

日本化学療法学会総会第15周年記念講演

化学療法15年の回顧(内科領域)

佐々貫之

関東通信病院長

化学療法学会が創立せられて今回15周年総会を迎えるに当り、化学療法の歩みの跡を内科方面を中心として眺めてみよう。その間化療の進歩は現在に至るまで相変わらず停止することなく、年々新しい新薬が引きもきらず登場し、実用化されているものだけでも、その数は多い。その結果、わが国においても結核をはじめ、各種の感染症が強く制圧せられ、これが主因の一つとなつて国民寿命が著しく延長してきたことは、周知の通りである。

しかし、その傍ら化療の急速な進歩につれて、副作用・副現象や、そのほかの新しい問題が生れ、中にも薬剤耐性とその対策は今日最も重要な研究課題となつている。以下、これらについてつぎの順序にその要旨をのべるが、最後に県医師会からの希望もあつたので、社会保険と化療の項を追加する。

I. 出現した主な化療薬

主な化療薬がどのように出現してきたかの大局をつかむために、都合上つぎのように類別して表示する。()内の数字は発売または許可された昭和年号を示す。

1. SA 剤

持続性 SA 剤約 10 種 (27~37), Sulfalene (未)

2. PC 剤:天然 PC, 生合成 PC-V のほか

1) PE-PC(35), PP-PC(38)

2) DMP-PC(36), MPI-PC(37), MCI-PC(39), MDI-PC(未)

3) AB-PC(38), Hetacillin(未)

3. グリコシット系物質: SM(25) のほか

FRM(28), KM(33), PRM(36)=AMD(未), Gentamicin(未)

抗結核剤

1) 上述 SM, KM のほか

2) 合成剤: PAS(27), INH(27), Tb-I(28), EB(41)

3) 抗生剤: CS(32), VM(37), CPM(41)

4. マクロライド系物質

EM(28), LM(29), OM(33), SPM(38), これらの誘導体, 類似: LCM(40)

5. 広域化療薬

A) 従来の TC(29)系に属するもののほか誘導体: Methacycline(40) など

B) 従来の CP(27)のほか, 類似: TP, TP glycinate (未)

C) 合成 Cephalosporin C 系物質, CER(40), CET(41)

6. その他

A) 主にグ(-)桿菌薬

PL-B(29), CL(32)(ポリペプチド薬), NA(39), KSM(未)など

B) 主にグ(+)菌薬

MK(37), FA(未)など

C) ノボビオン類

NB(34)

7. 抗真菌薬

A) ポリエン物質(主にカンジタ症)

TRM(29), NYS(32), PNT(37), AMPH-B(37), Pimaricin(41)

B) 前者以外(主に皮膚感染症)

ATH(28), GRF(34), VT(34), Pyrrolnitrin(41), Azalomycin F(41)

8. 抗ウィルス薬

PANS(31), ABOB(Biguanide)(37), IDU(38), Amantadine(未)

9. 抗腫瘍薬

1) 放射線作用類似物質

ナイトロゼンマスタード(28), 以来(32~37)

2) 代謝拮抗剤

ロイケリン(31), アザンB(29), 5-Fu(未), エクザール(未)

3) 抗生物質

SKM(29), MT(34), CZP(32), CRM-A₃(36), Bleomycin(未)

4) その他

COPP(39) など

5) ホルモン剤

II. 感染症の制圧と変貌

化療の進歩にともない、各種の感染症が(1)どのように抑圧されてきたか、また(2)それに関連して疾病の様相をどのように変えてきたか、については、早くより注目されて、すでに多数の報告をみる。

1. 代表的な感染症が統計上過去 15 年来推移してきた模様を厚生省の指標からみるに、

a. 法定伝染病の中、わが国で最も重視されるものの一つである赤痢の死亡率は昭和 28 年来著明に漸減していたが、その罹患率は本病の流行に左右されて年々著しい動揺があり、最近多少とも低下していないようにみえるが、果してそうであるかは速断を許せない。赤痢に対し、脳チフス パラチフスは罹患率も著明に下降してきており、近年死亡率は 0 に近い。そのほかの法定伝染病は、一律に論じられないが、多少とも死亡率の低下が目立つ。

b. 届出伝染病の中、とくに結核はわが国かつて最高の死亡率を示していたが、過去 15 年来急角度に下降し、最近では死亡順位も第 7 位になつてきた。これに対し、罹患率は最近に至るまで余り変化がなく、近年になつてから初めて下降の傾向が窺われるにすぎない。そのほか罹患率の急降下を示したのは性病で、これに伴つて内科領域でみられる神経や血管の梅毒なども極めて少なくなつた。

c. 以上のほか、感染症で死亡統計上注目されるのは肺炎である。すなわち、大戦直後の頃は死亡率が最も高かつたが、10 数年前から急減し、近年に至つてもなお漸減を続けている。そのほか気管支炎なども、これに準ずる死亡統計が示されている。

上記の關係は、大学そのほかの大病院からも発表された統計によると、一層顯著である。

2. 化療の進歩によつて、感染症の制圧にともない直接間接に種々な意味における病態の変化が招来せられ、ひいては医原性病ないし障害をみるに至つたことが注目される。

熱性病の中でも腸チフスの如きは、教科書に記述された典型的な熱型が治療のためにその姿を没し、その他の一般感染症も多少ながら変貌してきた。結核では病型の変化(滲出型→硬化型)、合併症である粘膜炎の著減、年令階級別死亡曲線において若青年期にみた著しく高山の消失とともに、老年期への山の移行などが挙げられる。肺炎では定型的な大葉性肺炎をみるのが著しく少なくなり、不定型的経過をとる異常例、ことに慢性肺炎・心不全そのほかの各種併発病をとる肺炎が多くなり、起炎菌も肺炎双球菌以外の耐性ブドウ菌(+)桿菌による肺炎が増加し、罹患年令分布の頂点も青年期から老年期に向つて移動してきた。なお、殆んど常に死の運命をとつていた結核性髄膜炎・亜急性細菌性心内膜炎などが、適切に加療されると、大部分救命されるに至つたことが注目される。

III. 化療上の諸問題

化療の進歩とその普及によつて、或いは予期し或いは予期しなかつた種々な問題が発生し、これに関する報告や研究、またその対策については、数多く発表をみる。その中、とくに薬剤耐性の問題は重視されているので、別に項を設ける。

1. 感染症の診断上 化療は強力な積極的原因療法である故に、起炎菌の同定とその薬剤感受性の検査を必要とし、そのために一般感染症ではディスク法が広く応用されるに至り、その臨床的意義は少なくないが、理論的には多少とも議論が残されている。なお、この際混合感染や常在菌の存在によつて起炎菌を決定しえないことがあり、その対策や注意事項に関する発表は少なくない。

2. 化療薬の適用上 薬剤の用法は新薬が出現する度に研究されてきたが、化療薬同志ならびに化療薬と他の薬剤との併用に関して、いろいろな研究があり、また議論されてきた。前者については、相乗・相加・相殺(拮抗)が問題とせられ、試験管内実験と臨床成績とは必ずしも一致しないが、殺菌作用を示す PC 剤や SM などのグリコシッド系物質と静菌作用を示す TC などの併用は大体相乗の効果のあることが認められ、それらの合剤もできてきている。化療薬と他薬との併用については、早くよりステロイドホルモン剤・ビタミン類・抗炎症剤、後になつては γ -グロブリン・蛋白酵素、さらに新しく出現してきている非ステロイド性消炎剤との併用が研究されており、これらは種々な意味において化療の効果を向上させるのを主要目標とする。

3. 化療薬の選択上 この際における原則としては、一方その効果、他方その副作用を顧慮するのを主要目標とするが、実際に当つては、感染菌(菌の種類とその菌株)の薬剤感受性とともに、生体側の条件ならびに制約が問題となる。後者については、生体の一般状態と感染症の病態自体ならびに感染部位に留意する必要が認められてきた。ことに感染部位については、感染菌の種類の違いとともに臓器によつて薬剤の分布・排泄上著しい良否のあることが論じられている。

4. 医原性障害 各化療薬ごとに一次(直接)副作用のほか、二次(間接)副作用としてアレルギー現象などが次第に明らかとなり、就中 PC ショックが 10 年前社会問題となつて以来、本症はそれ以前からすでに多発していたことが判明した。爾来その予防および治療対策が研究・実施せられたので、ためにショック例は著減したが、今日も全くその跡を絶つてはいない。PC 以外の化療薬、たとえば SM でもまれに同様な報告に接している。化療にともなつて派生する副現象には、別述する薬剤耐性のほか、菌交代症も無視できず、その報告と対

策についても発表がある。

5. 効果判定上 多くの感染症、ことに多少とも重症な場合には、化療の有無・判定は容易であるが、罹患期間が短かくして自然治癒傾向の強い急性感染症や、慢性症、ことに併発症のある場合には効果の有無の不明なことが多い。この関係から、昨年の化療学会総会において化療剤の効果判定規準の題目の下にシンポジウムが開催せられ、本年の総会においても同一のシンポジウムが催される予定である。

IV. 薬剤耐性とその対策

病原菌の薬剤耐性は化療の進展に従って次第に問題視されきたり、それに関して毎年多くの研究および臨床報告に接する。

結核菌の薬剤耐性は主として治療医学的問題であるが、近年予防医学的にも耐性菌が年次的に増加しつつある統計も示されている。結核療法研究協議会の発表によれば、昭和 36 年には SM・INH・PAS の中 1 剤に 14.3%、2 剤に 4.6%、3 剤に 1.6% 多耐性であると報告せられた。

結核菌以外の病原菌の薬剤耐性は主として予防医学的問題となり、ブ菌のほかに、赤痢菌・大腸菌、さらにそのほかの菌についても、次第に耐性菌の増加するのが注目されてきた。ブ菌の薬剤耐性率は日本はアメリカより数年遅れているが、1950 年来問題となり、SA には 95%、PC には 50% 以上、SM・TC にもかなり高度に示されている。CP には比較的 low、マクロライド系薬・DMP にはさらに low、KM にはなお低率である。最近の発表によれば、今までの統計に比べて一層高率を示すものも少くないが、各家の報告の間にはかなりの相違があるのを忘れられない。ブ菌以外の球菌にも各化療薬に対する感受性低下の傾向がみられ、溶連菌には TC 耐性を示すものすらあるという報告もある。

赤痢菌には早くより SA 剤耐性を示すものがあることが知られ、今日では 80~90% に及ぶ耐性率をみるに至っている。なお SM にはもちろん、TC や CP にもすでに 10~30%、近年 50% にも及ぶという報告もあり、しかも多耐性の菌株が多くなってきた。大腸菌、そのほかのグ (-) 桿菌による感染症には、かつてよく奏効した CP・TC・SM などに菌の耐性率が上昇しつつある。変形菌・緑膿菌などは病原性も弱い、多くの化療薬に対する感受性がないか、又あつても低いために、それらによる感染症は治療しにくい。

薬剤耐性の対策としては、予防医学上 (a) 薬剤の乱用を戒め、(b) 感染症の徹底的治療によつて耐性化の防止につとめ、とくに (c) ブ菌については院内感染の防止が叫ばれてきた。これに対し、治療医学的には、菌の薬剤耐性獲得を圧えるに早期かつ適確な治療を行なうとともに、薬剤の併用が研究され、これが広く実施されており、さらに耐性でない新薬の発見が要望されている。とくに結核に対しては早くより SM+PAS+INH の 3 者併用が行われ、後には KM+TH+CS、そのほか種々な組み合わせの併用療法が研究せられ、最近では EB+VM+INH 併用の成績が結核療研協議会から報告された。

今のところ、耐性ブ菌感染症の治療には DMP-PC などの合成 PC、マクロライド系物質、KM・CP・NB などのほか、LCM・CER・FA などの新薬から、また耐性赤痢菌には AB-PC・CL・PL-B・KM・PRM・ニトロフラン系薬などとともに、NA・FA・CER などの新薬から選ばれる。耐性大腸菌感染症などは耐性赤痢菌に準じて薬剤が使用される。変形菌感染症には NB が用いられたが、CER・NA なども問題とせられ、緑膿菌感染症には CL・PL-B のほか、新薬である KSM・GTM は少くとも尿路感染症に対して臨床的効果がみられている。

V. 化療と社会保険

この項目は臨床雑誌に別個述べることとし、ここには省略する。

化療の歩みの跡にたえず目を向けてきた私は、15 年前からを想起しながら今日と比べてみて、今さらのように隔世の感を覚えたのである。

その間における化療の進歩とその成果を要約すると、細菌・スピロヘータ・原虫・リケッチアなどによる感染症はほとんど全部を積極的に強圧したが、一部の病原菌、すなわち、真菌・緑膿菌・変形菌などによる疾病の治療はまだ十分であるとはいえない。ことにウィルスによる感染症の化療は漸やく緒についたばかりであり、また広義における悪性腫瘍の化療も全く不完全であり、ともに今後の研究課題として残されている。現在世界の学者がそのために倦まない努力を払っている現状から推して、その進出は今後も続きますます発展すると想像するに難くない。従つて、以上残されている化療上の盲点の解消される可能性は十分であろうし、また、そうなる時が可及的早くなるのを念願して止まない。