

第 20 回 日本化学療法学会西日本支部総会

期 日 昭和 47 年 12 月 2, 3 日

会 場 明治生命館ホール(福岡市)

会 長 占 部 治 邦 (九大教授)

特 別 講 演 1

インフルエンザの化学療法

—その基礎と臨床—

加 地 正 郎

九州大学温泉治療学研究所 気候内科教授

インフルエンザは急性呼吸器感染症の中で最も重要な疾患であり、現在まで大きな流行がくり返されており、今後も流行が予想されその治療は切実な問題である。

病原のインフルエンザウイルスに対する抗ウイルス剤の開発は最近ようやく本格的になつてきたが、そのスクリーニング、抑制効果の検討、作用機序の解明には、組織培養、器官培養、孵化鶏卵培養およびマウス接種などが応用されており、時には篤志家による接種インフルエンザにおける発病予防、治療試験も欧米で行なわれている。ここにはそれらの実際を紹介した。

現在まで、このような試験を経て、多数の抗インフルエンザ剤が報告されてきたが、副作用の点から、臨床的に応用しうる段階に達しているのは N', N' -anhydrobis- $(\beta$ -hydroxyethyl) biguanide (ABOB) および 1-Adamantanamine (1-AH) にすぎない。

この ABOB および 1-AH について、最近流行している香港インフルエンザにおいて得られた治療効果の成績を中心にのべた。いずれもある程度まで有効と認められた。インフルエンザにおいては、一般に他覚的所見に乏しく、治療効果の判定には、主として発熱をその指標とし、その他自覚症状の持続期間の短縮を対照群におけるそれと比較せざるを得ない。このため 2 重盲検法の必要性が特に強調されねばならない。また、治療による感染後抗体上昇の抑制についても検討する必要がある。またこのような治療効果の試験のための対象症例には、臨床診断だけでなく、ウイルス分離、血清診断によつて、インフルエンザウイルスの感染が証明された症例に限定し、他の病原によるインフルエンザ類似の疾患を除外しなければならない。

一般にウイルス疾患においては、発病時すでに病変部でのウイルスの増殖はピークに近く、抗ウイルス剤による治療は遅きに失する傾向が強いが、インフルエンザにおいては、発病初期に治療を開始すれば、治療効果を期

待しうる。また、抗ウイルス剤の作用点も、ウイルスの細胞への吸着、侵入、脱殻からウイルス核酸、ウイルス蛋白の合成、成熟、細胞からの遊出までの、ウイルス感染の種々の段階が考えられるが、1-AH では感染のごく初期における阻害、ABOB はウイルス核酸合成酵素阻害が考えられている。

ウイルス感染症の化学療法は現代医学の最も重要な分野の 1 つであるにも拘らず、ウイルスの生物学的性状の特殊性のゆえに、細菌感染症の化学療法にくらべて、著しく困難である。しかし、最近その研究もようやく盛んになりつつある。インフルエンザはその中でも広汎、強力で研究が進められている疾患である。ここには、このインフルエンザの化学療法の基礎と臨床の現状について、私どもの成績を中心にのべた。

特 別 講 演 2

梅毒の現状と治療

占 部 治 邦

九州大学皮膚科

昭和 37 年から 41 年にかけて勃発的に流行した顕症梅毒は最近では激減し、抗体価の比較的低い潜伏梅毒が現在大多数を占めるが、本年度になつてから、第 2 期梅毒疹、硬下疳を有する患者の発見もあり、新鮮梅毒が再び come back する可能性を含んでいる。

梅毒の治療には PC の注射 > PC の内服 \geq 広域抗生剤の内服の順に治療効果が高く、重金属剤は最近ではほとんど用いられなくなつてきた。新しく開発されたセファロスポリン系薬剤も PC 同様梅毒に卓効を奏し、また 1 日 2 錠の内服で簡単に駆梅を行ないうるドキシサイクリン系薬剤の出現は注目に値する。しかし実際の治療にあつては、梅毒血清反応の陰性化にはかなりの長い期間が必要であることを常に銘記しておかなければならない(詳細は日本医事新報に掲載予定)。

シンポジウム

化学療法——その first choice の問題

司会 杉山浩太郎
(九州大学胸部疾患研教授)

1) 尿路感染症の化学療法

大井好忠
鹿児島大学泌尿器科

1962年から1970年までの尿路感染症分離細菌は1,037株であり、GNBが83.6%に及んだ。*Staphylococcus*は年次的に減少の傾向にある。

単純性尿路感染症では*E. coli*、複雑性尿路感染症では*Proteus*、*Pseudomonas*の頻度が高くなる。

下部尿路感染菌と上部尿路感染菌の感受性に大差はない。抗生剤の尿中排泄が大きいので単純性尿路感染症では感受性の有無にかかわらず臨床効果が得られるが、複雑性尿路感染症では感受性薬剤、非感受性薬剤とも臨床効果は得難く、尿路感染症治療の困難さを示している。男子急性淋菌性尿道炎患者54例に各種抗生剤を投与した成績ではPC、AB-PC+MPI-PC合剤、KM 1g、ST合剤が完全な効果を示した。

96例の女子急性単純性膀胱炎の治療成績ではAB-PC、TP、NA、GMが100%の著効率を示し、平均著効日数は2.8~3.5日であった。自然治癒があることから考えると3日以内に著効が得られる薬剤が選択されるべきである。複雑性膀胱炎ではGM、AKM、Cephalosporin剤で60%以上の尿中細菌消失ないし減少をみた。膀胱内注療法は全身投与に及ばない。急性腎盂腎炎40例の追跡調査結果から赤沈値が正常化するまで化療することが必要であると考えられ、以後の20症例に常用量の2倍量の抗生剤(注射)を尿中細菌消失、自覚症状消失まで使用し、以後赤沈値が正常化するまで追加化療(内服)した結果、再発例をみていない。

慢性尿路感染症、とくに腎盂腎炎、とりわけ留置カテーテル症例では菌交代が目まぐるしく、いちいち検出菌を目標として化療を行なうよりも、臨床症状を目標として化療を行なうほうがcontrolを容易にすると思われた。

2) 悪性リンパ腫の化学療法

藤田英輔
山口大学皮膚科

一般に、悪性リンパ腫の治療に際しては、1) 病型別ならびにclinical stage別(病変の拡がり程度および悪液

質の有無を規準)にもつとも有効な治療法を選ぶこと、および、2) 化学療法の実施に当つて、これを寛解導入、強化および維持に分け、それぞれにたいして最適の薬剤を選択することがもつとも重要と考えられるので、これら2点についてアンケート調査例および自験例を対象として検討した。

1) Clinical stageにかんしては、Hodgkin病にたいするclinical stageの規準(PETERS, KAPLAN)を悪性リンパ腫に属する疾患全般に適用するとともに、(1) 皮膚細網症や菌状息肉症のような疾患で未だ非特異的皮疹だけの状態のものには、これをstage 1/2として追加、(2) 皮膚病変が主体のものでは、特異的皮疹1コをリンパ節病変1コに換算、(3) 紅皮症型はstage 3ないし4(内臓病変を伴なうもの)とすることによつて全国37医療機関皮膚科の協力により集められた、悪性リンパ腫236例中、分析可能であつた148例(昭和38~45年)について検討した。その結果、(1) 化学療法による寛解効果を病型別、clinical stage別に見たところ、細網肉腫、リンパ肉種、Hodgkin病、菌状息肉症とも、clinical stageが進むにつれて、寛解無く死亡の例が増加する傾向が認められた。また、寛解効果を(2) 病型別、抗腫瘍剤別に見たところ、Vinca alkaloidおよびBleomycinが他の抗腫瘍剤よりも優れているのが確められた。

2) 化学療法剤を選ぶ場合、臨床的観点から、(1) 寛解導入剤としては、副作用は多少あつても寛解効果の発現が急速に得られるもの、(2) 寛解強化剤としては、効果は徐々であつてもそれが確実にえられ副作用の少ないもの、(3) 寛解維持剤としては、投与が簡単のため社会復帰が可能であり、しかも副作用が少なく長期間投与が可能なもの各条件を満たすものが理想的薬剤と考えられるので、これを細網肉腫2例、Hodgkin病3例および皮膚細網症3例の計8例の山大皮膚科教室例に適用して検討して見た。その結果、寛解導入剤としては、VinblastineないしはBleomycinが、また、寛解強化剤としてはBleomycinが有効であるとの傾向が認められたが、寛解維持剤として、これに十分な効果を示す薬剤を見出すことはできなかつた。

3) 術前術後の化学療法

富田正雄
長崎大学第一外科

術後創感染を含むならぬかの感染症例からの細菌検査により検出された84株についてみると、大腸菌・緑膿菌・変形菌を中心とするグラム陰性桿菌による炎症が多くなつている。教室でラット皮下切開創に細菌浮遊液3

分接触させ、皮膚の発赤・腫脹・壊死の経過をみると、この操作前から充分の化学療法剤を投与しなければ、皮膚障害がみとめられた。このことから術前の化学療法剤の選択投与にあつては、充分量、充分の期間投与することがのぞましい。

最近の外科手術適応および侵襲の拡大にともなつて、術後化学療法剤を充分期間、充分量投与しても、術後感染症が存在することは、その起炎菌からみて、緑膿菌・変形菌が主役を演ずる傾向にある。そのため、薬剤選択の重要性を痛感する。術後早期の感染防止のためには、呼吸器系ではグラム陽性、胆、尿路系には大腸菌を中心に薬剤選択を行なうべきで、各臓器の親和性ないし臓器濃度を考慮した選択を行なうべきである。しかし、7~10日を越えて投与が必要である場合には、菌交代現象ないし感受性を考慮して、緑膿菌・変形菌に対応する薬剤選択がのぞましい。

さらに、教室での感染症についてみると、清潔手術・準清潔手術については、起炎菌動態が異なり、後者では、グラム陰性菌に対応する配慮が必要である。同時に、死因に関連した感染症からみると、手術侵襲の過大な症例および糖尿病、低蛋白血症など宿主抵抗に関与する因子についてもみのがせない。長期呼吸管理を要する症例については、ネブライザー、呼吸器、吸引チューブなどの消毒にも薬剤投与にだけとられることなく、感染防止剤も必要である。薬剤投与不適当とおもわれた腎毒剤、肝障害剤、術中クラール様筋弛緩作用剤の投与症例および副作用についてものべた。

4) 呼吸器感染症における薬剤選択

福田 安嗣

熊本大学医学部第一内科

呼吸器感染症においても、細菌性感染症に対しての化学療法剤選択の一般的原則である原因菌の確定、原因菌の薬剤感受性、薬剤の体内動態、とくに病巣への移行の良否、副作用、副現象への配慮、薬剤の投与方法、投与量について考慮しなければならないことは言うまでもない。しかし、呼吸器感染症の場合、原因菌検索が最も困難な問題であり、喀痰培養によつて得られた菌が必ずしも原因菌とは考えられないこともあり、私達はそのため洗滌喀痰培養法を励行して来た。さらに薬剤の病巣への移行を知る手掛りとして、薬剤の血中濃度とともに喀痰中濃度を測定して、その parameter として来た。

呼吸器感染症の薬剤選択に当つて私達は急性感染症

か、慢性感染症か、原因菌確定か原因菌不明かの項目について検討しているが、呼吸器感染症 112 例の自験例につき適合抗生剤投与群、非適合抗生剤投与群に分けて、さらに疾患別、起炎菌別、薬剤別に有効、無効について検討した。その結論として、

1) 急性呼吸器感染症：(a) 原因菌確定の場合、Disk 法による感受性テストを行ない、高感受性薬剤を用いる。同程度の感受性があれば、喀痰中への移行の良好なものを選ぶ。(b) 原因菌不明の場合、過去の統計的事実に基づき、グラム陽性球菌を対象に薬剤を選択するが、特に耐性ブ菌に注意する。

2) 慢性呼吸器感染症 (増悪期)：(a) 原因菌確定の場合、高感受性薬剤を使用する。薬剤の投与量、投与方法について考慮する。(b) 原因菌不明の場合、統計的事実からグラム陰性桿菌を対象に治療を行なう。特に *Hemophilus* 菌を、次いで肺炎桿菌、緑膿菌を考へて薬剤を選択する。

結 論

	急性呼吸器 感染症	慢性呼吸器 感染症
原因菌 不明 ↓ 確定に 努める	グラム陽性球菌とくに肺炎球菌、溶連菌、ブ菌を対象に治療 例 AB-PC+耐性ブ菌用 PC, cephalosporin C系, macrolide 系	1. グラム陰性桿菌とくにヘモフィルス菌を対象に治療 例 AB-PC 2. 次いで肺炎桿菌、緑膿菌を考慮 GM, SB-PC, CB-PC
原因菌 確定	1. 高感受性の場合の使用 2. 同感受性の場合は喀痰中への移行の良否を考慮	1. 高感受性薬剤の使用 2. 薬剤の投与量ならびに投与方法について考慮 (副作用発現について注意)

最後に教室の副島が 1971 年 Scotland, Edinburgh の City Hospital, Department of Respiratory Disease において経験した、呼吸器感染症の実態について紹介した。

一 般 講 演

1) 病態下における抗生物質静脈内投与時の血中濃度ならびに臓器内濃度

小谷 泰・西村忠史

浅谷泰規・吉田亮三

大阪医科大学小児科

我々はすでに日本化学療法学会ならびに前回の本総会において、抗生物質の病態下における体内動態につき、CER を静脈内投与し脱氷状態における血中濃度推移ならびに臓器内濃度について報告してきた。今回はブ菌による実験的肺感染症を惹起させた家兎につき検討を加えた。

実験方法は約 2.5 kg 前後の白色家兎に臍胸由来の