日本化学療法学会第 10 回総会特別講演

化学療法10年の回顧と将来

座長 市川篤二

1) 総論

佐々貫之
関東逓信病院

はじめに

化学療法学会の発足以来本年をもつて10周年を迎え，その生い立ちから今日までを回顧するに，化学療法の遂げた長足な進歩は真に輝しく，驚異に値するものあるを今更のように気ずくのである。他方，それに伴つて或いは予期し或いは予期しなかつた多くの新しい問題が派生し，また他の学会との関連が深まり，さらに広く実社会に種々な影響を及ぼし，これらが相錯綜して，その歩みきたつた跡は甚だ複雑である。よつて演者はこの関係を全貌的に眺めるために，つぎの項目に分析・整理して考えたい。以下総論としてその要旨を述べるに止めるが，他演者の講演との内容重複をなるべく避けようと思う。

1. 化学療法学会の生い立ち
2. 化学療法学会の歩み
3. 化学療法学会と保険診療
4. 化学療法剤の進展
5. 化学療法基礎方面の進歩
6. 化学療法臨床上の進歩
7. 化学療法の副作用（副現象）
8. 化学療法の副産物
9. 化学療法による疾病の変遷
10. 化学療法の今後

学会の生い立ち

本学会の母体というべきは日本抗生物質学術協議会である。これは早くも終戦の翌年に生れ，少壮学者（今日では本学会を代表する権威者）によつてもり立てられてきたが，化学療法学会はこれより5年後れて，これら若き学者の熱心な叫びから設立する運びとなつた。当時演者は内科学会から選出された1評議員であつた関係上，この熱望を実現すべく評議員会席上において化学療法学会が新しい1分科会として公認されるよう強力に主張した。これには，長足に伸びゆく化学療法の重要性とともに専門化して横に拡がる各分科を縦につないで医学を綜合しうる意味において，本学会存在の意義深い所以を力説した。その結果，他の多くの既存学会をさしおいて，わが学会が先きに公認されるに至つた。その設立から公認にいたるまでの年月日はつぎの通りである。

日本化学療法学会設立……1953. 1. 24
同学会　第1回理事会……1953. 7. 3.
同学会　第1回総会……1953. 7. 4～5.
日本医学会第 43 分科会公認…1954. 2. 20.

学会の歩み

本学会総会開催は今日まで 10 回，会長・開催地・開催月日，その特別講演・宿題報告・シンポジウム，その他一般講演は省略するが，学会事務所の記録からこれらを順を追つて眺めるとき，化学療法がどのように進歩してきた跡が窺えて興味深いのを覚える。なお，その間東日本・中日本・西日本支部が相ついで誕生し，その総会はすでにそれぞれ 8, 9, 4 回開催されている。

学会と保険診療

本学会は設立以来常に社会保険診療と種々な接触を保ち，これに対し貢献したところは少なくない。その一つは日医において刊行された抗生物質療法の指針（第1版昭和 28 年1月，改訂版昭和 31 年 11 月，その後増補）はその執筆委員が日本医学会の各臨床分科会から選ばれており，何れも化学療法学会を代表するものであつた。本指針は，他の治療指針と同様に，実地医家が急速に進歩し複雑となつた化学療法を迅速かつ適確に応用するに便ならしめる目的をもつて作製されたのであるが，その内容は広汎に社会保険診療にとり入れられ，かなりの大冊である。そのほか，結核の治療指針や日医の疑義解釈委員会においても，同様な活躍のあつたことを忘れられない。さらに，本学会は先きに PCV，その後 KM，合成 PC などについても，全国学会人の協力の下にそれらの実際的価値を速やかに決定するべく，シンポジウムの形式をとつてきた。以上はいずれも単に保険診療のみならず，広くわが国一般医療の内容改善とその普及を促し保健上国民の福祉増進に向つて大いに寄与したことはいう迄もない。

なお，昨年夏 日医と厚生省との合意の下に開かれた医療懇談会の了解事項に基いて，保険診療の内容改善の原案が本学人の手によつてできている。今回はとくに市川理事長の名において本学会がその真価を認めている優秀な化学療法剤が保険診療に採用されるよう厚生大臣に建議書が提出される筈である。

化学療法剤の進展

これについては続いて述べられるであろうから，多言しない。ただ過去 10 年間において，発見はそれ以前に遡るものもあるが，わが国で広く使用されるに至つた主な薬剤をつぎのように分けて表示する。これより見れば，10 年前までには PC·SM·CP·CTC·OTC など数種の抗生剤が実用に供せられていたのに過ぎない。

A. 合成剤

1. SA 剤とくに持続性 SA 剤
2. 抗結核剤 (Tb1, PZN, INH, 1314 Th)
3. 抗腫瘍剤 (TEM, TESPA, 8-AG, マーフィリン)
4. その他（ニトロフラン系薬剤など）

B. 抗生剤

a. 新しい薬剤（基準に入れられたもの）

EM, FR, TC, VM, BC, SKM, LM, PL, GR-J, CZP, NYS, ATH, NB, CRM, VR, KM, CL, CS, TRM, OM, THZL, ACT, MT, DMC, PRM, GRF, MK, CHRM, SPM, AMPH, PNT, GR-D

b. 新しい誘導体と製剤（代表的なもの）

PCV, PE-PC, DMP-PC, MPI-PC, AB-PC, PP-PC, DOSM, CP Na succinate, CP Morpholine acetate, Pyrrolidinomethyl TC, Propionyl EM lauryl sulfate, Triacetyl OM

化学療法基礎方面の進歩

主な項目だけを列挙し，内容にはふれない。

化学上の進歩

薬剤の構造決定・合成・定量など

製造法の進歩

薬理学上の進歩

薬剤の抗菌作用・作用機序・血中濃度・吸収・排泄・体内分布・薬剤の毒性・各臓器に対する作用

薬剤-病原体-生体の相互関係

化学療法臨床上の進歩についても項目を並べるに止める。

薬剤の適用

適用・選択・使用法

薬剤の併用

a. 化学療法剤同志

b. 他の薬剤と

c. 他の療法と

薬剤による診断法

化学療法の成果

副作用とその対策

化学療法の副作用ないし副現象

薬剤そのものによる直接副作用（例：SM, KM による第 8 脳神経障害）のほかに，化学療法の結果ひき起される現象として種々な間接副作用（副現象）が知られてきた。これには

1. 薬剤によつて生体内で惹起される各種の反応（例：アレルギー現象）
2. 生体内に寄生する病原体分布の変動(菌交代現象)ないし起炎菌の交代（菌交代症）
3. 治療中における病原体の薬剤耐性獲得
4. 耐性菌感染症
5. 治療した結果として新しい疾病ないし病態

などが挙げられる。

以上不利な副作用に対し，生体に有利な副作用（成長促進効果・放射能抑制作用など）があり，これらも臨床上に応用されている。

化学療法の副産物

化学療法剤は，医学上におけると同様に，獣医学上や植物の疾病に対しても使用されるが，それ以外に本来の化学療法の目的とは別の意味において種々な方面に応用されるようになつた。医学上には上述したように有利な副作用が活用されているが，獣医学方面では家畜の成長促進・精液保存などに，農学方面では植物の病害や害虫の防除，鼠族の駆除などに，水産方面では魚類の腐敗防止，海藻の病害防除などに，工業方面では塗料に加えるなどに，応用されている。このように薬剤の本来の目的以外に実用されるときは，これを化学療法の副産物として別個にとり扱うべきであろう。

疾病の変遷

最近における臨床医学長足の進歩，とくに強力に作用する薬剤の登場によつて従来自然の姿において見られた疾病は種々な意味において著しく変貌し，いわゆる医原性疾患 (iatrogenic disease) なる用語さえ生れた程である。これには化学療法の進歩が大きな役割を演じていることは言をまたない。この疾病の変遷は単に直接制圧される感染性疾患のみならず，間接には国民平均寿命の延長・死亡率とともに，成人病を含む他の各種疾患の罹患率・死亡率，従つてまたその順位などにも著しい影響を及ぼす結果を招来した。もちろん，感染症自体の罹患率および死亡率は種類によつて差はあるが，一般に著しい低下がみられる。例えば，かつての国民病としてざらに見られた性病の如きは新鮮な病型としては殆んどみられず，細菌性赤痢は年々流行の波があるので，一概に罹患者の数が減少したとはいえないが，死亡率の著明な低下のかたわら，保菌者はかえつて甚しい増加を示している。また同種疾患において起炎菌の移動が注目され，たとえば，急性肺炎は肺炎球菌による症例が減少し，ブドウ球菌ことに耐性菌によるものら増加したのが目立つてきた。なお一つの感染症であつても，化学療法の結果そ

の病態（経過・軽重・症状・併発症など）が著明に変化し，ために全く別種の疾患であるかの感を呈するものさえある。中には奏効して病態は強く制禦されても遂に治癒するに至らないか，または従来あまり見られなかつた後遺状態（例：結核性髄膜炎治療後の間脳人）の出現することがある。さらに既述した各種副作用ないし副現象による一連の疾病も医原性疾患に属する。

化学療法の今後

今日まで歩みきたり歩みつつある化学療法は将来も同様な進展をつずけるであろうが，その前途にはなお広汎な研究領野が残されている。差し当りとくに解決すべき重要課題として要望されるものは大きな盲点の解消，すなわち，悪性腫瘍と小型ウイルスによる感染症，その他真菌症などを十分かつ強力に制圧して治癒せしめうる薬剤の発見である。この種の研究は決して容易ではなかろうが，現在多くの学者の倦まない研究の歩調から推して成功の彼岸に達することは疑いなく，またその時期は必ずしも余り遠き将来ではあるまい。

いま一つ化学療法の将来として演者が密かに考えているものはその意味をもつと拡大してはどうかということである。元来化学療法は化学物質を用いて行う感染症の原因療法であると狭く定義されていたが，後には生体内細胞の変異によつて生じた腫瘍細胞の制圧にまでその意味が拡げられた。それならば，もつと拡げて，凡そ種々の疾病においてそれを惹起する直接にして不可欠の原因を化学物質によつて抑制ないし除去して治そうとする治療法にまで敷衍してもよいのではないか，換言すれば，腫瘍の外科的剔出やビタミン・ホルモンなどによる補充療法とならんで化学物質を用いて行う特殊の原因療法であるとしたらと思うのである。若しそのように解釈されるのならば，化学療法の開拓すべき将来はなお遙かに広大となり，重要な研究課題は無限にあるといえよう。

1) 総　　論

美甘義夫
関東中央病院長

化学療法の始めをエールリッヒ一秦のサルバルサンとするならば，本年はそれから半世紀を少し過ぎたことになる。そしてその間を大体次の3つの時期に分けることができるであろう。

第1期はサルバルサン時代，第2期はスルファミン時代，そして第3期はペニシリンに始まる抗生物質時代である。

サルバルサンは今日スピロヘータ感染症の治療界からも姿を消しつつあるが，スルファミン剤は抗生物質時代にも重なつて，持続性サルファ剤・抗結核剤などとして声名を保つている。しかしサルファ剤はその臨牀作用の観察から，糖尿病治療剤，利尿剤ないしは利尿降圧剤として大きく展開して行きつつある。

従つて今日化学療法といえば，抗生物質，特に抗細菌性抗生物質療法といつても誤りではない程である。わが化学療法学会は丁度この抗生物質療法の最盛期に発足したことになる。その前後の事情は唯今も御話しがあつたが，私共が最初にペニシリンを使つた昭和 21～22 年頃の思い出は今も忘れられない。

当時アメリカから幾らか精製されたペニシリンが所謂闇市場で入手はできたようであるが，筆者の当時在職した伝研では試験管内で試作されたものを，細菌濾過器で濾液してそのまま筋肉内に分割注射したものである。それでも肺炎などは1日か2日で解熱して，一般状態も見る見る好転し，効果のすばらしいのに驚いたものである。その後は急速に大規模製造や精製過程が進歩して，精製度の高いものが提供されるようになつた。しかし初めは 1mg 当りの単位数も充分でなかつたが，この時代の製品を用いて，筆者等はペニシリンの発育阻止濃度以下の低濃度は，細菌の発育を寧ろ促進する作用が認められるというような実験結果を発表したことがあつた。

この結果はその後の純度の高い製剤を用いての追試では再確認されないから，共存した不純分の作用と考える他ない。しかしこのような実験は交替菌現象とか，抵抗の発生という問題に発展してゆく一段階であつたかとも思う。また抗生物質の抽出残渣が家畜の飼料に利用され，発育促進作用が認められることは，上の実験と直接の継りを持つように思われる。ペニシリンに次いでストレプトマイシンの発見は，放線菌の産出する抗生物質を組織的に広く探究する端緒になつた。またクロランフェニコールの発見は，次の広域抗生物質の発見へと発展する先駆でもあつた。クロランフェニコールの化学構造の決定は続いて合成の成功となり，今日純合成で実用化されている唯一のものとなつていることは周知である。ペーシリンやテトラサイクリン系のものも，純合成が不可能ではないが，コストの点から尚お実用化には遠い現状である。

しかし昨今の新合成ペニシリンは，それ自身は抗菌力を持たないペニシリン核（6 APA）を生合成させ，それに側鎖を合成により附加して，全過程を生合成によつて出来たペニシリンと，種々の性質を異にしたものを作り出すことに成功し，ペニシリンのリバイバルとも云うべきである。

昨日も広くこの新合成ペニシリンが，シンポジウムで取り上げられたように，ペニシリナーゼに対する抵抗が

強く，腸管からの吸収で血中濃度が容易に高まり，さらにアレルゲン性が少ないなど，在来のペニシリンの欠点を除いた内服用の製剤として充分期待されるものであろう。

抗生物質が広く使われることになるに従つて，新らしく起つてきた問題は菌の抵抗性の獲得，即ち耐性菌の問題，このことと関連を持つ或いは持たない交代菌現象，およびアレルギー現象とであつた。これらの問題は臨牀上には極めて重要な問題で，対策も熱心に攻究された。これらは一口に言えば抗生物質の副作用，或は望ましからぬ面であるが，抗生物質の真価を傷つけるものではなく，寧ろいろいろな新らしい智識を提供する基となつた。

抵抗性の獲得は，初めの頃は突然変異・選択誘導・順応などの考えで実証や説明がなされていた。この考え方から新らしい構造の異る抗生物質を探求する努力が続けられ，今日殆んど数えきれない数のものが発見され，現に実用化されているものだけでも列挙する繁に堪えない。

赤痢菌などが試験管内継代で比較的容易にストレプトマイシンデペンダントになる現象は，微生物の環境適応の妙に驚かされたものである。

また抵抗の獲得を防ぐのに抗生物質相互或は抗生物質とサルファ剤その他の化学療法剤との併用理論が提唱され，これも広く実用化された。結核の3者併用療法の如きは，最も広く常用化している併用療法の例である。

その後臨牀上には単独又は併用抗生物質療法の経過中に多剤耐性の獲得という現象の起ることが気付かれた。このことは在来の耐性獲得の理論からは説明が困難とされ，昨日も秋葉教授の特別講演で述べられたように，細菌遺伝学的な考えの導入される機運を醸生し，種々な機序による染色体遺伝子の伝達機構が考えられ，その実証的実験も広く着手され始めた。

今日臨牀上の問題となつている耐性菌としてはブドウ球菌・赤痢菌・結核菌などを挙げねばならないであろう。これに対する対策として，構造の異る新抗生剤の利用，また最近の半合成ペニシリンにみるような，分子構造を部分的に変換した製剤を応用することなどが必要であろう。しかしこの問題はさらに将来にも繋る重要な課題である。

交替菌現象の問題も臨牀的に見逃すことはできない。この現象が細菌間に起る場合は，原因菌が変貌する場合もあり得るであろうが，耐性菌も広い意味の交替菌現象と考えることもできる。この菌交替で注目されるのは，深部真菌症が増加したという事実である。吾々の調査ではこの深部真菌症の増加は，抗生物質の我が国生産高の年次的増加とよく並行している。カンジダ症，クリプトコッカス症およびアスペルギルス症の3者が主要な深部真菌症である。一方深部真菌症の治療に用い得る抗黴抗生物質として，トリコマイシン，ナイスタチン，アンフォテリシンB，グリセオフラビン，X-5079 C などが応用されてはいるが，尚お表在性真菌症に対する有機水銀剤に匹敵し得るような満足なものはなく，将来の期待にかけねばならない。

次に抗生物質によるアレルギーの問題も，致命的ペニシリンショックなどが世間の視聴を集め，ペニシリンの使用にブレーキをかけたことは周知である。しかしこの事態も慎重な注意，予知法さらに適切な処置とによつて，今日殆んど致命的事故は起らなくなつている。最近の合成ペニシリンはこのアレルギー性副作用の解消にも一役を演ずるであろうことは既に述べた。

抗細菌性抗生物質及び化学療法剤が細菌感染を征服し，今日の日本人平均寿命の延長に，大いに貢献しているところであるが，とり残されたのが小形ウィールスと真菌であるといつてよいであろう。従つて今後の化学療法が指向するところも，この小形ウィールスと真菌ということでなければならない。化学療法の将来がここにも大きく懸つている。

さらに悪性腫瘍の化学療法の問題も次第に大きく浮き彫りされてきつつあることも見逃せない。この道は化学的製剤が先きに目的に達するか，抗生剤に類する生合成剤が先きになるかは，尚お予断を許さないが，化学療法の将来としては最も大きな期待分野であることは特に申すまでもない。

われわれは化学療法の発展によつて，感染症の大部分を征服し得るようになつたことを幸福に思うと同時に，この程度にまで化学療法を発展せしめた多くの学者の努力に感謝せずには居られない。この間に細菌の種属保存に対する根強い機構，細菌の代謝や遺伝というような生物学的機構の解明にも寄与となることが少くなかつた。これらの生物学上の諸問題の一層の解決が，同時に明日の抗生物質化学療法剤成功の鍵となるものであろう。

2) 内 科 領 域

(A) 一般感染症

大久保 滉
関西医科大学

まず，本邦の人口動態の統計から，化学療法が最も影響したと考えられる伝染病の罹患率，死亡率および肺炎死亡率の推移を伺つてみたいと思う。赤痢の罹患率は決して下つていないが，それによる死亡率は最近 10 年間に 1/10 近く迄下つておる。これについては小張氏の調

査による如く，排便回数の少ない，症状の軽い症例が多くなつていることによるとも考えられるが，化学療法の成果による部分も少なくないと考えられる。腸チフスは罹患率，死亡率共に激減しておるが，CM が使える様になつた昭和 25，26 年頃から死亡率が特に下つているのが目立つ。流行性脳脊髄膜炎についても，特に死亡率の減少が顕著であり，それに反し，未だ適切な化学療法剤が発見されていない所の日本脳炎は，罹患率，死亡率共に，動揺をくり返し，著明な減少をみせていない。次に肺炎および気管支炎の死亡率をみると，ペニシリン(PC) が本邦で実用化された昭和 22 年以降，年々死亡率が下つており，特に少年，青年，老年期において顕著である。

これら伝染病あるいは肺炎の罹患率，死亡率の推移については，他に多くの要因があろうが，少くともその致死率の改善には化学療法の功に帰せらるべき所が少なくないと考えられる。

以下．内科領域の一般感染症の内主要なものをとりあげ，諸家の成績を参照し私共の経験例を例示しながら，化学療法の推移をうかがつてみたいと思う。

1) **赤痢**——私共が取扱う赤痢の症例は数が少ないのであるが，それでもおよその化学療法の推移がみられると思う。昭和 31 年迄は未だサルファ剤の有効例があつたが，昭和 32 年以後は有効例が少なく，クロランフェニコル (CM) は依然有効例が多く，最近では新らしい治療剤として Furazolidone が用いられ，かなりの有効率を示しておる。名古屋東市民病院のデータの示す如く，耐性赤痢，ことに 3 剤耐性赤痢が昭和 32 年頃から急増しており，これに対する対策としてフラゾリドン，カナマイシン(KM) などが応用されておる。私も重症の耐性赤痢患者に KM 筋注と副腎皮質ステロイド（「副ホ」）とを併用して著効を収めた症例を持つておる。

2) **腸チフス**——本症には CM が尚依然として特効薬の地位を保つておる。しかし，ここに示す症例の如く CM に感受性がありながら，それのみでは効果不十分で「副ホ」の併用により漸く治癒せしめ得た経験がある。チフス性疾患に「副ホ」と化学療法との併用が有効率が高いことは北本教授の報告でも述べられている所である。その他，CM morpholine acetate の如き CM の注射薬が救命的に作用した症例もあり，この様な剤型の進歩も亦見逃すことができない。

3) **胆道感染症**——本症について私共の経験した症例 52 例で，化学療法の効果を概観してみると，CM 有効例が最も多く，TC 又は PC+SM がこれに次いでおる。この成績は昭和 32 年に本学会近畿支部総会特別講演で私が報告した成績と大差ない。この成績は私共の共同研究者 藤本が行なつた動物および人における抗生物質の胆汁内排泄形式，および 東大 真下氏の胆汁十二指腸液中の菌株の感受性検査成績を綜合して推定される所によく一致しておる。

4) **呼吸器感染症（肺炎および肺化膿症，気管支拡張症）**——呼吸器感染症の化学療法については 1 昨年の本学会総会における慈恵医大 上田教授の特別講演にくわしく報告されておる。上田教授の成績によると，呼吸器感染症から分離されたブドウ球菌は，PCG に対する耐性株が年々増加し，エリスロマイシン (EM) 耐性株もかなり多くなつて来ておるが，肺炎球菌は依然として感受性を保つており，したがつて，この場合にも耐性ブドウ球菌が問題となる。河盛教授が一昨年の耐性ブドウ球菌に関する内科学会宿題報告において集計された所では，敗血症のみならず，呼吸器感染症においても，薬剤耐性ブドウ菌を証明した症例は予後が悪いのがみられる。小島例は私が経験した PC 比較的耐性の重症肺炎例で，EM と「副ホ」の併用で救い得た例であり，北野例は耐性ブドウ菌を証明した気管支拡張症でスピラマイシン (SpM) が有効であつた。私共が分離したブドウ菌 SpM に対し 1.5～3.0 mcg/cc の感受性のものが大多数である。昨日のシンポジウムにもあつた合成 PC 剤もまたこの様な症例の治療に有用であり，佐野例はフェノキシエチル PC（シンシリン）ではじめて喀痰量が著しく減少した気管支拡張症の症例である。なお，私が関係した症例について肺炎および肺化膿症の予後の変遷をみると，当然のことながら，抗生物質時代になつてから予後が著しく改善されておる。

5) **敗血症**——敗血症の 1 種である亜急性細菌性心内膜炎の化学療法については，すでに三方教授により第 1 回の本会総会で特別講演がなされ，更に明日，本総会において同教授によりその後の進歩のあとが話される筈である。

私が経験した敗血症の症例を，昭和 24 年から 31 年迄の前期と，それ以後の後期とに分けてみると，連球菌による症例は後期になく，耐性ブドウ球菌によるものあるいは *Paracolon*, *Candida* などによるものが後期にみられた。最有効薬剤は，後期の症例ではオレアンドマイシン，SpM，KM，トリコマイシン (TrM) など最近 10 年間にわれわれが利用しうる様になつた抗生物質による治療成功例が多いことは化学療法の進歩を物語るものであろう。なお，私共の経験列の予後は前期では 8 例中 5 例が死亡しているのに後期は 10 例中 9 例が治癒し，死亡は 1 例にすぎず，後期の方が予後が著しくよくなつておる。東大上田内科の敗血症，亜急性細菌性心内膜炎の年次別治療効果をみると，やはり予後は漸次改善されて

おる。山本例は昭和 24 年に経験した症例で，*Strep. viridans* による亜急性細菌性心内膜炎で PC により，はじめて本症の治療に成功したものである。西村例は，はじめ血中から菌を証明できなかつたが，治療中に PC 耐性のブドウ球菌を証明し，SpM によつて治癒させ得たものである。阪部例は血中および尿中から *Paracolon* を証明し，これは KM にのみ感受性で，他の抗生剤にはほとんどすべて耐性であり，「副ホ」と KM との併用により治癒させることができた。

「副ホ」と化学療法との併用については，昭和33年の本総会で真下，勝両氏により特別講演がなされ，また，文部省科学研究費による総合研究班が北本教授を主班として組織され，この方面の研究が著しく進展したのであるが，北本教授により集計された所では，この併用療法がもつとも効果を発揮するのは，急性感染症では前述のチフス性疾患の他，髄膜炎，敗血症，肺炎である。その他の感染症では，深部真菌症では無効あるいは悪化例が多く，ただ私が報告したカンジダ敗血症の1列では病原体に対するアレルギー反応が強く，TrM と「副ホ」との併用が著効を示した。その他には肝炎，梅毒，急性脊髄炎にかなりの有効例がある。

以上，主要な一般内科感染症について化学療法の変遷，進歩のあとをふりかえつてみたのであるが，次に将来の問題はいかがかと申すと，これは各科領域に共通のことと思うが，(1) 更に多くの交叉耐性のない化学療法剤の出現と，(2) 耐性獲得の防止乃至は感性復帰の方法，更に(3) 確実な抗ビールス剤の出現が待望せられ，基礎的研究に従事される方々の成果を，われわれ臨床医は大いに期待している所である。

2) 内 科 領 域

(B) 肺結核内科方面

北 本 治
東京大学教授

緒 言

今から 10 年前 1952 年には，未だ「結核は化学療法で治るであろうか」と専門家のなかでさえいわれた程であつた。それまではストレプトマイシン，パス，チオセミカルバゾン，バイオマイシンが抗結核薬のすべてであつたが，イソニコチン酸ヒドラジドが1952年に登場し，そのご諸種のものが現われ，10 年間に結核化学療法の武器は相当豊富になつたのである。ここではこれらの進展の模様を逐一述べることはさけ，化学療法の問題として，もつとも本質的な，治療効果の点を中心として，その移り変りを辿ることとしたい。

1953 年頃の治療効果はどうであつたか。米国 Public Health Service で 1953 年に発表した成績では，SM 間欠，INH 毎日の併用で，20 週後のX線所見改善が 卅 19.6%，卄 29.4%，計 49% であり，菌陽性継続者は 21.4% となつている。SM 間欠，PAS 毎日の併用ではX線所見改善 卅 11.0%，卄 20.7%，計 31.7% で菌陽性継続者は 34.5% である。すなわち菌陰性化率は 78.6% 以下である。

1953 年には我国の結核化学療法研究協議会（いわゆる療研）から INH 毎日，PAS 毎日併用及び INH 週2日，PAS 毎日併用の成績が出ているが，4 カ月で好影響は前者で 58.2%，後者で 38.0% という状態であつた。

当時は，病型別，菌陰性化，X線所見改善等の系統的な集計は未だ行われなかつた頃であつた。

1954 年には Public Health Service の 32 週の治療成績が発表されたが，それによると (INH 毎日 PAS 毎日)，(SM 間欠，INH 毎日)，(SM 間欠，INH 毎日，PAS 毎日)の3方式では治療効果に殆ど差がなく，X線所見改善 卅 45.1～48.8%，卄 30.8～36.4%，計 75.9～85.2% で，菌培養陰性化は 89.4～96.5% に及んでいる (INH 毎日＋PAS 毎日) という服薬のみの注射を用いない方式で，菌陰性化 93.7% に達したことは大きな進歩というべきものである。

同年ピラジナミドが再認識され (INH 毎日・PZA 毎日) の併用で，菌陰性化 92% に達するとの報告があらわれた。

1955 年には，イギリスの Medical Research Council の成績が出ており，イギリスが当初からやつている SM 毎日法の一端がうかがわれるが (SM 毎日，INH 毎日) 併用で，菌陰性化率では (INH 毎日＋PAS 毎日) と同様であるが，X線所見改善で前者がまさつている。菌陰性化率は3カ月 75% であるが，後述の如く 5～8 カ月では 96% に達している。なお (SM 毎日，INH 毎日) では (SM 間欠，INH 毎日) に較べて INH 耐性出現が少いのである。

同年の我国の成績では (SM 間欠，INH 週2日間欠，PAS 毎日) のいわゆる日本式3者併用で軽快率 84% (9 カ月) となつている。

1958 年の Veterans Administration Hospital の成績では (INH 毎日，PAS 毎日)，(SM 毎日，INH 毎日)，(SM 毎日，INH 毎日，PAS 毎日) の3方式で，菌陰性化率は 5～8 カ月で夫々 82，89，86% を示し，殆ど3方式に差はないが数字としては (SM 毎日，INH 毎

日）がすぐれている。この際，空洞閉鎖率では直径2cm以下の場合，(2) または (3) の方式がまさり，4cm 以上では，(1) がまさつており一律に断定しえない。

1960 年には国立療養所化学療法研究班の成績が出ており (1) (SM 間欠，PAS 毎日)，(2) (INH 間欠，PAS 毎日)，(3) (INH 毎日，PAS 毎日)，(4) (INH 間欠，SM 間欠，PAS 毎日)，(5) (INH 毎日，SM 間欠，PAS 毎日）の5方式において，(1) から (5) への順に，菌培養陰性化率及びX線所見改善率が高くなり，12カ月では，(4)，(5) の方式がすぐれている。即ち8カ月の菌陰性化率をあげると，(1) から 64.1，67.5，72.4，84.4，91.1 となつている。

以上の各国の傾向を大づかみにみると，米国では (INH 毎日，PAS 毎日）が，イギリスでは (SM 毎日，INH 毎日）が推賞されており，我国ではいわゆる日本式3者，フランスでは INH 毎日の3者が主として推賞されて来た。これらの集計症例のバックグランドは同一でないので，一概にいうことは出来ないが大体の状況を知ることが出来るのである。

1960 年演者が第 6 回国際胸部医学会（ウイーン）に出席の前後に各国を視た際には，欧米ともに，ひろく行われている方式には (SM 毎日，INH 毎日，PAS 毎日）を初回治療の最初の 1～3 カ月行うものが多かつた。イギリスの (SM 毎日＋INH 毎日）と米国の (INH 毎日，PAS 毎日）の両者を更に合せたものである。副作用が増加しない限り，毎日法の方が一層強力であろうことは考え易いのであるが，それが実際にひろく行われている。

1961 年の Fitzgimons General Hospital における，第14回の Annual Symposium on Pulmonary Diseases において，Dr. RASMUSSEN のいうところによると，初回治療でもつともひろく用いられる方式は (INH＋PAS)，(INH＋SM)，(INH＋PAS＋SM) のそれぞれ毎日法であり，N. T. A. 分類の中等度及び高度進展では3者併用を用いる。その成績は，Cavity closure，X-ray clearing，Sputum conversion の3点では (INH＋PAS) と (INH＋PAS＋SM) の間に余り差がないが，再発と切除病巣中の菌陽性率に差があり，(INH＋PAS) 群には数例の再発があつたが (INH＋PAS＋SM) 群にはそれがなく，切除病巣中の菌は (INH＋PAS) に高率であつたという。なお SM 毎日法の場合，聴力障害を少くする点からヂヒドロストレプトマイシンを避け，ストレプトマイシン硫酸塩を使用している国が大部分である。

初回治療の効果を考える際，問題となる未治療患者耐性，Primary drug resistance (or Pretreatment drug resistance) についてみると，1954 年のアメリカの統計では SM 10 mcg/ml 以上 2.6%，1956 年著者の成績（日本結核病学会シンポジウム）では 5.9%，そのご 1957 年の療研では 6.4%，1959 年の療研で 8.3% と漸増している。

初回治療で菌陰性化が見られず，または空洞が残存するような場合のいわゆる再治療，第二次治療はどうであろうか。

二次抗結核薬として，ピラジナミドは 1954 年に効果を再認識され，それについて 1957 年の当学会特別講演（島本多喜雄教授）が行われている。

またサルファ剤は，1956 年に INH との併用で肺結核に用いうることが判明し，スルファイソキサゾール，スルファイソミジンのほか，持続性スルファ剤も用いられ，スルファメトキシピリダシン，スルファジメトキシン，スルファフェナゾール，スルファメトミジン等が同様の臨床成績を示している。これらの成績は 1，2 を除いて，1961 年に療研からまとめて報告された。

二次抗結核薬の雄であるカナマイシンは，1957 年当時の国立予防衛生研究所の梅沢博士によつて発見され，我国の世界にほこりうる抗生物質として余りにも有名である。結核の有力な治療薬であることは申すまでもない。

エチオナミド (Ethionamide) (1314 Th) (2-エチル-イソニコチナミド）は 1956 年に発見され，パスツール研究所の Dr. RIST やパリー大学 BROUET 教授らによる基礎並びに臨床成績をへて，数年後に喧伝されるに至つた。

これらの二次抗結核薬をどう組合せて，再治療を強力化するかは重要な課題となつている。

日本結核化学療法研究会（以下，日結研）では (KM＋TH＋CS) の3者併用による再治療を試み，SM 及び INH 耐性の患者において，6 カ月で 70% という高率に菌培養陰性化をみており，療研でも同様の方式で 44%（6 カ月）の菌陰性化をみとめ，耐性患者の再治療として予想以上の成績をおさめている。

また岩崎，砂原，五味，藤田，北本らは将来手術にカナマイシンを残すべき患者の点をも考慮した (TH＋CS＋SI) の方式を試み，6 カ月で 70% の菌陰性化をみている。

何れも，再治療方式として有力なものということが出来よう。

なお諸方式の比較が，厚生省医療研究助成補助金の協同研究（代表者　北本）によつても行われている。

また療研で外科療法部会では，耐性患者の外科療法に際し (KM＋TH) の併用方式で，合併症とくに気管支瘻の発生が少いことを報告している。

また副腎皮質ホルモン（そのグルココルチコイド）の抗結核薬への併用が導入され，その抗炎症作用，抗アレルギー作用等を応用することが行われるようになり，漿液膜炎は勿論のこと，重篤な急性進行性肺結核にも併用するようになつた。著者が先年文部省科学研究費による「感染と副ホ」班を組織して行つた協同研究成績の一部を示すと，軽快の速度が対照に比して速かである。併し軽快率そのものは6カ月ないし1年後の時点では大差がない。

最後に現在研究途上にある抗結核薬としては次の如きものがある。

Isoxyl（ベルギー）
Ethambutol（米）
Ruformycin（日）
Ilamycin（日）
Rifamycin（伊）等である。

今後の進展が望まれる。

ま と め

大きな傾向として，10年前には抗結核薬の数が5つに過ぎなかつたので，それらを長く使用する必要上，耐性出現をおそれるに急であつたが，近年は，二次抗結核薬が数多くなり，ことにカナマイシンやエチオナミドの如き強力なものが登場した結果，初回治療には間歇使用で耐性を少しでも少くしようとするよりも，毎日使用で強力に菌陰性化を計り，耐性出現すべき菌そのものを消失させることが，重視されるようになつた。

これと関連してINHやPASの耐性の境界も，10⟶1～0.1 mcg/ml，及び100⟶10 mcg/mlへと移行しつつある。再治療方式としては（KM+TH+CS），（TH+CS+SI）等が今のところ有力である。

このほか，INHの代謝ことにそれと人類遺伝学的関連性について興味ある研究があり，紹介すべくして紹介しえなかつた事項は少くないが，あしからずおゆるしを願いたい。

終りに，この機会を与えられた本学会会長 市川篤二教授はじめ関係各位に感謝する。

3) 外 科 領 域

外科方面一般

島 田 信 勝
慶大外科

私は外科領域の10年の回顧と将来ということについて申し上げることになつておるが，昭和28年に本学会が発足して昨年まで，つまり過去9年間の模様を学会雑誌によつて集計したものを中心にして話をすすめたいと思う。

先ず過去9回の日本化学療法学会総会でなされた宿題報告は8題あるが，そのうち3題は外科からのものとみてよい。

内容をみると癌の化学療法に関するものが2題で，1題は昭和30年に梅沢 石山両博士によつて「放線菌抗腫瘍物質の研究」いとう報告がなされているが，恐らく制癌剤を日本の医学会で宿題として大きく取り扱つたのはこれが最初ではないかと思う。本学会が癌の化学療法について先覚的であつたことを欣快に存ずると同時に，梅沢・石山両博士のけい眼に今更ながら敬服しておる次第である。その後癌の化学療法に関する研究報告は，本学会に於いては勿論，他の学会に於いてもとみに多くみられるようになつておるが，両博士の研究報告は少くとも我が国の抗腫瘍性抗生物質の研究に大きな一石を投じたものとして称讃したい。昭和36年には私と石井が，制癌剤投与による抗癌作用を少しでも増強出来たならばという念願から「制癌剤と白血球減少」ということで報告した。また教室の石井は昭和31年に「ペニシリンによる術後感染防止の実験的研究」を報告しておるが，これに前後してブドー球菌のペニシリン耐性株は次第に増加のきざしをみせて問題視されておるが，ともかくペニシリンによる術後感染防止法について一応の結論を出しておる。

同じく本学会総会で行われた特別講演は10題あるが，外科からは小生1人で「ペニシリンの局所使用と癒着」ということで，昭和30年に恐らく青柳教授の要請によつて講演をした記憶がある。当時は体腔内，殊に腹腔内にペニシリンを注入することの可否についてかなり問題になつておつたが，結局私はペニシリンの溶解濃度が腹腔内の癒着と密接な関係があるので，ペニシリンの腹腔内注入の乱用を強く警告した。

シンポジウムは総会で8題中6題に関係して外科から参加しておるが，主題は制癌剤，持続性サルファ剤，カナマイシン，注射用合成ペニシリン及びミカマイシン等に関するもので，これにシンポジウムの行われた年度を併せ考えると，殊に最近の新しい化学療法剤の出現の模様がよくうかがわれる。

次に支部総会の記録をみると，支部では何れも宿題報告はない。東日本支部の特別講演は5題あるが，外科からの参加者はいない。シンポジウムは6題で，菌交代症，経口ペニシリン，感染症の予防，耐性ブ菌感染症の4題に外科の方々が参加されているが，これまたテーマとシンポジウムの行われた年度を照し合わせると，時代の焦点となつた問題と化学療法進歩の跡がよくうかがわれる。

中日本支部総会の特別講演は6題であるが，外科からの参加者はいない。シンポジウム4題のうち，制癌剤に関する2題に外科からの参加者があつた。

西日本支部総会では特別講演7題中制癌剤に関する2題及び制癌剤のシンポジウム1題に外科から参加しておるが，ここ数年来各地で制癌剤に強い関心のもたれていることがよくわかる。

次に一般演題について申し上げるが，一々についてお話しすると極めて煩雑になり，時間もないので，演題を細菌の化学療法に関するものと，癌の化学療法に関するものに大別して，それ等に対する外科からの出題率がどんな模様であるかということを化学療法学会総会と各支部総会別にして観察してみると，先ず総会では細菌よりも癌に関するものについて外科からの出題率が高いのである。東日本と中日本では細菌と癌に関する関係が多少相反した傾向がみられるが，西日本では癌に関しては外科からの出題率が断然高くなつており，総会と略々同様である。

要約すると，外科医である以上炎症に対する化学療法に関心をもつのは当然のことであるが，それにもまして癌の化学療法に深い関心をもち，研究に精進されておることは，誠に喜ばしい現象というべきであろう。戦後外科学や放射線医学が著しい進歩を来したにも拘らず，癌の5年生存率は多少の改善をみたに過ぎない状態である。殊に外科医としてはこれ以上メスのみに頼つても，癌治療成績の向上は不可能であり，何等か他の強力な，例えば化学療法などに依存しなければならぬというのが識者の見解である。己れを知る者は人を征すということがあるが，癌治療の現状を知るものによつてやがて癌を征服していただくようなことが出来ればと念願し，期待しておる者である。

最後に外科医の立場から少し感想を述べさせていただきたいと思う。思い出すのは今から10数年前，関東，関西方面の若い同学の士が，佐々先生を中心に何回となく相集り，日本化学療法学会設立の必要性を熱心に説き，且つ努力された当時のことである。当時私も紅顔の美少年とはいえないが，少くとも若き血潮に燃えた青年外科医であつた積りである。あれから一昔を経た今日，当時の熱血溢るる学会創設の皆さんは，それぞれ重要なポストにつき各方面で大いに活躍されているが，これらの方方がほんとに日本化学療法学会の生みの親でもあり，且つまた育ての親でもあつたことを思い出し，ここに改めて敬意と感謝の意を表する次第である。

学会も極めて順調な歩みを続け，外科方面の炎症性疾患は殆んどメスを必要としないか，或いは最少限度の侵襲でよく治癒する現状となつた。あの難治な骨髄炎や放線菌症が殆んど手術を要せずに化学療法のみで治癒することを，10数年前に誰が考えたであろうか。術後感染症も5％にまで減少した。その他外科的疾患の病像の変遷，外科的手術侵襲の拡大及び手術成績の改善をみても，化学療法の偉大さにただ驚くばかりである。全く今昔の感とはこのようなことをいうのであろうかと考える。然し，外科的感染症にしても破傷風の如く，未だに死亡率の改善が少しもみられない疾患もあるし，また薬剤耐性菌や術後感染に関する問題，新しい化学療法剤の外科への導入，その他今後検討すべき問題はかなり多数残されていると思う。殊に癌に至つては過去10年間に漸く化学療法の端緒についたというのが現状ではないであろうか。先程も申し上げたように，日本化学療法学会は癌の化学療法に関するテーマをいち早く宿題としてとりあげた誇るべき歴史をもつているのである。勿論これが成功をみるまでには今後幾多の困難があるであろうが，本学会の会員の中から是非凱歌をあげていただきたいものと念願しておる。また，これが日本化学療法学会の義務でもあり，責任でもないかと一面考えておる次第である。来るべき第20回の本学会総会においては，癌化学療法の成功を祝す特別記念講演でもゆつくりうかがい，更にその祝賀会を盛大に催し得るようになることを，千秋の思いで期待しておる。

大変とりとめのないことを申し上げたが，以上で外科領域における話しを終りたい。

4) 小児科領域

藤井良知
東大分院

化学療法学会の運営に此の10年間与らせて戴いたものの1人として，化学療法の10年の回顧と将来に関する特別講演で小児科領域の部門を分担させて戴いたことは非常に光栄に感ずる次第である。

化学療法は抗生物質に通じ，化学療法学会は抗生物質の歩みと規を一にして来たわけであるが，抗生物質の恩恵を受けて来た世界各国の中でも，日本は抗生物質科学の最も進歩した国の1つとしてその立場は特別なものがあろう。

此の10数年間，私達が抗生剤としてむかえた数々。抗生物質学術協議会資料室で撮した写真をみると，中にはすでに姿の消えたものもあり，一つ一つが抗生物質科学の歴史を懐しく憶い出させるものである。

そして更に新しく登場して来る数々の新製品。その自信に満ちた無数の広告，これは日本医師会雑誌の僅か数冊にあらわれたものであるが，化学療法専門家ならずと

も完全に理解し，適正な使用に従うことは仲々容易ではないと想像される。

Ethical drugs の広告に厳しい米国，その米国でさえ最近の JAMA（アメリカ医師会雑誌）に載せられているおびただしい抗生剤の広告，広告技術の優劣などの他に私達に何か考えさす問題を含んでいよう。

さて小児は感染症の頻度が非常に高く，これが容易に致命的影響を与えるという年令層である。従つて小児科の立場からみる時は，各科共通の問題以外に，種々の特異な問題が生ずることは当然である。

抗生物質が小児に与えた偉大な恩恵はまづ乳児死亡率の減少からみるのがよいであろう。

戦前の高い死亡率は 1958 年約 1/4 に低下しておる。勿論治療医学，予防医学，及び社会経済学的向上全般が影響したことは云うまでもないが，スエーデン，アメリカ等の先進国家でもその傾向は同じである。その低下曲線を，ペニシリン，ストレプトマイシン，TC，CP 及びマクロライドの導入と平行して考えると，そこにある関係が想像される。その死亡原因を分析してみると，更に明らかなものが気付かれる。即ち 1935 年の死亡率を 100 にとつて比較してみると，肺炎，麻疹（この死因は 90% まで細菌 2 次感染による肺炎であるが），次に下痢，腸炎，ジフテリア，百日咳など，死亡数が激減した理由の大きな部分は抗生物質であろう。抗生剤に関係のない乳児の不慮の事故などは減少するどころか逆に増える傾向にある。

乳児死因の中には抗生剤に関係の少ない未熟児，先天畸型といつた乳児独特のものが入つて来て，しかも之が現在第 1 位を占めておる。従つて抗生物質の影響をみるには死亡率は乳児より低いものの，死因の大部分を感染症が占めて来た 1～4 年の幼児について観察する方が適当と申せよう。統計数値がストレプトマイシン時代に入つた1950年以後しか得られたかつたために，これを100 として，その後 10 年間乳児と幼児を比較すると，全体についてみても乳児死亡率の低下は幼児より著明でない。肺炎，下痢，腸炎，結核についても幼児はこれらの疾患で死亡することが乳児にくらべはるかに少くなつて来ている。これは一面には乳児における化学療法の限界，乳児期の特異性を示しており，私共小児科医が更に努力を重ねる余地があることをもの語つておる。

次の問題は抗生物質によつて死亡に至らず，治る様になつたことは事実としても，抗生物質普及によつて感染症自体の頻度が減少したかどうかである。この点は未解決の問題を多く残している。

法定伝染病の猩紅熱，赤痢などですら必ずしも全例が届出られていないのは周知であるし，まして届出伝染病になると一層その傾向が大きいと思われる。ただ死因となつた時は届出られるであろうし，又適当な材料もないので大体の傾向はうかがえるものとして厚生省統計数値を利用した。

先づウイルス疾患の麻疹罹病率は麻疹ワクチンの普及しない今日，流行による差を度外視すれば，大体年次変化が少く水平を描くべきである。ただその死亡は細菌 2 次感染に基くものが大部分であるだけに殊に広領域抗生物質時代に入つてから著明な低下が認められておる。

百日咳の罹患率の低下は 1950 年以後著明である。罹患率の低下にはワクチンの効果も少くなかつたことと考えられるが，その死亡，主として細菌性 2 次肺炎によるものであるが，この低下は SM 時代より著明となり，広領域抗生剤時代以降一層の低下が示されておる。

溶連菌疾患である猩紅熱はすでにサルファ剤時代に入つて明らかな届出数の減少が認められる。これがペニシリン時代に入り，著明な減少が認められておるが，これが 53 年，54 年と再び増加した理由の 1 つには，ペニシリンショック以後ペニシリンの広汎な使用が一時停止していることが関係しているかとも想像される。猩紅熱による死亡は最近殆んど無視出来る程度になつておるが，これには抗生物質が大きな力になつていると申せよう。

細菌性赤痢はサルファ剤以後罹患率は減少したが，戦時中サルファ剤の欠乏と共に増加し，戦後高級サルファ剤で減少，サルファ耐性菌の発生と共に増加，以後 SM，TC，CP 時代で減少したが，之に対する耐性発生のためか再び増勢を示している。ただし赤痢による死亡はストレプトマイシン以後着実な減少をたどつておることは抗生物質を主とする治療医学の進歩によるものであろう。

例示したのは代表的疾患だけであるが，疾患により発生頻度そのものにも低下したものがあり，抗生物質の広汎使用に基いたものと考えられるものがある。一方，共通する死亡率の低下には先づ抗生物質が最も強力な影響を与えたと帰納しても間違いは少いものと思われる。

人間と微生物の共存ということを考えると人間側のもつ抗生物質という武器に対して微生物側も変貌を以て共存に努力し，一定の平衡状態に達しようとするようである。

此の方面から暫らく眺めてみることにするが，先づ小児科領域の文献を調べ，それに私達の経験を加えて，ある疾患における起炎菌の変化を年次的に調べてみる。

先づ急性肺炎小児より検出された病原菌の分布であるが，戦前肺炎患児の 90% から肺炎球菌が見出され，約 25% からはインフルエンザ菌が検出されておつた。それが戦後は著明に減少の一途をたどり，最近では両者と

も約 10% 以下の頻度となり，代つて 1955 年前後より以前殆んどなかつた葡菌性肺炎が著明に増加して来たのである。

乳幼児に多い膿胸は肺炎に伴つて発生するものであるから，当然のことながら，戦前約 80% の肺炎球菌性膿胸は最近はまれとなり，代つて以前低頻度であつた葡菌性膿胸が私共の成績では殆んど 100% に増加したのである。

小児の急性肺炎は原発性細菌性のものよりも，ウイルス性急性気道感染に加つた細菌2次感染より進展するものが大部分であると考えられておる。従つて小児急性気道感染症より検出された病原菌の分布が甚だ興味あるのであるが，これは全く先程の肺炎の場合と全く同様の曲線がみられるのである。

急性気道感染症に抗生物質剤が広く用いられて来た現状から小児肺炎の発生頻度も以前より低下したものと考えておる。

なお以前発表したことがあるが，敗血症にしても著明な葡菌の増加が認められ，化膿性髄膜炎でもその傾向がある。

以上より明らかなことはサルファ，常用抗生物質に感受性の高い病原菌の減少と全く逆の関係に此等に耐性を示して来た葡菌性感染症の増加である。

これは敢えて小児科領域に限る現象ではないが，甚だ著明であるということである。従つて葡菌問題は化学療法界の大きな問題となつて残ろう。

葡菌に対して Sulfa, Pc, SM はすでに作用し難く，CP, TC に対しては逐年耐性菌の増加が認められる。

EM, OL, LM, SP, KM など未だ有効であるが，葡菌の組むスクラムは使い方によつては耐性菌の増加を来すことは明らかである。ペニシリナーゼに分解をうけない合成ペニシリンの進歩は葡菌との戦いに一つの歴史を作るものがあり，それなればこそ今時総会のシンポジウムとして昨日とりあげられたこともあるのであろう。

その様な新抗生物質は勿論小児にも多大の恩恵を与えてくれるものである。

しかしこの 10 数年の抗生剤の進歩は真に小児にとつて理想的なものを与えてくれただけであろうか，此の問題をふりかえつてみたいと思う。

小児用抗生剤として紹介された数多くの品々，恐らく小児専門医でも，これをすべて経験した方はないであろう。

小児用抗生剤として必要条件はその抗生作用，抗生領域の強さと広さは申すに及ばないが，先づ経口剤では無味無臭，安定であつて製剤容易のもの且つ副作用ないものである。甘味製剤とても日本の小児の嗜好に適した風味と香料を用いるべきである(Triacetyl oleandomycin, Propionyl erythromycin laurate, chloramphenicol エステル剤，Fradiomycin-gramicidin troches などは現在まづ小児に使用し易いものである)。経口服用の困難な諸条件，嘔吐，嘔気，意識障害，非協力はことに小児に多く，また乳児では特に注射剤が望まれる場合が多いのである。水溶性のものは噴霧吸入療法にも局所使用にも必要である。此の場合，広領域のもの，long acting のもの，局所痛を含め副作用のないものが望ましいのであるが，条件をすべて満足するものはないのである。小児科領域で CP 筋注剤，KM，PC 合剤の適応が大きいとしてもそれで満足できているわけではない。効果で優れている合成ペニシリンも製剤として如何に小児に使用し難いかは実際使用する者のみが知ることであろう。

合成ペニシリンを含めて小児用製剤への一層の改良を望むものである。

さて小児科領域に於ける抗生物質の功罪をのべて来たのであるが，私は抗生物質を高く評価するものの抗生物質万能を申すものではない。すでに乳児で示した様に化学療法の限界がある。化学療法は病原菌の発育を阻止し，殺滅するもののすでに生じた臨床的変化から回復するのは小児自身の体力であり，他のすべての対症療法の価値は決して低く評価するわけにはまいらないのである。また私達化学療法学会に関係するものは抗生物質の生命を長くするためにその適正なる使用ということを長らく申して来たのであるが，臨床医家の抗生物質に関する知識を向上する努力だけではその目的にそえない多くの事実があつた。

しかし耐性赤痢，耐性葡菌症のすでに広がつてしまつた今日は抗生物質の使用法が甚だむづかしくなつた時代と申せよう。薬局の店頭販売とか，素人療法では昔のような効果は認められなくなつたに違いない。

合成ペニシリンのような画期的抗生剤が出現した今日こそ，過去はそのままとして将来の化学療法がどうあるべきかについて私達化学療法を研究する者が深く再考すべき時期ではなかろうか。

5) 産婦人科領域

水 野 重 光
順 天 堂 大

過去 10 年間の化学療法の発達には目覚しいものがあり，この間抗生物質が相次いで多数登場し，感染症の治療が容易となり，嘗つては妊産婦死亡の3大原因の1つであつた産褥熱は激減し，今日では化学療法は吾領域に於いても日常，感染症殊に産褥感染の予防及び治療に又

一般骨盤内感染症や性器結核の治療に用いられ，或いは化学療法剤の積極的な術前術後投与による手術適応の拡大などに多くの恩恵をもたらしている。

然し反面，化学療法の普及に伴い，感染症の様相が以前とは大部変つて来た事も事実であり，起因菌にも多くの変遷が見られ，耐性菌感染症の増加と病院内感染の問題，子宮癌術後の難治な尿路感染症の併発などは現在当面せる治療上の大きな問題となつており，その他真菌の出現並びに真菌症の発生という問題も起こつて来た。以下私は，抗癌剤を除き，吾教室に於ける成績を基にして此等3つの課題を中心に化学療法を振り返り，特に薬剤耐性と，その対策の面より検討を加えて述べる。

先ずブドウ球菌感染症については過去6カ年間の骨盤内感染症の起因菌の頻度を検べても，ブドウ球菌によるものが最も多く，次いで嫌気性菌，レンサ球菌などであり，淋菌感染は殆んど見られなくなつている。しかもこれらブドウ球菌には薬剤耐性菌が多く時に重症経過を取る例に遭遇する事も少なくない。

ブドウ球菌の耐性率を疾患別に見ると，PC-G に対し，産褥乳腺炎では 80%，新生児膿皮症では 75%，術創化膿例では約 60% という様に，耐性率が高度で次いで SM，TC の順であり，従つて重耐性株も多く，年度別には近年 TC 耐性株の上昇が著しく見られる。EM, OM や KM には目下の所耐性を殆んど認めていない。更に膿皮症など院内で発生した疾患由来株と院外由来株を比較すると，院内株では耐性株が多く，抗生物質が繁用される閉鎖環境である病院の特殊性がうかがわれる。

近時耐性ブドウ球菌による院内交叉感染が各所で報告される様になつたが，当教室でも新生児膿皮症や母親の乳腺炎には，病院内で獲得した菌株による交叉感染が多く，I群のブドウ球菌，特に最近はファージ 80 によるものを経験している。これは新生児には耐性ブドウ球菌が定着し易い事，および一時に多数の新生児を収容している病棟の特異性からも，この対策が要望される訳で，疫学上病棟勤務者や院内環境の役割を無視する事は出来ない。

この場合病棟勤務者の鼻腔内からの耐性ブドウ球菌の検出頻度を見ると，病棟別の特徴が見られるが，PC, SM にそれぞれ 60%，30% であり，又 TC には数年来急に耐性株の増加が目立ち，CM や EM 系には耐性が少ないか又は認められない。この様なブドウ球菌の感受性態度は薬剤の使用量と或程度関係が見られ，PC ショック発生以来 PC 製剤使用の手控えとともに一時的に PC 耐性率が減少し，TC 系薬剤の使用増加につれて之に対する耐性株の上昇が見られる事は興味がある。

ブドウ球菌の年度別感受性分布をみると，TC には PC に較べて高度耐性株が多く，CM には変化が見られず，EM および OM には 0.3 mcg/ml 以下の感受性株が大部分を占めているが，然し病巣由来菌株を年度別に比較すると，以上両薬剤にも漸次感受性の低下が見られ始めている。

最近の化学療法界の焦点の1つとして内服および合成 PC の改良発達がみられ，PC-G 耐性ブドウ球菌に有効な PC 製剤が幾多現われ，最も新しいものとして広領域抗菌作用を有する Aminobenzyl PC が登場した。これら合成 PC の感受性を病巣由来ブドウ球菌について検査した成績では，Methylphenylisoxazolyl PC や Dimethoxyphenyl PC 等が耐性ブドウ球菌に高度の感受性を有し，臨床応用の有効性を認めた。

参考上，これら Phenoxyethyl PC，Phenoxypropyl PC，Aminobenzyl PC など新しい合成 PC 剤の骨盤内感染症，化膿性疾患など 62 例に対する応用成績を挙げる。然し，これら合成 PC の進歩によつても従来の PC-G の意義は全面的に失われた訳ではなく，今尚，レンサ球菌感染に対しては優れた効果を有するほか，妊婦梅毒の治療及び新生児梅毒の予防に本剤の占める地位は高いものである。

尿路感染症では，その起因菌を5年前と比較すると，グラム陰性桿菌が最も多く，殊に子宮癌術後や放射線療法中の尿路感染では本菌の種類が多く，普通の大腸菌属のほか緑膿菌や変形菌などが見られる。子宮癌術後には一般に膀胱麻痺，尿滞留が避けられす，膀胱機能障害があるため，尿路感染が起りやすく，又尿路感染が起れば膀胱機能障害の回復を遅らせる事になる。従つて子宮癌手術経過中には尿中への細菌出現が頻発し，感染症の罹患頻度も高くなるほか，耐性菌感染の機会が増加する。

対照として一般尿路感染症起因菌の感受性成績を見ると，過去5年間を通じ，子宮頸癌術後のものと較べてグラム陰性桿菌，ブドウ球菌とも孰れも耐性率は低く，SM，TC など 30% 以下となつている。

このことより一般尿路感染症に対しては各種のサルファ剤，殊に持続性サルファ剤(Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxin など）が比較的容易に奏効するもので，持続性サルファ剤は尿中への排泄が遅く維持量も少なくて済むため，軽度の尿路感染症には，吾領域でもしばしば使用される。この他フラン誘導体のうちニトロフラントイン，フラゾリドン，フラルタドンは一般の尿路感染症には効果的である。

子宮癌術後に併発する尿路感染症では検出菌に耐性株が多く，比較的難治の経過をたどる。この理由の1つとして大腸菌群が長い治療経過中に出没したり，又変形菌，緑膿菌，ブドウ球菌が交代菌として尿路に出現する

ため，耐性菌が増加するものと思われる。即ち感受性試験で分離株中 *Escherichia* では約半数が，緑膿菌には全株耐性であつた。

そこで子宮頸癌の術後に抗生物質を投与すべきか否かの問題が起るのであるが，予防的に投与すると，確かに尿中への菌の出現が遅れるが，以上述べた様な耐性菌，交代菌出現の危険が起りうるし，一方無処置に経過すれば，尿路感染症の顕症化が見られるので，その対策として時間導尿か，留置カテーテル挿入かの是非について再検討を要するのである．

次に頑症の尿路感染症より分離したグラム陰性桿菌について，KM, Colimycin, Aminobenzyl PC と従来の抗生物質との感受性を比較すると，KM が現在最も有効性が高く，CM, SM の無効例にも効果的であつた。その他緑膿菌感染への Colimycin の撰択的効果や CM, SM や TC の耐性菌に Aminobenzyl PC が奏効する症例も認められた。中でも KM は腸球菌やブドウ球菌にも有効である点，性器結核への使用と共に産婦人科領域では応用範囲が拡大されている現状である。

真菌症の問題であるが，本症は勿論抗生物質と無関係に存在する事も少なくないが，抗生物質の大量又は長期投与に伴い，これが原因となり惹き起される各種カンジダ症の1つとして吾領域では，外陰，膣カンジダ症が注目される疾患である。いま抗生物質を投与した場合の真菌出現陽性化率を見ると，口腔，膣，直腸では 32～40% に起り，膣内カンジダの陽性例のうち，約 30% にカンジダ症の発症が見られている。さらに抗生物質の局所投与による真菌出現率では PC や Broad spectrum の抗生物質を含有する膣錠において，真菌の出現は 20～50% とかなり高率に見られる。

外陰，膣真菌症の治療剤として代表的なものとして，トリコマイシン，ナイスタチン，アンホテリシンB，ペンタマイシン，アザロマイシン等があるが，このうちトリコマイシン，ナイスタチン，アンホテリシンBの3種についてカンジダ各 Species に対する抗菌力を比較したほか治療成績をあげたが，いづれも数回の投与で真菌の消失効果を認めているが，再発を予防するため，なお数日間の治療を必要とする。その他内服による効果もみられた。

真菌症発生の予防対策の1つとして，長期にわたり化学療法を行う場合，抗真菌剤を抗生物質に混じた製剤，例えば CM-Nystatin 合剤，TC-Nystatin 合剤などを使用すれば，本症の発生予防上大きな意義をもつもので，私共もこの方法で予防効果を立証する事が出来た。これは膣トリコモナス症の治療に抗生物質含有膣錠を使用する場合にも，あてはめる事が出来，予防にナイスタチン，アンホテリシンBなどの抗真菌剤を添加した抗生物質膣錠の使用により，カンジダの出現を抑える事が出来る。

以上私は上記の3課題について，簡単に概略を述べたが，玆で現在迄の化学療法の動向を耐性ブドウ球菌に対する対策の面から抗生物質の剤型についてみると，既存の製剤を改良して血中濃度を高めたものや，EM 系抗生剤の探求及び 2, 3 合剤の開発が盛んであり，過去数年間に TC, CM, EM, OM, KM が登場しその他に，フラン誘導体として，ニトロフラントインなどがある。合剤としては TC と OM, NB と PC-V など数種のものがあるが，併用による抗菌力の相乗効果や副作用の軽減が期待され，耐性菌や混合感染に適し，孰れも良好な成績を得ている。

以上，産婦人科領域における化学療法の跡を顧りみると，いかに抗生物質が発展しても，一方ではこれに伴う耐性菌の問題等，派生的に生ずる副現象は避けられない現状であり，将来適応の確立や濫用に対する対策など残された課題が大きい事を痛感する。

6) 眼 科 領 域

桐 沢 長 徳
東 北 大

眼科に於ける「化学療法の 10 年の回顧」を命ぜられたが，数えてみると，昭和 29 年に私が「眼科領域における化学療法」という題で日本眼科学会総会の宿題報告を行つてから，丁度 10 年近く経つて居るわけで，その間の化学療法の進歩，普及を顧みると誠に感無量のものがある。

1. 臨 床 面

さて第一に，臨床面を一望すると，眼科に於ても各科に於けると同様に，殆どすべての化学療法剤が一応は次次に用いられて居るが，眼疾患に対して特に広く用いられるものとそうでないものがあるのは当然であり，この使用の趨勢を見るために，わが国の眼科専門誌によつてここ 10 年間の各化学療法剤に関する報告数をまとめてみた。つまり，どの年度にどの化学療法剤が眼科で最も問題になつていたかがわかり，かつこの数字が大体の普及度を示すものと見てもよいと考えられる。

これから分ることは，PC は戦後から昭和 31 年頃まではずつと広く用いられて居たが，昭和 32 年からは PC アレルギーが多くなつて，一般の使用は減り，これに対し，SM, CP 等は大体平均して用いられていることが分る。またクロール-TC(AM)，オキシ-TC(TM) は，はじめてトラコーマに有効性が認められた抗生物質とし

て昭和 25～6 年から 27 年にかけて広く用いられるようになつたのであるが，昭和 30 年以後は，漸次 TC (ACM) にとつて代られたことが見られ，これら抗生物質使用の消長がよく分るのである。

次に EM, LM, OLM 等のマクロライド系抗生物質は最初に発売された当時よりもむしろ最近になつて広く用いられるようになつたが，これは PC, SM, TC 等に耐性菌が多くなりつつあるためと，これらの抗生物質の眼組織内移行がよいことが認められたためと思われる。

サルファ剤も大体，連続的に用いられて居るが，昭和 35 年からは新しい持続性サルファ剤が出て，更に一般の関心が高まつたことを示して居る。

以上のように，ここ 10 年間に数多くの化学療法剤が発見され，その普及によつて眼科領域に於ける感染症の分布も著しく変化したが，これを代表的な疾患について見よう。統計は正確に 10 年間の比較ではないが，大体この間の傾向を示すもので，最も著明なものはこの 10 年間に淋菌性結膜炎（膿漏眼）に 1 例も遭遇しなくなつたことである。また，角膜潰瘍（殊に匐行性角膜潰瘍）やトラコーマの激減も著しいものがある。その他，角膜実質炎をはじめとする梅毒性疾患や重症の結核性眼疾患，手術後感染症の減少も著明であり，上記の諸疾患はいずれも化学療法以前にはわが国の失明原因の大きなパーセントを占めて居つたものであるから，化学療法の進歩によつて蒙る我々の恩恵が如何に大きいものであるかが痛感される。

また，失明までには行かなくとも，従来は難治で困つた睫毛性眼瞼縁炎や，眼科の外来で最も数の多かつた急性結膜炎やフリクテン等が著しく減つたことも注目されるが，同時にこれらの感染症の主因であつた KOCH-WEEKS 氏菌，肺炎球菌，MORAX-AXENFELD 菌などが最近の外来患者に極めて少くなつたことも亦興味深い点で，病気の種類，頻度のみならず，人体に於ける細菌叢にまでも化学療法の普及は大きな影響を及ぼしたと見ることができる。

2. 臨床応用に関する眼科の特殊点

化学療法剤を使用するに当り，眼科としての特異点は「全身投与か局所投与か」の問題と，これに関連する諸問題であり，我々のここ 10 年間の臨床実験の多くは単なる適応症の選択のみでなく，むしろこの点に向けられたといつても過言ではないのである。

即ち，眼科領域に於ける諸疾患に対する化学療法剤の投与は，内科の如く単一な全身投与のみでは限られた疾患のみに有効であり，局所投与によつてはじめて効果の期待される疾患も少くないのである。その理由は，眼内組織に対する化学療法剤の濃度分布に基くためで，現在から見ればこれも極めて当然のことながら，化学療法の最初にはこのことに気がつかず，当時アメリカより分与された 2 万単位の PC 注射が淋菌性結膜炎に神効を示したのに対し，期待された匐行性角膜潰瘍（主として肺炎球菌）には殆ど無効であつた事実から漸くこの事の重要性に注目されたのである。

当時，PC の血中濃度のことは各科で重視せられていたにも拘らず，組織内濃度に関しては殆ど注意を向けられて居なかつたのであるが，眼科に於ては上記の成績から眼内諸組織に於ける抗生物質の濃度分布，殊に全身投与の場合と局所投与の場合の差が，その後も熱心に検討され，また，新しく発見せられた抗生物質についてもこれらの特性が次々に検討されたのである。その結果，眼の各組織に対する抗生物質の移行濃度は各々特性を有し，また局所投与の場合にもその投与形式により種々の差異があり，また局所投与剤としても各剤にそれぞれ特性があり（たとえば組織障害度，溶液とした時の安定度，pH，溶解性），これらを充分に理解してはじめて，眼疾患の化学療法を合理的に行うことが出来るということが分つたのである。

以上の事実は，現在では既に常識になつて居るが，化学療法初期に於ては眼科でのみ当面した問題であり（皮膚科，整形外科，耳鼻科等とも共通点を有する），それだけ眼科に於ける化学療法は複雑であるとも言えるのであるが，これは一に眼組織の組成の複雑さと繊細性に条件づけられているわけでもある。これらに関するここ10年間の主な実験成績を次にお目にかける。

（1） 全身投与時の眼の各組織内の薬剤濃度
（2） 点眼時の結膜嚢内薬剤濃度及びその剤型による差
（3） 点眼による眼内組織への薬剤浸透度
（4） 局所投与時の剤型の差による眼内浸透度
（5） 各種の局所投与法（点眼，結膜下注射，前房内注射，硝子体内注入，球後注射，イオントフォレーゼ等）による眼組織内の薬剤濃度分布の差
（6） 各抗生物質の眼内移行の特長
（7） 健常眼と炎症眼の薬剤移行濃度
（8） 各抗生物質の眼組織障害度
（9） 各抗生物質溶液の pH 及び安定度

以上により，眼疾患の化学療法は，その疾患の部位により，また薬剤の種類により，全身療法と局所療法を合理的に選択し，また併用しなければならないということ，及びその用量，剤型等に関しても眼に特有なものがあることが確められたのである。

3. 将来の問題

最後に将来の問題——というよりも，我々の希望を述