

## 抗癌剤感受性に関与する遺伝子と蛋白の機能

東京大学分子細胞生物学研究所 鶴 尾 隆

がんのバイオサイエンスの進展によって、がんの分子メカニズムが解明されつつある。分子メカニズム解明によって明らかにされた遺伝子や蛋白質を標的として新しい治療法を考えることができるようになってきている。その先駆的な研究の1つが抗癌剤多剤耐性の分子機構の解明と治療への応用である。多剤耐性に関しては耐性遺伝子MDRがクローニングされ、それがコードするP-糖蛋白質とよばれる、抗癌剤の排出を行う蛋白質が膜に存在することが明らかにされた。P-糖蛋白質は抗癌剤が効かない多くの癌に見出されるが、正常臓器にも見出され、脳においては血液脳関門として機能する。MDR遺伝子やP-糖蛋白質を標的とした新しい抗癌剤や、耐性克服薬剤の開発、抗体の利用、遺伝子療法などが試みられている。

P-糖蛋白質の研究は分子標的を意識した治療薬開発に先鞭をつける研究であった。この研究を契機として遺伝子あるいは蛋白を標的とした分子標的治療の考えが定着しつつあると思われる。その1つがアポトーシスに関与する遺伝子や蛋白を抗癌剤の分子標的と考える研究である。アポトーシスはプログラム細胞死に伴ってよく観察される死の様式であるが、抗癌剤や放射線などの非生理

的な各種ストレスで癌細胞を処理したときにも誘導される。アポトーシスと抗癌剤の関係については必ずしも明らかにはされていないが、我々は抗癌剤誘導のアポトーシスにICE family protease やアクチン、JNK の関与を明らかにしている。アポトーシスは抗癌剤の耐性や感受性とも密接な関係を持つ癌化学療法に重要な研究であり、現在それに関与する遺伝子、蛋白の解析が進みつつある。それらの成果は将来新しいタイプの抗癌剤開発に有用な情報を与えるものと思われる。

最近我々はマイトマイシンC (MMC) の活性化にDT diaphorase (DTD) が関与していることを見出した。MMC耐性細胞においてはDTDが低下しており、DTDはMMCの感受性に関与する重要な酵素であることが明らかとなった。また本酵素の発現は大腸癌の悪性度とも相関するデータが示されつつあり、臨床的にも重要なマーカーであることが示唆されている。

このように抗癌剤の感受性に関与する遺伝子と蛋白の解明は現在の癌治療の分野で最も興味を持たれている研究である。この解明によって癌治療に新しい治療法が拓かれることが期待される。

## クラミジアの普遍性と多様性—基礎的立場から

川崎医科大学微生物 松 本 明

クラミジア属は *Chlamydia trachomatis* (以下 Ct)、*C. psittaci* (Cps)、*C. pneumoniae* (Cpn)、*C. pecorum* (Cpec) の 4 種類からなる。Cpec を除く 3 種類がヒト病原クラミジアである。

1. 増殖様式と菌形態。クラミジア属細菌は EB (基本小体) → RB (網様態) → [2 分裂] → IFs (中間体) → EBs という一連の機能的形態的変換を伴って宿主細胞貪食胞由来の封入体内で増殖する細胞偏性寄生性細胞 (球菌) であり、その寄生性は増殖に要するエネルギーの宿主依存性にあり、「エネルギー寄生体」の異名をもつ。増殖様式、菌形態には種間では差はないが、Ct のみ封入体内にグリコーゲンを蓄積する。しかしグリコーゲン蓄積は Ct 増殖には本質的に必要でない。4 種いずれの EB、RB も特異な表面突起群を有し、RB は増殖の一時期に突起を介して宿主細胞質と直接連絡する。Cps、Cpec 封入体膜にミトコンドリアの結合があるが、Ct、Cpn にはない。Cps、Cpec の増殖速度は、Ct、Cpn に比べ速い。

2. 宿主域と感染症。Ct、Cpn の自然宿主はヒト、Cps は鳥類、哺乳類である。最近ヒトを宿主とする Cps の存在を示唆する data を得た。Ct のみ Trachoma、LGV、Mouse の生物型が知られ、前二者がヒト感染性で、眼疾、STD の原因である。Cpn、Cps は呼吸器感染症を起こすが、Cpn 感染症は Cps のそれより一般に軽症。Cpn は更に喘息、サルコイドーシス、結節性紅斑、冠動脈疾患との関連が注目されている。

3. 抗原性と病原性。EB、RB はいずれも内膜、外膜に包まれ、外膜の超微形態は種間に差はない。EB 外膜の PAGE により 14~15 種の蛋白が検出される。外膜は属、種、亜種、株 (血清型) 抗原性を示すが、種間交差性が強い。これが血清診断の問題点である。主要外膜蛋白

(MOMP) は外膜蛋白の約 60% を占め、Ct、Cps では強い免疫原性を示すが、Cpn の MOMP のそれは弱い。MOMP 可変域の抗原性により、Ct Trachoma、LGV は 18、Cps は 6 血清型に分けられるが、Cpn は 1 型のみである。菌体表面に主要な共通抗原である LPS が分布する。共通抗原ではあるが種間、株間で微妙な差がある。クラミジアの感染防御抗体は抗 MOMP 抗体。厳密に血清型特異的で、ワクチンはない。Ct、Cps 感染重傷例では抗 60kDa ショック蛋白 (60kDa HSP) 抗体が高率に検出される。Cpn 点鼻感作健常マウスへの HSP 含有菌体抽出分画の静注によって肺病変を惹起できる。これらの事実は発病とアレルギー反応の関連を強く示唆する。

4. 薬剤感受性。クラミジア感染症の治療薬は全て RB の増殖阻害剤である。各薬剤の MIC は種間、株間で差がない。米国内で TC 耐性 Ct が報告されたが、本邦での報告はない。

5. 遺伝子 DNA。Ct は 7.5kb 共通プラスミドをもつ。これが PCR や LCR キットによる Ct 検出のターゲットである。プラスミドには 9 個の ORF があるが、ORF 3 産物である 23kDa 蛋白が外膜に組み込まれている。他の ORF 産物は病原性との関連が推測されるに止まっている。Cps も類似のプラスミドを有するが、株間の変異が著しく、機能は不明。ヒト分離 Cpn にはプラスミドはない。薬剤感受性は Ct、Cps、Cpn 及びプラスミド欠損 Ct (プラスミドは Ct 増殖には不要) いずれの間にも差がなく、薬剤耐性とプラスミドの関連はない。遺伝子 DNA のホモロジーには種間で著しく異なり、rRNA 遺伝子に基づく系統樹が最近発表された。

以上を中心に話題を提供したい。

*Helicobacter pylori* – 消化器内科医はどう考えているか

京都府立医科大学第三内科 光 藤 章 二

1983年のWarrenとMarshallによる*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の分離・培養の成功は、強酸性下の胃内には細菌は棲息しないという常識を覆す、まさに歴史的出来事であり、ここに現在に至る*H. pylori*の時代の幕が開けた。

*H. pylori* は複数の有鞘性鞭毛を有すグラム陰性らせん状菌で、ウレアーゼにより胃内の尿素をアンモニアと二酸化炭素に分解し、菌体周囲の環境を中和しながら胃粘液層内を移動して、粘膜上皮表面に棲息する。

*H. pylori* の粘膜傷害機序については多くの知見が得られている。前述したアンモニアは上皮の直接傷害物質であり、空胞化毒素 (*VacA*) や *CagA* 蛋白質なども注目されている。また *H. pylori* の感染は胃粘膜で多様なサイトカイン産生を誘導するが、とくにIL-8は好中球を遊走し、強力な細胞毒性を有する活性酸素の産生を促す。そのほか胃粘膜表層粘液ゲル層の変化や、胃酸の分泌変化など様々な因子が複雑に関与しているものと考えられる。

では、これらの粘膜傷害によりいかなる病態が引き起こされるのであろうか。この「*H. pylori* 感染関連疾患」ともいえる主なものは次の4疾患である。

1) 胃炎 (急性胃炎、慢性胃炎)

*H. pylori* 感染が胃炎を惹起することは揺るぎのない事実である。すなわち、ヒトでは菌体の経口摂取実験により急性胃炎の発症が確認されており、スコープを介する*H. pylori* の経口感染による内視鏡検査後の急性胃粘膜病変も報告されている。また、動物感染モデルでは急性胃炎が発症した後、慢性化し、感染が長期化するとヒトと同様に萎縮性胃炎が起る。臨床的には慢性胃炎における*H. pylori* 陽性率は正常胃に比して著しく高いこと、除菌により胃炎が改善することなどの事実が、慢性胃炎の病因に*H. pylori* が深く関わっていることを示している。

2) 消化性潰瘍

H<sub>2</sub>-blocker や PPI (proton-pump inhibitor) など強力な抗潰瘍薬の登場は消化性潰瘍の治癒期間を著しく短縮したが、再発・再燃といった潰瘍の自然史を変えることはできなかった。そこで注目されたのが、消化性潰瘍患者における高い*H. pylori* 陽性率であった(とくに十二指腸潰瘍では100%に近い)。現在では多数の施設で抗菌剤による除菌治療が試みられており、特に十二指腸潰瘍の再発率は高率に抑制されている。

しかし*H. pylori* 感染による潰瘍発生機序は明確に説明

されてはいない。なぜ潰瘍に好発部位が存在するのか、なぜ十二指腸に潰瘍が発生するのか、といった疑問にも十分答えられないのが現状である。

3) 胃癌

萎縮性胃炎ならびに腸上皮化生は以前より前癌状態として注目されており、*H. pylori* 感染→表層性胃炎→萎縮性胃炎→腸上皮化生→胃癌という進展が示唆されるなか、1994年WHO/IARC (国際癌研究機関) は、疫学的研究を主な根拠に*H. pylori* を“definite carcinogen”に認定した。

しかし*H. pylori* 感染が直接の原因として胃癌が発生したという報告は、ヒトにおいても動物感染モデルにおいてもいまだみられない。一般に発癌には多くの要因が複雑に関与しており、*H. pylori* が胃癌発生のどの段階にどのように関与しているかを明らかにする必要がある。

4) 胃 MALT リンパ腫 (MALToma: mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)

本症は胃粘膜リンパ濾胞の marginal zone の centrocyte like cell (CCL 細胞) に由来する B 細胞悪性リンパ腫で、多くは低悪性度であり、転移もまれで予後の良い疾患である。本症における*H. pylori* 陽性率は約90%といわれ、1993年除菌による治癒例が報告されて以来、にわかに注目を浴びた。*H. pylori* による抗原刺激と感作 T 細胞が B 細胞の腫瘍化に関与していると考えられているが、その詳細は解明されていない。

*H. pylori* 感染と疾病との因果関係はいまだ不明な点が多く、除菌治療が先行している感は否めない。また、これらの疾病は*H. pylori* 感染者のごく一部にしか発症しない。この事実は疾病の発症には、宿主側の因子が大きく関与することを示すものと考えられるが、同時に、本当に*H. pylori* が原因なのかといった疑問を投げかけるものでもある。しかし除菌治療により、長年悩まされてきた潰瘍症から開放される症例や、胃悪性リンパ腫と診断されながら、手術を受けずにすむ症例を目のあたりにして、除菌治療はもはや臨床の場で避けては通れないものとなっている。今後、*H. pylori* の感染が胃疾患の発生、進展、予後にどのように関わっているのかを解明することが急務であり、とくに悪性疾患に対しては、慎重な態度で臨むことが必要と考える。

## 癌のホルモン・化学療法

大阪府済生会吹田病院 岡 田 弘 二

癌のホルモン療法で、まず頭に浮かぶのは、ホルモン依存性腫瘍に対して、支配ホルモンの除去をするという治療法であろう。その代表的なものは乳癌であり、卵巣摘除による進行乳癌の治療法は、1895年、Beatsonらにより始められた。また、Hugginsは前立腺癌に対するホルモン療法の開発で、1966年、ノーベル賞を受賞している。一方、同じく、ホルモン依存性腫瘍と言われながら、子宮内膜癌に対する卵巣摘出効果は必ずしも明らかではない。しかし、これに対してはステロイド剤の大量投与が行われ、その効果が知られている。このようなステロイド剤あるいは関連化合物の投与は前立腺癌や、乳癌にも行われ、その有効性が確かめられている。そして、このような治療法の場合、腫瘍を支配ホルモンに対するステロイド剤の拮抗作用が、その主たる作用機構と考えられる事が多いが、そうではない面がむしろ重要性を持つ場合もある。これは、ホルモン療法というより、化学療法と呼ぶのがふさわしいものである。この事に関しては、あまり知られていない面が多いので、講演の中で十分な説明を試みたい。

このように、現在ホルモン療法と呼ばれる薬物療法の中には、内因性ホルモンのホルモン作用を除去するという本来のホルモン療法と薬物としてのホルモン剤の効果によるものがある。前者は前立腺癌、乳癌でかなり重要な、役割を果たして、それぞれ、標的部位での支配ホルモンの作用に拮抗する抗アンドロゲン剤や抗エストロゲン剤が利用される。

抗ホルモン剤にはしばしばある程度 agonist 作用のある

ものが見られ、そのため効果が不完全と見られる場合がある。しかし、最近、ICI 164,384のように agonist 作用の無い pure estrogen antagonist や nilutamide、casodex の様な pure antiandrogen と呼びうるものまで開発されている。またアンドロゲンの局所における活性化抑制剤として  $5\alpha$ -reductase inhibitor も臨床に利用されている。更に、内因性ホルモンの生合成阻害剤により、ホルモン産生を低下させるものとして、aminoglutethimide やいくつかの aromatase inhibitor が開発されている。また最近広く利用されはじめた GnRH analogue を利用すれば、内因性の GnRH を抑制して、卵巣や精巣での性ステロイド産生を殆ど完全に抑制する事ができる。ホルモン産生に関しては僅かながら局所での産生も考えられないわけではないが、これについても、以上のいくつかを組み合わせば、内因性ホルモンの効果をほぼ完全に除去する事ができる段階にある。

子宮内膜癌や乳癌に用いられている medroxyprogesterone acetate の様なステロイドの大量療法は、現段階では、QOL を保つ上で通常の制癌剤にくらべて明らかに有利である。このようなステロイドの大量投与による制癌効果は、構造活性相関の面で現在必ずしも明らかにされていない部分が多いが、将来は優れた化合物の発見が期待されるし、他の化学療法との組み合わせで、いわゆる“ホルモン・化学療法”としての発展がみられる可能性が考えられる。この事に関しては、実験的根拠を加えて述べてみたい。

# シンポジウム (I)

## 癌化学療法と QOL—化学療法をいつまで続けるのか

司会 久留米大学医学部産婦人科学教室 薬師寺 道 明  
奈良県立医科大学第二内科学教室 成 川 亘 啓

### 司会のことば

癌化学療法剤の骨髄機能や消化器系への副作用が強調される余り、化学療法自体が患者の QOL を損なうものと印象付けられているのも否めない。しかし、有効な癌治療は完全治癒をもたらし、これこそ最も求められている QOL であることも強調されるべきであろう。

最近登場し、臨床応用されつつある Taxol や CPT-11 は、cisplatin 以来の epoch であり、化学療法は癌治療に積極的に用いられるようになってきている。しかし、大きな腫瘍に対する効果の限界や、腫瘍による薬剤耐性の獲得など、未解決の問題も残されており、完全な根絶が困難な癌腫に対して作用機序の異なる薬剤が次々に使用されている。こうした second-line 以降の化学療法が、奏効することは少なく、再発・再燃例に対しては、新しく開発された抗癌剤に期待するほかはないのが現状である。

一方、臨床の現場においては化学療法による生存期間は着実に延長が得られているという認識はあるが、一部

の癌を除き治癒率の大きな改善には繋がっていないことも事実である。そのために、癌患者に負担と思われる積極的な化学療法が施行され続けるという事態も出現しているのではなかろうか。すなわち、スパゲッティ症候群とも蔑称される実りのない医療を行うことは医療従事者にとっても本意でないことは言うまでもないが、自然史の解明すら十分ではない疾患の治療を途中で放棄してしまうことも残念の極みであろう。末期癌の患者の苦痛を取り除き、高い QOL を保ちつつ家族に見守られて尊厳死を迎えることも重要であり、崇高である。しかし、モルヒネ主体の医療には延命効果はなく、緩和医療へ切り替える時期の決定は時に困難である。除痛目的の放射線照射など緩和的癌治療も考慮されるべきであろう。インフォームドコンセントが常識化してきた現在、家族を含めて十分に論議の上、これからの癌化学療法は決定されるべきであり、緩和医療もこれに含まれると考えられる。

## 〈癌化学療法と QOL—化学療法をいつまで続けるのか〉

### 1. 肺癌化学療法のコンセンサス

奈良県立医科大学第二内科、国立がんセンター研究所薬効試験部 福岡和也  
国立がんセンター研究所薬効試験部 西條長宏

わが国の肺癌死亡数は増加の一途をたどっており、男性では胃がんによる死亡数を上回り、がん死亡原因のトップとなっている。この原因として、肺癌が様々な生物学的特性を有すること、発見時すでに手術適応外の進行例が多くを占めていることなどが考えられる。更に、I期の非小細胞肺癌切除例でさえ5年生存率は65%にしか過ぎない。化学療法の進歩により、小細胞肺癌の治療成績には向上がみられるものの、進展型(ED: extensive disease)では長期生存は期待し得ず、限局型(LD: limited disease)にのみ僅かに長期生存例を認めるのみである。したがって、肺癌の治療成績の向上には更なる化学療法の進歩が不可欠である。しかし、現在、肺癌に対して確実に根治を期待できる標準的化学療法は確立されておらず、新規抗がん剤の開発や多剤併用療法、集学的治療法の臨床試験を積み重ねている段階である。

#### I. 小細胞肺癌

小細胞肺癌は、早期より全身化し急速な臨床経過をとる反面、抗がん剤に対して高い感受性を示すため、多剤併用化学療法が治療の中心的役割を果たす。1970年代には、cyclophosphamide、adriamycin、vincristineによるCAV療法6コースが標準的治療とされた。その後の臨床試験の成績から、奏効率および有害反応の点で、cisplatin (CDDP)、etoposide (VP-16)によるPE療法もしくはCAV/PE交替療法がより優れていることが示された。したがって、現在の小細胞肺癌に対する標準的化学療法はPE療法4コースおよびCAV/PE交替療法6コース(各レジメンを3コース)とされる。化学療法継続期間に関する検討では、導入化学療法後に維持療法を施行した群と再発後のみ化学療法を施行した群の生存期間に有意差を認めず、小細胞肺癌に対する維持療法の有用性は認められていない。Dose intensityを高めた化学療法に関して、通常量の化学療法後に大量化学療法を施行する

late intensificationは、進展型および再発例に対しては無効と考えられる。また、CDDP、vincristine、adriamycin、VP-16によるCODE療法などのweekly化学療法も現時点では生存率の改善には寄与しないとされる。高齢者小細胞肺癌患者に対して有効な緩和的化学療法と考えられていた経口VP-16長期投与は、最近の比較試験の結果から、生存期間、奏効率、QOL、有害反応の何れにおいても標準的化学療法より劣ることが明らかにされた。PE療法などの化学療法と胸部放射線照射の併用療法は限局型に対する現在の標準的治療と考えられている。

#### II. 非小細胞肺癌

メタアナリシスの結果、遠隔転移を有するIV期非小細胞肺癌に対するCDDPを中心とした化学療法の延命効果が明らかにされたが、その効果は1年生存率を10%上昇させ、生存期間中央値を1.5ヵ月延長させる程度である。したがって、化学療法を施行するか否かは患者のPSやQOLを充分考慮した上で決定される。化学療法のレジメンとしては、CDDP、vindesineによるVP療法、または、これにmitomycin Cを加えたMVP療法が施行されることが多い。治療効果がなければ2コースで終了し、best supportive care、もしくは臨床試験として新規抗がん剤投与が選択される。一方、切除不能III期非小細胞肺癌に対しては、CDDPを中心とした化学療法と胸部放射線照射の併用が標準的治療となりつつある。これまで、CDDPを含む前治療のある症例に対するsecond lineの化学療法の奏効率は極めて低いものとされてきた。しかし、最近の第II相試験の結果から、docetaxelやgemcitabineなどの新規抗がん剤は、前治療のある症例に対しても有効であり、second lineの化学療法としても期待がもたれる。

本シンポジウムでは、化学療法継続期間を中心に肺癌化学療法の現況について述べていきたい。

## 〈癌化学療法と QOL—化学療法をいつまで続けるのか〉 2. 白血病

大阪府立成人病センター第五内科 手島博文

急性白血病の治療法は化学療法と骨髄移植療法に大別される。化学療法はより強力により短期間にとというのが世界的な傾向である。当科でも、1986年までは治療期間は約5年間であったが、1987年以降は1回の治療を強くし、治療期間を1年半に短縮した。一方、骨髄移植療法は致死的な大量の抗腫瘍剤投与と全身 X 線照射のあと、骨髄細胞を輸注して造血能の回復をはかるもので、化学療法より強力で、施行後は通常化学療法を行わない。

当科の1986年までの化学療法 (I 群)、1987年以降の化学療法 (II 群)、骨髄移植療法 (III 群) の5年生存率は、おのおの10% (403例)、24% (124例)、52% (119例) で、骨髄移植が最も良かった。5年以上生存している症例の QOL は、Karnofsky score でみると3群とも良好であるが、治療関連合併症の保有率は I 群45%、II 群44%、III 群26%で、化学療法で高かった(1995年調査)。その内訳は化学療法が肝疾患、糖尿病、循環器疾患、ATLA 陽性化で、1986年以前と1987年以降を比べて内訳に差はなかった。骨髄移植は肝疾患、移植片対宿主病 (GVHD)、

白内障、成長障害、大腿骨頭壊死であった。

以上から、生存率、QOL の両面からみて骨髄移植療法が現時点の最良の治療法といえた。骨髄移植が行えない症例では、生存率から強力短期化学療法が選択されるべきであるが、強力短期療法は QOL の向上には結びついておらず、改良の余地があると考えられた。

慢性骨髄性白血病の治療法も化学療法と骨髄移植療法に大別される。化学療法と骨髄移植療法の当科における5年生存率は、おのおの19% (350例)、60% (67例) で、化学療法の5年生存例の多くはその後原病が悪化し死亡している。5年以上生存している症例の治療関連合併症の保有率は、化学療法27%、骨髄移植17%で、その内訳は、化学療法が肝疾患と糖尿病、骨髄移植が GVHD と二次性癌であった(1995年調査)。慢性骨髄性白血病の治療を期待できる治療法は今のところ骨髄移植療法しかない。現化学療法では治癒は望めず、生存中は治療が継続されており、治療期間を云々できる段階にはない。

## 〈癌化学療法と QOL— 化学療法をいつまで続けるのか〉

### 3. 精巣腫瘍

奈良県立医科大学泌尿器科 大園誠一郎・妻谷 憲一・平尾 佳彦

精巣腫瘍は、他の泌尿器科悪性腫瘍と異なり、20～40歳代のいわゆる社会的活動期にある青壮年層に多く発生し、そのほとんどが悪性でかつ診断時にすでに転移巣を有する進行癌症例が約1/3をしめることから、その転帰は、社会的影響が大きいと考えられる。

精巣腫瘍の95%を占める胚細胞腫 germ cell tumor (GCT) は、Seminoma 群と Non-seminomatous GCT (NSGCT) 群の2群に大別され、これらの治療に関しては、前者は放射線療法にも感受性があるが、後者とともに CDDP を中心とした化学療法が主体となっている。これらの治療後の残存腫瘍に対しては、肺などは他科領域の医師の協力を得て切除術を、さらに後腹膜リンパ節に対しては泌尿器科医が後腹膜リンパ節廓清術 Retroperitoneal Lymphnode Dissection (RPLND) を行う集学的治療を中心に、精巣腫瘍はある程度完全治癒も期待できる腫瘍となりつつある。

1986年以降、奈良医大泌尿器科ならびに関連施設で構成する奈良泌尿器腫瘍研究グループ (NUORG) では、Seminoma 群と NSGCT 群別にわれわれ独自の治療指針

を作成して、その治療成績の検討を行ってきた。現行のプロトコールにおいて、本シンポジウムのテーマである化学療法は、Seminoma 群、NSGCT 群のいずれにおいても進行癌症例に対する治療の主体をなしている。

1986年4月より1996年6月までの間に、化学療法施行症例は、Seminoma 群では Stage II 4例、Stage III 5例で、NSGCT 群では Stage II 7例、Stage III 10例である。また、1994年までは Stage I に対しても Seminoma 群1例、NSGCT 群10例に化学療法を施行した。施行した化学療法 regimen は、重複例を含めて PVB25例、BEP16例、VAB-64例、VIP 2例、その他5例の計52例であった。

これらの症例を retrospective に検討することにより、とくに Stage III の進行癌症例で化学療法をいつまで続けるか、また、難治症例に対して末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を施行して大量化学療法 (HDC) を行ってまで救命の可能性があるのか、さらに HDC 施行中の QOL はいかに保たれていたかにつき、症例呈示して報告する。



## 〈癌化学療法と QOL —化学療法をいつまで続けるのか〉

### 4. QOL からみた切除不能胃癌・大腸癌に対する化学療法の strategy

九州大学第二外科 前原 喜彦・掛地 吉弘・大野 貞司・杉町 圭蔵  
九州がんセンター 鴻江 俊治・馬場 秀夫

【はじめに】切除不能胃癌・大腸癌に cure は望めない。したがって、治療目標は(1)QOL の維持・改善、(2)症状の緩和、(3)人間的生存期間の延長であり、治療の基本は palliative chemotherapy である。

【strategy】(1)biochemical modulation therapy：既存の抗癌剤の効果を最大限に利用し、抗腫瘍効果の増強と副作用の軽減を目指して、low dose CDDP/5-FU 併用療法を施行している。全身投与の場合、奏効率43%、それを上回る PS 改善率72%で、QOL の維持、改善に貢献している。MTX/5-FU 時間差療法は、低分化腺癌による腹膜播種症例に施行し、PS3~4の症例にも投与可能で腹膜播種による腸閉塞、水腎症、腹痛等の症状緩和に有効である。さらに、骨髄癌症を伴った多発骨転移という重篤な症例の症状緩和に唯一有効な治療法と考えられる。(2)second line chemotherapy：low dose CDDP/5-FU 併用療法で奏功しない、あるいは耐性になった症例にCPT-11/MMC の併用療法を施行している。CPT-11/MMC の併用は基礎的に相乗効果が認められ、また CDDP 耐性細胞には collateral sensitivity として有効な作用が期待される。second line として使用して、grade 2 以下の副作用で奏効率33%が得られた。(3)局所化学療法：大腸癌の癌転移に対して動注用ポートを利用した low dose CDDP/

5-FU 肝動注療法は、投与された5-FU の約90%が肝にて uptake される薬理学特性から、全身投与に比しはるかに低い副作用で高い奏効率 (75%) が得られている。また、癌性腹膜炎に対して腹腔内注入用ポートを利用した low dose CDDP/5-FU 腹腔内投与療法では反復治療、外来治療が容易で、さらに腹水・腹腔洗浄液の細胞診による治療モニターが可能である。(4)放射線治療作用：抗癌剤の全身的な作用に加えて、局所に集中効果が必要な場合は放射線照射を併用する。CDDP には放射線増感作用があり、作用レジメンとして CDDP/5-FU 併用治療は有効である。閉塞性黄疸の減黄を目的とした肝門部照射、吻合部再発の通過改善を目的とした局所照射、骨盤内病変による疼痛の軽減を目的とした骨盤内照射の有効例が経験されている。(5)外来治療：われわれの施行しているレジメンのすべては外来治療でも使用している。通常に近い社会生活を過ごしながらの治療意義は重要で、そのために在宅 IVH も併用することがある。

【まとめ】palliative chemotherapy においては全人的な治療効果を得ることが目標であり、そのためには画一的治療でなく、個々の症例の生物学的特性に基づいた化学療法 (Type-oriented chemotherapy) を行うことが重要である。

## 〈癌化学療法と QOL —化学療法をいつまで続けるのか〉

### 5. 乳癌化学療法と QOL

川崎医科大学乳腺甲状腺外科 園尾 博司・下妻晃二郎・紅林 淳一・山本 滋  
田中 克浩・吉川 啓一・有銘 一郎・宇田川 潔

#### 1. 進行再発乳癌患者の QOL、化学療法の位置づけ

当科で治療を行った進行再発乳癌26例について厚生省栗原班の QOL 調査票を用いて化学療法(化療)および化学内分泌療法(化内療)と患者の QOL の関係を検討した。化療は overall QOL スコアと負の相関を示したが、化内療はこれと正の相関を示した。QOL の構成要素別(活動性、身体状況、精神・心理面、社会性)にみると化療は、とくに身体状況において負の相関を示したが、化内療はこれらの構成要素すべてと正の相関を示した。治療前後の QOL スコアの変動を治療法別にみると、化療では overall QOL、活動性、社会性において QOL スコアの低下がみられたが、化内療は overall QOL、活動性、身体状況において QOL スコアの改善がみられた。また、治療効果と QOL スコアの変動はよく一致し、有効 PR、不変 NC、進行 PD の順に QOL スコアが改善された。治療効果が NC の場合、QOL スコアの変動は化療では不変か低下を示すものが多いが、化内療では不変か改善する傾向がみられた。

以上より、化療は QOL と負の相関をもつので、効果の見込めない化療は行うべきでない。また、早期に治療効果を見極めることが望まれる。

#### 2. 再発乳癌の化学療法

##### 1) 治療効果別の生存期間

当科の再発乳癌のうち治療開始より3年以上経過した67例の検討により、化療の効果は、著効 CR10.5%、PR26.3%、NC52.6%、PD10.5%であった。また、有効例(CR、PR)は、無効例(NC、PD)と比較して有意に生存期間の延長を示した。

##### 2) 化療をいつまで続けるか?

###### ① CR 例

化療のみで CR を示した11例(皮膚2、リンパ節4、肺3、肝2)の使用薬剤は CPA 5、ADM 系2、MMC 4であった。現在効果持続中の3例(最長18カ月)を除き、

治療継続中に最長2年で全例無効となった。

###### ②無効例

上記 QOL の成績より、とくに無効例に無益な化療を続けることは避けなければならない。そのため治療開始後早期に治療効果予測を行うことが重要である。今回3つの腫瘍マーカー CEA、CA15-3、TPA の測定を行った再発乳癌45例について、治療前・後(1カ月目)のマーカー値の変動パターンと治療効果の関係を検討し、早期の治療効果予測の可否を検討した。CEA、CA15-3は、無効例ではほぼ全例上昇型を示した。一方、有効例でも約4割は一過性の上昇(後に下降)を示した。そこで TPA の変動パターンを組合せてみると有効例における CEA、CA15-3の一過性上昇例は、ほぼ全例 TPA 下降型であることを見いだした。このような方法で、治療開始後早期に無効例の選別も含めた治療効果の予測を行うことが可能である。

###### ③終末期例

最近5年間の死亡例47例の検討では、死因は呼吸不全24、肝不全11、悪液質・DIC11、腹膜炎1であった。化療(注射剤)の最終投与から死亡までの期間は、3日~6カ月(中央値6週間)であった。標準的治療 CAF(有効率36.7%)無効時の化療は全例無効であった(MMC 0/22、MIT 0/6、MTX 0/6)。なお、生存例も含めた検討では、CAF無効時の化療の有効率は、MMC13.8%、MIT14.3% MTX 0%であった。これらの成績より、CAF無効時には MMC、MIT、MTX の効果はあまり期待できない。現状では、これらの薬剤の効果は少ないにもかかわらず、死亡直前まで使用されており、患者の QOL 上問題である。一方、本年7月より市販された Docetaxel は、臨床第二相試験で、ADM 耐性例に50%の有効率を示している。当科でも使用を開始したので、その成績についても言及したい。

## 〈癌化学療法と QOL —化学療法をいつまで続けるのか〉

### 6. 卵巣癌化学療法と QOL

久留米大学医学部産婦人科学教室 西 川 敬

婦人科領域の癌は薬剤感受性が比較的高く、とくに卵巣癌では化学療法が治療の主役となった感がある。約80%という高い奏効率も報告されており、主病巣摘出後の術後療法としてのみならず、摘出不能癌に対する neoadjuvant 療法としても有用性が示されつつある。さらには、second-line chemotherapy の奏効例も時には経験されることから、再発・再燃例に対しても、新しく開発されたものを始め、種々の抗癌剤が積極的に応用されている。一方、化学療法による生存期間の延長が必ずしも治癒率の大巾な改善には繋がらないことも事実である。従って、卵巣癌患者には最後の数カ月あるいは、時には数週まで積極的な化学療法が施行され続けるという事態も出現している。最も高い QOL は治癒により得られるものであり、次が長期間の無再発期間である。最後が、積極的治療を give up して、尊厳死に繋がる、いわゆる緩和医療を目指す QOL となろう。緩和医療へ切り替える時期の決定は時に困難である。家族を含めて十分に論議の上、決断されるべきであり、単に臨床経過でのみ決められるものではない。化学療法下における卵巣癌の自然史を理解することが、患者の QOL を考える上で重要と思われる。

#### 1) 治癒あるいは長期の無再発が期待される症例

肉眼的な残存病変を残さない optimal surgery が行わ

れた上皮性腫瘍および全ての胚細胞性腫瘍が含まれる。105例の上皮性卵巣癌症例に optimal surgery 後、5コースの cisplatin を含む化学療法を行った場合、73.6%の10年累積生存率が得られた。しかしこの中、clear cell carcinoma の23例では48.7%に留まった。胚細胞性腫瘍では III-IV期症例でも87.5%であり、妊孕性温存術式は予後に影響せず化学療法からの卵巣機能の保護が QOL 保持に重要な問題となると思われる。

#### 2) 化学療法の限界が明らかな症例

明らかな残存病変を有する場合の10年累積生存率は20%程度であり optimal 群との差異は明らかである ( $0.005 < p < 0.01$ )。しかし、消化器腫瘍などの他科領域の癌と比較すれば積極的化学療法の意義は高いと考えられ、この群の症例に対する緩和医療の導入の時期が、今後、最も大きな問題となろう。

#### 3) 化学療法の有効性が不明な症例

small cell carcinoma、hepatoid carcinoma、poorly differentiated cancer など有効な治療法が不明で、経過の予測が不可能であった症例を提示する。

インフォームドコンセントが常識化してきた現在、患者側の選択肢が重んじられるが、適切な薬剤の選択が予後を左右し得ることは明らかであり、真に有効な治療こそが QOL に寄与できると思われる。

# シンポジウム (II)

## 骨盤内外科と感染

司会 名古屋市厚生院外科 品川 長夫  
京都府立医科大学産婦人科 保田 仁介

### 司会のことば

骨盤内手術では、腸内細菌、腔内細菌あるいは尿中細菌などによる術中汚染が避けられない場合が多い。骨盤内手術のうちで骨盤内臓器全摘術は、直腸癌などが子宮あるいは膀胱などの他臓器への浸潤のため、より根治性を追及して施行されるものである。しかし、見方を変えれば、この手術は compromised host に対する極めて侵襲の大きい代表的な手術といえる。このため術後感染の頻度も高く、その予防と治療については論議されてきたところである。一方、この手術は、外科、産婦人科および泌尿器科の医師が互いに協力しあって施行すべきものであるが、経験例数が増加するに従ってある程度は各科任せとなってくるのが現状のようである。この手術では術前腸管処置が必要であり、腸内細菌、尿中細菌および腔内細菌などを目標とした術後感染予防などが重要となる。外科医、産婦人科医および泌尿器科医からみた理論的な術後感染予防対策が必要であることは言うまでもな

い。しかし、本学会に限らず、今まで骨盤内手術をテーマとして臨床三科が揃って討論する場はほとんどなかった。本シンポジウムでは、まず、外科からは直腸肛門手術を中心にして、術前腸管処置、周術期における汚染の程度、術後感染症の種類と頻度および抗菌薬の投与原則などを、産婦人科からは、子宮癌と卵巣癌を中心に腔内細菌と術後感染の関連から術後感染対策を、泌尿器科からは尿中細菌を指標にして前立腺の手術と術後感染について、および膀胱全摘時の腸管利用尿路変向術における感染症について腸内細菌をも考慮した予防対策について述べていただく予定である。骨盤内手術時の術前処置(抗菌薬投与を含む)、予防的抗菌薬の選択などを含め感染予防と治療について討論する予定である。科別ばかりでなく臓器別にみても領域を越えた討論が少なくなりつつある昨今である。癌手術の根治性とともな術後感染予防は共通の問題であり、各科のより良いところを取り入れる努力も必要である。

## 〈骨盤内外科と感染〉

### 1. 直腸癌周術期における骨盤内感染症の現況と予防対策

和歌山県立医科大学第二外科 石本喜和男・谷村 弘

骨盤外科のなかで腸管手術が泌尿器・婦人科の手術と異なる点は、 $10^{11}/g$ の腸内細菌が常在している腸管を切開開放するため、準汚染ないし汚染手術となることである。

術前のColon preparationとして、ごく最近まで、腸管非吸収性抗菌薬を用いたAntimicrobial preparationが行われてきた。直腸癌術後の術野感染から腸内細菌由来の*E.coli*や*K.pneumoniae*などグラム陰性桿菌が優位であったが、最近では*E.faecalis*やMRSAのグラム陽性球菌や、*P.aeruginosa*、真菌などセフェム系薬剤の抗菌力の圏外にあるものが多く検出される。10年間の直腸癌手術203例のうち、泌尿器・婦人科臓器の合併切除が17例、10例ある。術野感染である創感染は7.2%、骨盤内感染は8.2%で、遠隔感染として呼吸器感染1.4%、腸炎2.6%、尿路感染2.6%、カテーテル感染2%、敗血症0.6%であった。グラム陽性球菌では、*E.faecalis*が半数を占め、グラム陰性桿菌では*E.coli*、*E.cloacae*が多く検出され、最近では*P.aeruginosa*の検出が増加している。

日本化学療法学会術後感染予防委員会の調査によると、直腸癌症例の術前に経口抗菌薬を投与しなかった群( $n=123$ )と投与した群( $n=50$ )との間で術後感染症の検出菌を比較すると、非投与例では*E.faecalis*と*P.aeruginosa*が多かったのに対して、投与群では有意ではないがMRSAが多く検出された。Antimicrobial preparationは薬剤によっては生理的な腸内細菌叢を著しく乱すものがあり、術後にMRSA腸炎が多発し始めた1980年代後半から見直され、最近、直腸癌の術前には施行しない。

教室における術前・術中・術後の感染症対策は

#### 1) 術前のcolon preparation

①術前夕刻にPolyethylene glycol製剤(ニフレック®)

2,000mlを服用させて腸管洗浄を行う。(2)大腸内視鏡の通過が不可能な腸管狭窄を伴う症例に対しては術前4日間以上の絶食と中心静脈栄養管理で前処置を行う。(3)抗菌薬は使用しない。

#### 2) 術中対策

(1)腹部にバイオドレーフを使用して、皮膚常在菌の混入を予防する。(2)皮膚と腹膜は創感染予防のため左右ともに数針縫合して腹腔内の汚染が腹壁に及ばないように配慮する。(3)手術開始と同時に第2世代セフェム系抗菌薬1gの30分間点滴静注を行い、3時間以上の手術ではもう1クール追加する。(4)吻合前に口側および肛門側腸管を各3cmを0.1% Povidone iodine 溶液で洗浄を行う。(5)閉腹前には腹腔内全体を生理食塩水3,000mlで、明らかに汚染手術の場合には5,000~10,000mlで十分に洗浄する。

#### 3) 術後感染症対策

①腹腔ドレーンは閉鎖的に管理する。②術後に予防的に使用する抗菌薬は、常在菌の好気性グラム陰性桿菌である腸内細菌、嫌気性グラム陰性桿菌である*Bacteroides*属と皮膚常在のグラム陽性球菌を対象とするという観点から、セフェム系薬を第1選択とし、投与期間は4日間とする。③栄養状態、併存疾患、手術侵襲(手術時間、出血量)は術後感染症の発生率を高めるので、投与期間または投与量に配慮する。④第4病日までの腹部所見、ドレーンの性状、熱型、術後の白血球数、白血球分画、CRP、胸部X線を総合判断して、抗菌薬の中止か、治療的抗菌薬に切り換えるかを決定する。この際、教室で考案したファジー理論を積極的に活用する。⑤治療的抗菌薬は、カルバペネム系薬の点滴静注を用いる。

## 〈骨盤内外科と感染〉

### 2. 大腸癌骨盤内手術における術後感染予防のための新しい腸管術前処置の検討

広島大学第一外科 竹末 芳生・松浦雄一郎  
同総合診療部 横山 隆  
同検査部 板羽 秀之

【目的】大腸手術とくに骨盤内操作を伴う低位前方切除術や直腸切断術では術後感染が高率であり、従来感染予防目的で腸管術前処置として非吸収性経口抗菌薬3～4日間投与が行われてきた。しかしこの処置による腸内でのMRSA等の耐性菌増加が報告され、現在では抗菌薬を使用せずポリエチレングリコール電解質溶液（ニフレック）のみの機械的術前腸管処置が主に行われている。一方欧米では医療保険制度が定額払い方式の関係から、予防抗生剤投与が術後1日と短期間であり、術前日のみの経口抗菌薬による腸管処置の併用が再評価されている。そこで今回我々は適切な大腸術前処置について検討を行ったので報告する。

【方法】大腸癌待機手術62例（骨盤内手術27例、その他35例、subileus症例は除く）を対象とし、1) 機械的処置群：ニフレック服用のみ、2) 1日抗菌群：術前日カナマイシン、メトロニダゾール各500mg 3回投与+機械的処置、3) 3日間抗菌群：術前3日間、カナマイシン、メトロニダゾール各250mg、1日4回投与+機械的処置に分け、腸粘膜拭い液、閉腹前腹腔内洗浄液の細菌培養を行い、術後感染率も併せ検討した。予防抗生剤はセフトラゾールを術中より3日間使用した。

【結果】各群に占める骨盤内手術の割合は40～50%であり差を認めなかった。洗浄液菌陽性率、術後感染率は骨盤内手術では55%、25%であり、他の大腸手術23%、6

%と比べ高率であった。各群の洗浄液菌陽性率は1日抗菌群13%であり、3日間抗菌群64%や機械的処置群40%と比べ有意に低率であった。主な検出菌は3日抗菌群では100%グラム陽性菌(GP) (腸球菌5株、ブドウ球菌2株)であり、機械的処置群では嫌気性菌が71%に分離された。腸粘膜拭い液では、菌陽性率、検出例における各菌種分離率は、1日抗菌群56% (グラム陰性菌 (GN) 89%、GP56%、真菌6%、嫌気性菌0%)、3日間抗菌群91% (GN45%、GP82%、真菌27%、嫌気性菌0%)、機械的処置群100% (GN92%、GP40%、真菌32%、嫌気性菌68%) であった。術後感染率は1日抗菌群13%、3日間抗菌群9%、機械的洗浄群17%であった。

【考察、結語】大腸癌のうち低位前方切除術や直腸切断術などの骨盤内手術では術中汚染が高率であり、術前腸管処置の必要性が推察された。また今後わが国でも出来高払い方式から、定額払い方式へ移行されれば、術後予防抗生剤投与期間も現在の3～4日間から短縮されることが予想され、大腸癌手術における経口抗菌剤による術前腸管処置が術後感染予防のためさらに重要な因子になってくると考える。今回の結果では抗菌剤術前3日間投与では菌交代現象による腸球菌やブドウ球菌などのGPの増加が、機械的処置のみでは嫌気性菌による術中汚染が証明され、術前日抗菌薬投与+ニフレック服用が最も有効な術前腸管処置と考えた。

## 〈骨盤内外科と感染〉

### 3. 卵巣癌周術期における骨盤内感染症の問題と対策

国立福山病院産婦人科 平林光司

過去5年間(1992~1996)に当院で卵巣癌にて開腹手術を行った125例中、Ia、Ib期の38例では、周術期感染発症例はなく、リンパ節郭清や準広汎術式などを必要とする73例のIc→Iv期では11.0%、合併切除術を行うことが多い(42.9%)再発14例では、21.4%に周術期感染症を認めた。11例の感染症名は、汎腹膜炎=2、骨盤腹膜炎=3、術後子宮傍組織炎=3、リンパ嚢腫化膿症=2、腹壁ドレーン化膿症=1である。子宮頸癌症例も含めた経膈ドレーンからの検出菌は、202例中182株が分離されEnterococcus spp.を中心としたグラム陽性菌(58.8%)、E.coliを中心としたグラム陰性菌(36.8%)、Bacteroides fragilis groupを中心とした嫌気性菌(4.4%)、菌(-)が15.8%に認められた。卵巣癌症例における経膈ドレーンからの検出菌は、それぞれ73.8%、21.7%、4.3%で、菌(-)は44.4%であった。

予防投与剤はリンパ郭清を伴う術式では、FMOX、CMZ、CZOPにほぼ限定しているが、その理由を述べる。1)当院でかつて臨床治験を行った $\beta$ -lactam18剤について無効であった症例、すなわち難治性の7婦人科領域感染症の第一位は術後リンパ嚢腫化膿症で、その4つまでが膿瘍形成、5つが癌を基礎疾患としていた。そして病巣から分離された菌の抗菌スペクトルからみて投与剤適格であるにも拘らず、無効であった20例についてその原因を追及したところ、第一位は膿瘍形成で、次にPSの不良、Bacteroides fragilis groupとの混合感染が原因と推定された。これらの諸因子を合わせ持つ進行・再発卵巣癌の手術に際しては、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を持つ薬剤の予防的投与が必要と考えられる。2)

骨盤死腔炎(術後子宮傍組織炎)発症の最大の原因は、術後滲出液、リンパ液の貯溜→膿瘍形成であり、適切なドレーンの装着と管理が重要であると共に、骨盤死腔炎発症46例から分離された菌種からみて上述の3剤は適している。3)広汎手術後の排尿障害、膀胱尿管逆流現象はかつては重要な研究テーマであったが、最近では殆ど問題視されなくなった。その大きな原因として予防投与剤の進歩によって、術後の骨盤内感染が全体として制御された結果、膀胱機能の早期回復がもたらされた為と考えられる。その証左として、1 cephems以前では術後腎盂腎炎が20.7%に発生していたが、2 cephems以後の発生は1.5%に激減している事実をあげたい。リンパ郭清を伴う手術においては、骨盤死腔にリンパ液が貯溜することはやむを得ないが、これが膿瘍形成に至らないようにせねばならない。防衛医大産婦人科の永田教授は1983年より骨盤腹膜無縫合法を提唱しておられ、当院でも1995年よりこれを試みているのでその成績を紹介したい。骨盤腹膜無縫合法によりリンパ嚢腫の発生頻度(52.4%→46.4%)は変わらないが、浅在性で大きさも小さくなり、リンパ嚢腫化膿症の発生頻度(19.5%→2.9%)は激減した。イレウス発生は無し(0/69)。対策:1)進行・再発卵巣癌手術においては、適切な予防投与剤、ドレーン装着と管理が重要。2)化療奏効率が70%を超えるレジメをもつ卵巣癌では、積極的にNeoadjuvant chemotherapyを行って合併切除率を低下させる事が、周術期感染症の重篤化防止上大切である。3)骨盤腹膜無縫合法は、術後リンパ液の貯溜を軽度にして感染症発症を減少させ得ると思う。

## シンポジウム (II)

### 〈骨盤内外科と感染〉

#### 4. 子宮癌手術と骨盤内感染

京都府立医科大学産婦人科 保田仁介

子宮癌に対する手術のうち初期癌に対するものではその周術期に感染症を認めることはほとんどない。一方進行癌に対する広汎子宮全摘術では骨盤内のリンパ節廓清と子宮支持組織の広範な切除を行うが、骨盤死腔炎すなわち術後の子宮傍結合織炎の発症は術後感染予防にペニシリンおよび第1世代セフェム剤が使用されたところは30%以上であったが、第2世代セフェム剤が使用されるようになってから以降は約10%程度となり、最近3年間では10%以下であり、その頻度は減少してきている。

術後骨盤内感染症の分離菌はグラム陽性菌 (50.3%) では腸球菌が63.8%で最も多く、グラム陰性菌(30.8%)では *Enterobacter* sp.が増加している。また嫌気性菌 (18.9%) では *Prevotella* sp. や *Bacteroides* sp.が多い。

本手術の術後においては骨盤内感染症のほか従来から尿路感染症が重要であったが、現在周術期の骨盤内感染症の減少とともに尿路および排尿障害の回復は早く尿路感染症は大きな問題とはなっていない。術後の骨盤内リンパ嚢腫の感染は術後早期のドレナージを十分行うことで減少しているが、いったん起こるとなると治療困難な感染症である。

一方我々は広汎子宮全摘術を必要とする進行癌ではそ

の1/3の症例で腔管解放以前の骨盤より出液中から既に菌を検出すること、そして術後骨盤内感染症の起炎菌は腔内細菌よりもこれらの菌と関係が深いことを報告したが、術前動注化学療法を行った症例では全例で腔解放以前の骨盤滲出液に感染を認めた。特に嫌気性菌は術前動注化学療法を行わなかった症例では33%の検出であったが、動注化学療法を行った症例では全例で検出された。今後術前化学療法を行う進行症例は手術の完遂度を上げるためにも増加すると考えられるが、その際子宮傍結合織の感染は重要になると考えられる。

子宮癌術後の感染予防としては骨盤死腔への移行や分離菌の動向から FMOX、CTM、CMZ を中心に使用しているが、手術開始後早期に1回目の投与を行い、投与期間は術後4日間としている。またドレーンの抜去もこの時期までに行うこととしている。また術前動注化学療法を行った症例に対して術前の抗菌化学療法と術中の抗菌剤投与についてその有効性を比較しているが、現在までのところでは差は認めていない。

今後の周術期感染症対策としては、特に消化管や尿路の合併切除を行った症例や neoajuvant chemotherapy を行った症例などでの術前の結合織感染対策やドレナージなどが重要である。



## 〈骨盤内外科と感染〉

### 5. 膀胱全摘・腸管利用尿路変向術

神戸大学泌尿器科 荒川 創一・李 勝・宮崎 茂典・松井 隆・守殿 貞夫

骨盤内臓器を扱うことの多い泌尿器科領域において膀胱全摘術は、その後に引き続いて行われる尿路変向術もあわせると最も手術侵襲の大きいものの一つに挙げられる。なかでも術中に腸管を開放することから術野汚染を来すことの多い腸管利用尿路変向術が選択された場合、尿路ステントカテーテルやドレーン留置期間が長いこともあいまって、術後に種々の感染症を併発しその対応に苦慮することがしばしば経験される。今回、本手術施行後の感染症の発生状況を検討し、術後感染の risk factor と予防的抗菌薬の投与方法等につき考察を加え、論議に供したい。

対象は1986年1月～1996年12月までの11年間に神戸大学泌尿器科で膀胱腫瘍およびその他の疾患で膀胱全摘・腸管利用尿路変向術を施行されたもののうち評価可能であった74例である。年齢は43～79歳（平均63歳）で男性57例、女性17例であった。選択された術式は自然排尿型代用膀胱（以下 Neobladder）34例、自己導尿型代用膀胱（以下 CUR）18例、回腸導管19例、S状結腸導管3例であった。

術後感染症の発生頻度は創感染（発赤のみなどごく軽度のもも含める）42例（56.7%）、上部尿路感染6例（8.1%）、腹腔内感染7例（8.3%）および呼吸器感染2例（2.4%）であった。以下最も頻度の高かった創感染についての解析結果を示す。術式別の創感染発生頻度は Neoblad-

der17/34（50%）、CUR13/18（72%）、回腸導管9/19（47%）、S状結腸導管3/3（100%）で、CUR および S状結腸導管施行群でやや高くなっていた。術前抗腫瘍化学療法施行の有無と創感染の関係をみると、施行群で25/40（62.5%）、非施行群で17/34（50%）に創感染が認められ、前者で頻度が高かった。手術時間と創感染の関係では、創感染を認めた42例の平均手術時間は574分で、創感染のなかった32例の530分に比しやや長くなっていた。術中出血量（尿管を切断することによる術野への尿漏出を含む）と創感染の関係は、感染群の平均が2796ml、非感染群では2113mlと感染群で多くなっていた。以上より術前抗腫瘍化学療法、手術時間および術中出血量は創感染の risk factor と考えられた。また術後の体温、末梢血白血球数およびCRPの推移をみると、創感染を予測あるいは診断するうえで、術後4日目以降における38℃以上の発熱あるいはCRP高値（ $\geq 10\text{mg/dl}$ ）が有意な客観指標となっていた。

術後予防投与抗菌薬としては、第2世代セフェム系単剤および PIPC+AZT 等の併用療法が比較的良好な予防効果を示していた。

シンポジウムでは、これら膀胱全摘・腸管利用尿路変向術施行例の術後感染解析結果をふまえて感染予防の指針について考察してみたい。

## 〈骨盤内外科と感染〉

### 6. 前立腺癌と前立腺肥大症

産業医科大学泌尿器科 松本哲朗

泌尿器科領域における骨盤内臓器手術の中で、前立腺手術は最も頻繁に行われるものの1つである。前立腺癌に対しては、最近、根治的前立腺全摘除術が多くの施設で行われている。また、前立腺肥大症に対する、手術法は内視鏡手術が主流であるが、大きな腺腫に対しては、開腹手術が行われる。

これらの前立腺に対する手術は術後感染症の頻度の高い手術方法の1つである。即ち、これらの疾患は術前に尿路感染症を合併していることが多く、尿道、膀胱を扱うため、感染症を合併しやすい。また、術後感染のリスクファクターとして、手術時間と出血量が重要である。

このような手術においては、ブドウ球菌、腸球菌など

のグラム陽性菌による術後感染が多い。従って、このような細菌をカバーする抗菌薬の選択が必要である。また、我々は、このような手術に対しては、耐性菌誘導の防止およびコストベネフィットの点から、感染予防として術中および術後1回の抗菌薬投与のみとしている。この方法では4日間投与に比較し、感染率のわずかな上昇はあるものの、臨床的には問題ないものと考えている。周術期における慎重な経過観察を行い、感染症の早期発見と早期治療が重要となる。

このような点について、我々のデータを中心に検討した結果を報告し、討論したい。