についても触れた。

公開講座: シンポジウム—特殊病態下での抗菌薬・抗瘍薬化学療法の問題点

司会の言葉

塚越 茂

癌研究会癌化学療法センター

林 泉

癌研究会附属病院内科

化学療法は大別して抗菌・抗癌の2種類になるが、それぞれスタンダードな治療方法がある。しかし症例によって病態は異なり、それぞれが特殊病態下にあると言える。特に担癌患者は感染症の立場から見て多くの問題点を持つ。担癌患者のさまざまな病態下における感染症を中心に、問題点を示し、化学療法のあり方を探り、より高次元でのハーモナイゼーションを計ることにより最適な化学療法を行うことを本講座は目的とする。多くの方々の参加を充実した講座内容を願うものである。

1. 序論 感染症をスーパーバイズする全身管理チームの役割

林 泉

癌研究会附属病院内科

担癌患者の感染症のように、特殊病態下の感染症には専門的アプローチが必要である。

癌研究会附属病院には癌に対する秀れた専門家が数多くおり、最先端の医療を提供しているが、さらに感染症、循環器、呼吸、内分泌、電解質、腎など各臓器を超越した全身のバランスを管理する「全身管理チーム」と

いうのがあり、全病院的視野で活躍している。癌の手術、化学療法、放射線療法、骨髄移植、ERCP、PTCDなどの手技は易感染者に追い打ちをかけることになる。これらの患者は平素無害菌とされるような常在菌によってすら生命にかかわる重症感染症へと進展し、難治である。

全身管理チームの感染症グループが経験した136例の担癌患者の重症感染症対策について述べる。

各病棟で主治医の範囲を越えるような重症感染症が発生した場合、全身管理チームへ依頼が来て出動するというしくみであるが、感染症の内容は肺炎、膿胸、閉塞性肺炎、カリニ肺炎、肺結核などを含む呼吸器感染症が107例(78.1%)と最も多く、他に敗血症、腹腔内膿瘍、大腸炎などであった。起炎菌は環境由来の平素無害菌のほか、自己の持ついわゆる常在菌が中心であり、従来起炎性の低いものが原因菌のことが多く、しかも複数菌感染の様相を呈するものが目立つ。MRSAが関与したものは43例あった。カリニや結核菌のように特殊なものもあるが、最大の特徴は*Candida albicans*, *C. tropicalis*のような真菌類が多く関与していることである。感染症に至ってはいないものも多いが、MRSAが検出されたもの845例中54.5%は複数菌の一部として検出されている。その相手菌上位6種の475株中195株は*C. albicans*であり、細菌類では*P. aeruginosa*が120株と最も多かった。除菌が困難なのはやはりMRSAであり、さまざまな補助療法を加えた総合的手段が必要である。

担癌患者の重症感染症にFOMと他剤の併用療法を行ったものが118例あった。FOMをone shot静注し、60分後にCAZ, FMOX, SBT/CPZ, PAPM/BPなどの常用量を点滴投与するいわゆる時間差攻撃療法であるが、MRSAも関与する場合、これにABKかVCMを加える方法(最強療法)を行ったものが27例あった。時間差攻撃療法の有効率はFOM+FMOX 93.3%(著効率63.3%)、FOM+SBT/CPZ 96.4%(64.3%)、FOM+PAPM/BP 96.2%(57.7%)、FOM+その他85.7%(28.6%)、合計86/91=94.5%(59.4%)であり、最強療法では22/27=81.5%であった。全体では108/118=91.5%となる。

真菌感染症にはフルコナゾールやイトラコナゾールを併用するが、ステロイドを少量短期間加える工夫は重症感染症には有効である。MRSAが関与する場合の最強療法ではABKやVCMも加え、全体として多剤を併用する濃厚治療となるため、ゴールを7日後と決め、短期決戦型の治療とする。担癌患者の重症感染症136例全体の有効率は89.7%(50.0%)であり、感染症にて失ったのは1例のみであった。全身管理チーム感染症グループのモットーは、「担癌患者は感染症では失わない」である。

癌のような全身状態が特殊病態にある疾患に対し、感染症対策は総合力を必要とする。抗菌剤の使い方も大切であるが、特殊病態を把握するため主治医と密接なコンタクトを取り、意志の統一を計るようにする。感染レポートを作成し、感染チームの専門的知識、作戦を明記しておく。全身管理チームは癌専門医のスーパーバイザー的役割を持つ。

一疾患別問題点一

2. 造血器疾患 造血器疾患感染症化学療法の問題点

正岡 徹

大阪府立成人病センター

造血器疾患感染症の特徴は顆粒球減少とこれに伴う原因菌不明感染症、リンパ球異常とこれに伴うウイルス感染症にあると思われる。

1. 原因菌不明例に対しては抗生剤の併用療法を行うが、その場合スペクトラムの異なる2剤かスペクトラムが重なり合う2剤の組み合わせのどちらが良いかを明らかにするためアザクタム、アミカシン、クリンダマイシンのそれぞれ2剤づつの組み合わせのrandomized studyを行った。有効率はAZT+CLDM 64.2% AMK+AZT 52.8% CLDM+AM 35.2%であった。このような感染症に対する併用療法ではSynergismよりもSpectrumを重視する必要性が示されたと考えている。

2. 顆粒球減少に対してG-CSFの効果はなかなか明確にすることが困難であったが、最近ようやくcontrolled studyで有意差が得られた。抗生剤3日間投与で無効例を4日目にrandomizeしてG-CSF群と対照群に分けて有効率をみるとG-CSF群82.2%対照群59.0%で有意差が得られた。治療前顆粒球100以下の症例で治療中に100以上に回復した症例はG-CSF群で多かったがその有効率は両群共変わらず、G-CSFが顆粒球増加を介して感染症治療に有効であったことが示された。

3. 同種骨髄移植ではGraft Versus Host Disease (GVHD) が起こり多くの免疫異常が起こるがその時期にはCD8+S6F1+のマーカーをもつリンパ球が増加しCD8+S6F1-は逆に著明に減少していることが判った。リンパ球異常も増加する細胞の作用と減少する細胞の作用の欠除の両面から考える必要がある。特に最近非血縁骨髄移植が増加するにつれてGVHD対策が特に重要な問題となっている。

4. この場合に頻発する感染症で最も重要なものはサイトメガロウイルス感染症である。これに対するHumanized monoclonal 抗体 T 1-23 の予防投与を血中CMV抗原テストを指標として施行した。尚、CMV肺炎の死亡率の高さから非投与群を設定することは困難と考え抗原テストの臨床研究の成績を非投与 Data として比較し

た。

T 1-23 は抗原血症の発生には無関係であったが、抗原血症から有症状のCMV感染症の進展は非投与群では13例中11例が発症したのに対して投与群では8例中2例であり有意差が得られた。T 1-23 はCMVのcell to cell transmissionを抑制するという成績がありこれと一致する成績と思われる。

3. 呼吸器 肺癌に合併する感染症の病態について

工藤 翔二

日本医科大学第4内科

肺癌は、生体で最も広く外界に接する肺を防御する気道系に発生する悪性腫瘍であり、その臓器特異性のゆえに肺感染症(肺炎)が最も重要な合併感染症となる。肺癌における肺感染症の病態は、肺癌の臨床経過のそれぞれの時期によって異なっている。すなわち、第1に治療前から合併し得る閉塞性肺炎であり、腫瘍によって閉塞した気道の末梢に生じる難治性の肺炎ないし肺化膿症である。第2は、化学療法による好中球減少に伴う感染症である。第3は、終末期に生じ多くは死因となる終末期肺炎である。

1. 閉塞性肺炎

非小細胞肺癌の予後因子として、治療前の白血球増多が知られている(Consensus report of 3rd Workshop of NSCLC, Bruges, 1993)。当科(1987~1994)の非手術症例でも、非小細胞肺癌の生存率は、診断時の白血球増多例(10,000/mm³以上, 57例)は、それ以下の群(157例)に比べて有意(p<0.01)に悪く、小細胞肺癌でも同様の傾向がみられた。白血球増多症例の多くは閉塞性肺炎(OP)であり、入院時にOPのないもの(257例)では白血球増多のあるものは5.8%に過ぎないのに、OPを伴うもの(37例)では73.1%に認めた(p<0.0001)。これらOP(+)群のMSTは4.3カ月で、OP(-)群の8.4カ月に比べて有意(p<0.001)に生存期間が短かった。

駒込病院のOP 24例では13例(54.2%)が一時的にせよ治療によって改善したが、気道閉塞が緩解した5例中4例は再燃がなかったのに対して、緩解しなかった8例中7例は再燃をみている。このことは、閉塞性肺炎の治療は気道閉塞の緩解が伴わない限り困難であることを示しているが、当科の症例でみると化学療法施行率がOP(+)群45.9% v.s. OP(-)群82.5%(p<0.0001)と、OPの存在自体が化学療法実施の障害となる二律背反がみられる。今後、小細胞肺癌においては抗癌剤と抗生物質の併用、BAIによる局所療法の併用、G-CSFの有効使用等、新たな試みが期待される。

2. 化学療法による好中球減少時の感染

当科の原発性肺癌(229例)に対する抗癌剤化学療法時に、発熱(37.5°C以上、3日間以上)をみたものは67例(29.3%)であった。小細胞癌でやや多い傾向がみられたが有意ではなかった。白血球数減少(Grade III=2,000/mm³以下)がみられた83例のうち、43例(51.8%)が発熱をみており、白血球減少をきたさなかったもの146例中24例(14.4%)に比べて、有意(p<0.0001)に頻度が高い。全体として初回化学療法において感染死とみなされた症例は2.6%であり、今後、G-CSFの有効使用等による軽減が期待される。

3. 終末期肺感染症

駒込病院において原発性肺癌(非手術例)の終末期に肺感染症の合併を疑い、剖検時に肺組織の培養が施行された48例では36例が培養陽性であり、うち15例が複数菌感染であった。検出された31種類の細菌のうち21種類は、緑膿菌、MRSA、Enterococcusなどの抗生物質に低感受性の細菌であり、生前の喀痰培養菌でも同様であった。これら48症例に対して、生前の終末期にはかなりの抗生物質(26種類、延べ83剤)が投与されていた。この時期の末梢白血球数(平均9,157/mm³)、CRP(平均12.0)には上昇がみられる一方、血清総蛋白(5.9g/dl)、Alb(2.3g/dl)、ChE(103IU/l)と、低栄養状態が明らかであった。以上は、肺癌患者における終末期肺感染症は、好中球をはじめ炎症反応の残存と多種類かつ多量の抗生物質投与にもかかわらず成立・進展する、弱毒性・抗生物質低感受性の細菌感染によるものであり、栄養保持をはじめとする全身状態の改善が重要であることを示している。

共同研究者

日本医科大学第4内科: 日野光紀, 渋谷昌彦
都立駒込病院呼吸器内科: 後藤元, 福原俊明

4. 消化器 胃癌と感染症

峠 哲哉

広島大学原爆放射能医学研究所腫瘍外科

目的: 胃癌を対象に、担癌および高齢という特殊病態下抗菌剤使用の問題点を明らかにする。

胃癌と宿主特性: 320例の検討で、胃癌進行に伴う非特異的リンパ球幼若化反応、NK細胞活性の低下、サブレッサーT細胞による免疫抑制の増強、が確認された。胃癌症例では体液性免疫に比し細胞性免疫の低下が著しく、抗体産生能、好中球貪食能の低下、皮膚・粘膜の防御機能障害などにより複合的に易感染性が形成されていると考えられた。高齢による免疫能低下は担癌にマスクされ、解析困難であった。

抗菌剤の使用: 術後予防投与は、制御目標細菌をグラム陽性球菌+グラム陰性桿菌とし、汚染と耐性菌を考慮した4日間投与で、CMZ+PIPC, FMOX 単独, CTM

単独あるいはPIPCとの併用が1994年度では96.4%を占めた。感染発症後は抗菌域の異なる薬剤選択、培養に基づく投与とし、高頻度使用薬剤は、IPM/CS, CTX, SBT/CPZ, VCM, TOB, CLDM, MINO, FCZであった。抗癌剤化学療法による骨髄抑制に対して、クリーンルーム、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤投与プロトコルを有しているが、対応症例は皆無であった。

手術と感染: 当科、過去5年間の胃癌切除284例のうち41例(14.4%)に術後感染を認めた。重複を許すと、創感染12例(4%)、腹腔内感染(胆道感染を含む)26例(9%)、MRSA腸炎13例(5%)、縫合不全10例(4%)、呼吸器感染8例(3%)、敗血症2例(1%)、であった。MRSA腸炎のうち1例を失った。高頻度分離菌は、*E. faecalis*, *P. aeruginosa*, MRSA, *Candida*であった。80歳以上の高齢者45例のうち術後感染は10例(22.2%)に認められたが、感染症別比率、分離菌種には一般胃癌症例との有意差を認めなかった。

抗癌剤治療と感染症: 胃癌術後補助化学療法は284症例中142例に行った。原則的に、根治度A,B症例に対してMMC+5FU療法(MF)あるいはCDDPi.p.+5-FU療法(PF)、根治度C症例に対してMMC+(5-FU+LV)療法(MFL)あるいはCDDPi.p.+(5-FU+LV)療法(PFL)を行った。MF:54例, PF:50例, MFL:13例, PFL:12例, その他:13例となった。感染発症率は、無治療25/142(17.6%)、MF:4/54(7.4%)、PF:6/50(12.0%)、MFL:2/13(15.4%)、PFL:1/12(8.3%)、その他:2/13(15.4%)となり、補助化学療法に感染症との関連を見出すことはできなかった。同時期に切除不能とされた35症例のうち、抗癌剤化学療法は32例に行われた。免疫化学療法8例、G-CSFを必要とする大量療法7例、Biochemical modulationを利用した化学療法7例、MF4例、PFL6例であった。全例に、末期・意識混濁状態をのぞく経過中に、カテーテル感染20例(62.5%)、尿路感染4例(43.8%)、胆道感染9例(28.1%)など、なんらかの感染症を認めた。骨髄抑制によるG-CSFの投与例は9例であった。剖検11例に確認された感染症は、肺炎6例(54.5%)、腎盂腎炎3例(27.2%)、胆嚢胆管炎2例(18.2%)、腹腔内腫瘍1例(9.1%)で、このうち肺炎4例(36.4%)は死因と考えられた。80歳以上の高齢者胃癌症例45例のうち18症例(40%)に術後補助化学療法が行われた。全例がMF療法で、感染発症率は3/18(16.7%)であった。補助化学療法非施行例の7/18(38.9%)に比して低率であった。

まとめ: 担癌は複数の免疫不全が合併する状態と捉えられた。高齢者の免疫能は解析できなかったが、一般消化器術後感染症頻度(5~10%)を考慮すると、易感染性が確認できた。術後最も問題となる感染症は、依然、MRSA腸炎と考えられた。術後補助化学療法と感染の

関連は見い出せなかった。高齢者の発症率は予想外に低率であったが、全身状態良好な症例にのみ手術、抗癌剤投与が選択されたと考えられ、癌治療の普及にともなう感染症増加が予想された。高齢者特性の正確な把握が急務と考える。切除不能例の感染は心発であったが、抗癌剤大量投与は再考傾向にあり、末期をのぞき重篤な感染症は認められなかった。

5. 泌尿器 膀胱癌の膀胱温存療法—細菌学的アプローチ (BCG, BLP の効果)

赤座英之

筑波大学臨床医学系

膀胱癌は泌尿器科で扱う悪性腫瘍としては前立腺癌に次いで頻度の高いものである。また、その予後は主に腫瘍の膀胱壁に対する浸潤度と癌細胞の悪性度と密接な関係を持つ。そして、膀胱が、QOLの維持には不可欠の臓器のため、その治療法の選択は前述の予後規定因子毎に設けられた詳細な計画のもとに行われてきた。一般的には、膀胱筋層には、その浸潤が及ばない表在性癌 (Ta, T1, CIS) は、経尿道的腫瘍切除 (TUR-Bt) の適応であり筋層浸潤を有する浸潤癌 (T2, 以上) は膀胱全摘出術の適応とされてきた。しかし、前者では、TUR-Bt 後の腫瘍の膀胱腔内再発が高頻度であり、後者では、局所再発率や転移発生率が高頻度であることより、adjuvant や neoadjuvant 療法として抗癌剤の役割が高く評価されている。現在、尿路移行上皮癌は癌化学療法に対して中等度に反応する癌に位置付けられ、転移巣に対する効果は M-VAC 療法で CR 率が 20~40% とされている。このような状況下で、従来は膀胱全摘出術の対象であった T2~T3, NoMo の症例に化学療法を主体とした neoadjuvant 療法を行い、それにより膀胱部分切除術や TUR-Bt へと手術療法を縮小することにより膀胱を温存する気運が高まってきた。また、CIS, Ta, T1 のような表在性癌では、膀胱という特殊性を利用して、膀胱腔内に薬剤を尿道カテーテルを通して注入し、腫瘍に対する治療や TUR-Bt 後の再発の予防を目的とした治療法がすすめられてきた。

本シンポジウムでは、TUR-Bt 後の再発予防にいわば人工的な感染症 (BCG, BLP) が有益な役割りを果たしていることを概説した。

TUR-Bt 後の再発予防: 表在性膀胱癌においては従来 TUR-Bt のみが施行されていた。それでも患者の予後は比較的良好であり、3年生存率でも 90% に達していた。しかし、膀胱腔内の腫瘍の再発率は1年で、50%にもなり、また一度再発すると浸潤癌となる可能性が 10%程度になる事が問題である。再発の要因としては、(1) 腫瘍細胞の散布 (膀胱腔内) や (2) 残存、あるいは (3) 可視的病変とは別の部位に存在する顕微鏡的病変の存在

そして、(4) 時を隔てて発生する新たな腫瘍発生が想定されている。少なくとも前三者については抗癌剤の膀胱腔内注入療法が有効と理論的にも考えられる。実際、この adjuvant 療法により 10~20%程度、再発率が低下することが確認されている。しかし、最適の投与方法 (薬剤, 投与量, 間隔, 期間) は未だ説明されておらずその効果の限界が指摘されはじめている。現在、より強力な、そしてより効果が持続する治療法として BCG の注入療法が注目されつつある。また、経口投与により、安全な予防療法の開発の一例として、乳酸桿菌 (BLP) が、ある病態下での表在性膀胱腫瘍の再発予防に有効であることが示された。

BCG については、その強力な免疫 adjuvant 効果が膀胱内注入療法という最適の場を持ったこと、そして BLP については、腸内細菌群の変化による発癌やプロモーション作用の減弱効果が予想されている。感染症の分野からのさらなる研究検討が重要と思われる。

6. 抗菌薬と抗癌薬との相互作用

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

医療技術の進歩、発展は疾病の寛解ないしは治癒の促進に多大な貢献をしている反面、いわゆる compromised host の増加をもたらしている。

代表的な compromised host のひとつともいえる担癌患者は易感染状態にあり、またひとたび感染症を併発すると極めて難治性でもある。この際の抗菌化学療法は、原疾患に対する抗癌化学療法との間にみられる薬剤相互作用についても配慮されなければならず、一層きめこまかな対応が要求される。

今日、薬剤相互作用にかんする関心は次第に高まってきたのはいるものの、まだ十分に認識されているとはいえないのが現状であろう。

今回、演者は抗菌薬と抗癌薬との相互作用について、とくに安全性確保の面から以下のような実験的検討を行った。

動物にはフィッシャー系雄ラット (8週齢) を用い、抗菌薬には arbekacin (ABK) および vancomycin (VCM)、抗癌薬には cisplatin (CDDP) を、また腎毒性軽減化作用がある抗菌薬の fosfomycin (FOM) および一部に piperacillin (PIPC) を被験薬とした。

実験群には、(1) 対照 (生理食塩水)、(2) CDDP 1 mg/kg、(3) ABK 80 mg/kg、(4) CDDP 1 mg/kg + ABK 80 mg/kg (基準群①)、(5) 基準群① + FOM 80 mg/kg、(6) 基準群① + FOM 320 mg/kg、(7) 基準群① + PIPC 80 mg/kg、(8) 基準群① + PIPC 320 mg/kg、(9) VCM 200 mg/kg、(10) CDDP 1 mg/kg + VCM 200 mg/kg (基準群②)、(11) 基準群② + FOM 80 mg/kg、(12) 基準群② + FOM 320

mg/kg の 12 群を設定し、生理食塩水および各薬剤を 1 日 1 回、7 日間静脈内に同時投与した。

体重、摂餌量、白血球数、血小板数、S-GOT、S-GPT、BUN、S-cr などを指標に各群間での毒性発現の程度を比較するとともに、骨髄、肝ならびに腎の病理学的な検討も併せて行った。

結果の概要は、以下のとおりである。

1. 抗菌薬 (ABK, VCM) と抗癌薬 (CDDP) の併用による毒性変化について、

(1) CDDP の体重および摂餌量にみる全身毒性、造血臓器毒性、肝毒性ならびに腎毒性は、ABK または VCM と併用することによって増強された。

(2) CDDP の毒性は、ABK または VCM を併用しても質的には変化しなかった。

2. 抗菌薬 (ABK, VCM) と抗癌薬 (CDPP) 併用時の毒性は、FOM または PIPC の併用によって、

(1) FOM は全身毒性、造血臓器毒性、肝毒性ならびに腎毒性を軽減した。

(2) PIPC も全身毒性および腎毒性を軽減したが、これら毒性の軽減化作用は FOM のそれより弱かった。

以上の基礎的検討結果をふまえて、FOM による CDDP の毒性軽減化作用を臨床面で応用するために、今後も引き続き FOM の至適用法、用量について臨床的な検討をすすめる必要があるものと考えられた。

7. 抗ウイルス剤と抗がん剤の相互作用

石原和之

国立がんセンター中央病院皮膚科

悪性腫瘍の治療に多くの抗ウイルス剤が適用されていることは周知の通りである。その代表的なものはインターフェロン- α 、 β 、 γ の天然型 (IFN) および遺伝子組み換え型 (rIFN) である。適応腫瘍も IFN- α および rIFN- α は腎癌、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、また IFN- β は皮膚悪性黒色腫、星細胞腫、髄芽腫に、rIFN- γ は胃癌と菌状息肉症となっている。

これらのインターフェロンは多くの化学療法が併用されているが、相互作用に由来する副作用の出現はみえない。それぞれのインターフェロンあるいは化学療法剤の副作用に過ぎない。一方、悪性腫瘍の進行期において化学療法あるいは放射線療法の反復治療は宿主の抵抗力を低下せしめ免疫能力を減退する。かかる状態において、しばしば帯状疱疹に罹患し重篤な症状を呈することが少なくない。従来、抗ウイルス剤が未だ認可されていない時には大量のガンマグロブリンの投与と水痘あるいは帯状疱疹罹患患者の血清 (抗体) が用いられていた。前者は必ずしも効果を発揮せず、後者は常に保有できるものではなかった。かかる状況に抗ウイルス剤の出現と認可は常に安定した治療効果が期待できるようになっ

た。この抗ウイルス剤として 3 種の薬剤が認可されている。第一に Acyclovir [9-hydroxyethyl) guan-ine], 次いで Vidarabine (9- β -D-arabinof-uranyladenine) である。最近、さらに Sorivudine (1- β -D-arabinofuranylsyl-bromovinyl-uracil) が認可された。Acyclovir と Sorivudine は帯状疱疹ウイルスの感染細胞内でウイルス由来のチミジンキナーゼによってリン酸化され、ウイルスの DNA 中に取り込まれ、ウイルス DNA の合成を阻害する。特に Sorivudine は DNA 鎖の末端に取り込まれることはなく、ウイルス DNA を直接阻害するとされている。しかも感染培養細胞による細胞変性効果を指標とした場合、Acyclovir は 3.0 μ g/ml の EC₅₀ を示したのに対し、Sorivudine は 1 ng/ml (Acyclovir の 3,000 分の 1) であった。この強い抗ウイルス性は臨床における投与量にも影響し、Acyclovir の 1 日、4,000 mg 投与に対し、Sorivudine は 1 日間 150 mg に過ぎない。Vidarabine はウイルス感染細胞のチミジンキナーゼによってはリン酸化されず、宿主細胞のそれによってリン酸化される。また全身投与としては点滴静注のみである。従って Sorivudine の内服による効果は非常に期待されたわけであったが、認可されて 3 カ月の間に 15 例が死亡した。その死因は白血球減少を主体とする造血器機能障害であった。しかも、その副作用の出現は概して速やかであった。この事実は Sorivudine と抗癌剤の相互作用によるもので、腸内細菌による Sorivudine の代謝産物である (E)-5-(2-bromovinyl) uracil (BVU) の作用によるものである。即ち、5-FU を代謝する dihydrouracil dehydrogenase を抑制し、結果として 5-FU の活性を異常に高めるためである。その活性はマウスの実験により、併用濃度は 5-FU 単独の血中濃度より 20 倍以上に達すると言う報告がある (1986 年、Desgranges)。5-FU は消化器癌 (胃癌、直腸癌、結腸癌) のみならず、乳癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、胆嚢癌、顎癌、舌癌、膀胱癌、腎癌、セミノーマ、卵巣癌、子宮癌、皮膚癌、ホジキン病、リンパ肉腫、繊維肉腫などに広く適用されている。また、5-FU 系の抗癌剤はフルオロウラシルとして開発した製薬会社は 25 社、22 種類、テガフルとして 48 社、41 種類、その他の 4 種を併せると 67 種に及んでいる。従って、Sorivudine と 5-FU の併用の機会が多いと思われる。Sorivudine の優れた抗ウイルス作用を発揮させるためには最も使用頻度の高い抗癌剤である 5-FU の投与有無の問診が必要である。相互作用の副作用は白血球減少を含む造血器機能障害が発生し、短期間にて致命的となり DIC を発症することが多い。現時点で最も注意すべき相互作用は Sorivudine の併用である。

8. 抗癌薬と抗ヘルペス薬との薬物相互関係

藤田 浩

鶴見大学歯学部細菌

ソリブジン (NI-arabinosyl-5-bromovinyl uracil) は、その代謝物 (5-bromovinyl uracil, BVU) が投与期間中持続したことにより、FU系薬剤併用 (両薬剤とも full dosis) 例で、5-FU の異化酵素 (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) の抑制が生じ、5-FU の血中濃度の上昇と毒性の上昇を来したことによる。今回、われわれは、ソリブジンのアナログで、投与後同じ BVU を放出する BVdU (5-bromovinyl deoxyuridine) を用いて、FT (テガフル) と併用後の 5-FU の血中・組織内濃度、BVU の血中濃度を担癌マウスで測定し、さらに、BVdU 単独 5 日投与マウス肝の ^{14}C -5-FU の分解抑制効果、正常マウス肝の BVU 添加による ^{14}C -5-FU の分解抑制効果について検討した。

アシクロビル (ACV) は、抗ヘルペス薬として長年、用いられ問題は生じていないが、FU系薬剤や 6-MP の薬物動態に及ぼす影響について、基礎的知見がないので実験した。

1) BVdU+FT, *in vivo* test

S. 180 担癌マウスに、BVdU と FT を 5 日間同時経口投与後の血漿、各種正常臓器、腫瘍中の 5-FU 濃度は、BVdU の投与量 (1, 3, 10 mg/kg) 増加により非直線的に上昇した。血漿中 FU の AUC は対照に比し、1.5, 3.1, 12.2 倍に、腫瘍中では 2.0, 5.6, 18.1 倍に上昇し、毒性の上昇と抗腫瘍性の上昇を示唆する成績がえられた。BVdU 5 日連投後の BVdU マウス血漿中濃度は速やかに下降消失し、BVU が出現した。BVdU 10 mg/kg 投与後の BVU の C_{\max} は $0.2 \mu\text{g/ml}$ で、ソリブジン $50 \text{ mg} \times 3/\text{日}$ 、5 日投与中の BVU のヒト血中濃度は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以上が持続した。

BVdU 単独 5 日投与終了後、各種の時期 (0.5, 24, 48 h 後) に FT を単回投与し、5-FU の血中、組織中濃度を測定した。その結果、BVdU 投与直後 (0.5 h) に FT を投与した群のみ、5-FU 濃度の著明な上昇がみられた。24 h 後は対照に比しやや高いが、48 h 後は対照群と差はなく、BVdU の効果は比較的速く wash out された。

2) マウス肝 DPD 活性に及ぼす BVdU BVU の影響, *in vitro* test

BVdU 5 日間投与終了後、各種の時期 (0.5, 2, 4, 8, 24, 48, 168 h) にマウス肝を摘出し、 ^{14}C -5-FU を添加し、肝乳剤中の DPD 活性を測定した。その結果、0.5~4 h は著明に、8 h 後はやや強く、24 h 後は軽度で、何れも統計的有意に活性の抑制がみられた。

正常マウス肝乳剤に BVU 2, 20, 200 μM を添加し、

^{14}C -5-FU を加え、DPD 活性を測定した。その結果、BVU の添加量に応じて活性の低下が観察された。

3) ACV+UFT, *in vivo*, *in vitro* test

ACV (静注, 経口) と UFT (経口) を S.180 担癌マウスに 5 日間併用後の血中、組織中の 5-FU 濃度は対照 (UFT 単独) 群と著差は認められなかった。また、各種濃度の ACV を正常マウス肝乳剤に添加しても、 ^{14}C -5-FU の FUPA 及び F- β -alanine への分解に著差はみられなかった。

4) ACV+6-MP, *in vivo* test

ACV はプリン誘導体であるので 6-MP への影響を検討した。その結果、ACV と 6-MP を併用経口投与しても、対照 (6-MP 単独) 群と比較して、6-MP の血漿中濃度に著差は認められなかった。一方、アロプリノールと 6-MP の併用は、6-MP 血中濃度の著明な上昇を来した。

結 論

ソリブジンや BVdU など生体内で BVU を放出する薬剤は、5-FU の異化酵素に強い抑制作用を示し、FU系薬剤との併用で、5-FU の血中、組織中、腫瘍中濃度の異常上昇を来した。しかしその作用は、BVdU 投与終了後 24 時間は続くが、比較的速く wash out された。

ACV は FU系薬剤及び 6-MP の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

まとめ

塚越 茂

癌研究会癌化学療法センター

癌病棟においては、高齢患者や感染症罹患の問題が化学療法のあり方に大きく影響している。特に癌患者には高年齢の人が多いためこれを標準的な薬物療法の対象とすることには大きな問題がある。また、担癌状態による免疫不全のために種々の重篤な感染症が発生することも過去の経験から良く知られているところである。このような立場から、本シンポジウムにおいては癌を疾患別にとらえ、上記の如き問題点について、これまでの臨床上の経験、特にどのような対処が行われたかを、造血器疾患及び呼吸器、消化器と泌尿器における悪性腫瘍患者についてこれまで専門的に扱ってこられた演者の方々に話をさせていただくものである。このような場合に患者に対して抗菌薬と抗癌薬はどのような投与をされ、それらの相互作用はどのように考えられ、そして対処されてきたかも御専門の立場から斎藤博士に話をさせていただくものである。さらに、最近抗ウイルス薬と抗癌剤との相互作用による副作用発現の問題も話題となった折でもあるので、皮膚科専門の立場から、抗ウイルス剤と代表的な抗癌剤との相互作用について石原博士に解説していただくことにしたものである。

前述したように、高齢者では基本的に免疫能の低下や重要な臓器の予備力が低下しており、また、いろいろな疾患を合併している頻度も高いことが特徴とされている。わが国においては、高齢化が進むと共に、高齢患者も今後さらにふえていくことを考えると、その対策は急務といえよう。高齢者においては期待される平均寿命(余命)も短いことや、生活活力の低下も考えられるから、若年者や壮年者の治療とは異なる配慮がされる必要がある。しかし、暦の年齢と生理的な年齢の間には個人差も大きいので、客観的な評価基準を設けにくいともいわれている。高齢者を厚生白書にいう如く、65歳以

上としているが医学的には70歳以上が高齢者として扱われることも少なくない。癌化学療法についていえば、高齢者においては、薬物投与による副作用が一般に出現し易いと考えられている。骨髄障害は特に強く出現することもあり、高齢者の造血器腫瘍の治療は困難といわれている。治療量も従って年齢に応じた調整が必要となってくる。肝臓、腎臓、心臓、肺、骨髄などに対して出現する毒性も高齢者や免疫不全患者では強くなる可能性が大きい。これらのことを考えると、本シンポジウムにおける各演者の報告は、これからの癌治療においての有用な情報を提供するものと考えられる。