慢性関節リウマチの関節炎症も初期に於きましては、1) フィブリン又はフィブリン様物質の滑膜表層又は細胞間質への浸透、2) 類壊死、3) 単球の浸潤像の存在とその程度のこと、4) 所々の組織の浮腫と大型幼弱 fibrocyten の増殖、5) 細胞外繊維の局所的破壊と厚いヒヤリン化した膠原繊維の壊死、という様な急性熱性リウマチ炎と類似の形態学的所見が見られるに至っており、更に之等の所見は本邦に於いては大高教授によつても一部指摘されているのであります。斯る慢性関節リウマチの関節内炎症の基礎付けへの知見は最近のリウマチ学の新しい傾向であります、未だ本邦に於いても海外に於いても誠に数少く、僅かの業績を散見するに過ぎません。私は専ら私の手術的療法に際して摘出致しました比較的活動状態に有る関節炎の患者から比較的新鮮期に近い炎症期

の関節内病的組織を採取して慢性関節炎である慢性多発性関節リウマチの炎症学の解明の上に貴重な所見を収得しています。(スライドに依り供覧)

是等の所見はそれぞれ Klinge の浸潤期肉芽期等の Bild を観察する事が出来、又同時に之等の像の互に入り乱れました所謂 Klinge の Rheumatischer Rückfall の Bild に相当致しました如き所見を見るのであります。此所に Klinge の云う所の一連のアレルギー炎症の姿を見るのではなからうかと存じているのであります。従つて我々の所見からも斯る慢性多発性関節リウマチはアレルギー炎であろうと形態学的に推定せられるのであります。

次に慢性多発性リウマチの外科的療法に就いて申述べます。(頁数制限の為省略)

内科領域に於ける化学療法の実際

関西医科大学第1内科

大久保 滉

Practice of the Chemotherapies in Internal Medicine

Hiroshi Ôkubo

1st Clinic of Internal Medicine, KANSAI Medical School

Abstract :

The author has formerly discussed in this journal on some fundamental problems on the clinical use of antibiotics. This time, he states on the practical principles of chemotherapies, obtained from his clinical data of several major internal diseases, i.e. sepsis, pneumonia, lung suppuration, and cholangitis.

Cases of these diseases were examined for the effects of therapy, and statistically observed to enumerate the most effective drugs for each disease. The *in vitro* sensitivity tests on the causal bacilli were found to be of some significance in the sepsis cases. For patients with lung suppurations, intratracheal injections of penicillin were more effective than ordinary administration, especially when streptomycin was combined with penicillin. In the cholangitis cases, the coincidence of clinical and experimental conclusions on the marked efficacy of chloramphenicol was confirmed.

These findings of the author may be useful for the proper selection of chemotherapeutics in the practice of internal medicine.

I. 緒 言

曾て私は「抗生物質の臨床応用に関する諸問題」と題して、本誌に、現在実用されている抗生物質の種類、選択の方法、併用の問題、細菌の耐性獲得の臨床的意義、副作用等について述べたことがある。今回は更に具体的に、主として私が経験した症例のデータに基き、内科臨床に於ける化学療法、特に抗生物質療法について検討した所を述べる。

ペニシリンが吾国に於いても広く実用に供せられるに至ってから約10年を経過し、その間更に多数の抗生物質が現われ、感染症の脅威は著しく軽減されるに至つたのであるが、ペニシリン・ショック例が警告する様に、当初副作用を顧慮する必要なしとされていたペニシリンでさえも無方針な使用は許されなくなり、更に耐性獲得、菌交代現象等による治癒遅延のおそれもあつて、化学療法の方針を確立する必要が感ぜられる。

1957年11月、広島に於いて日本化学療法学会近畿支部第5回総会が開かれるに当り、私は特別講演担当を命ぜられたのを機会に、従来、自分が行つて来た内科領域に於ける化学療法の成績を拾集し、実地臨床の見地からこれを検討してみようと企てた。この特別講演は更に同年11月30日本学第34回集談会に於いて、本学の諸氏にも紹介したのであるが、その詳細は「主要内科疾患に於ける抗生物質療法の検討」と題して近刊の日本化学療法学会誌 *Chemotherapy* に掲載される予定である。ここにはその場合に用いた臨床材料から得た所の概略に私の見解を加えて解説し会員諸氏の参考に供したと考える。

材料として取扱つた症例はすべて私の関係している関西医大第1内科及び京大第2内科の入院患者である。京大の症例を使用することに就いてはこれを許可された三宅儀教授の御厚意を深謝する。

標題には、「内科領域に於ける化学療法の実際」としたが、この場合、結核は除外し、内科領域に於いて屢々化学療法の対象となる所の敗血症、肺炎、肺化膿症(肺膿瘍、肺膿瘍)ならびに気管支拡張症、胆道感染症の4疾患を取上げることとす

る。

以下化学療法剤法剤名は次の様な略字を用いる。

ペニシリン	PC
レオシリン	LC
ストレプトマイシン	SM
テトラサイクリン(アクロマイシン)	TC
クロルテトラサイクリン(オーレオマイシン)	CTC
オキシラトサイクン(テラマイシン)	OTC
クロランフェニコル(クロロマセイチン)	CM
エリスロマイシン(アイロタイシン)	EM
カーボマイシン(マグナマイシン)	MM

紙面の都合により図表は殆どすべて省略した。詳細については上記 *Chemotherapy* 誌(近刊)を参照されたい。

II. 敗 血 症

材料として集め得た敗血症例は23例で、原因菌別に分類すると、葡萄3、連鎖菌4、双球菌2、その他の *Micrococcus* 1、フリードレンデル氏肺炎桿菌1、プロテウス1、葡萄と桿菌との混合感染1、カンジタ(*C. albicans*)1、不詳9である。これに対し、有効であつた化学療法剤は PC6、PC+SM4、PC+Sulfa 剤1、TC1、CTC2、CM1、EM2、Sulfa 剤1、トリコマイシン(カンジダの例に対し)1であつて、PC 或いはこれと SM との併用が有効であつたものが多いが、これは原因菌がグラム陽性球菌によるものが多いことと、又、使用順序として PC を先ず用いることが多い為であろう。尚、これ等症例の転帰は治癒13、死亡7、未治3である。

PC の使用法に就いても、特に敗血症に於いては注意を要する。不徹底な使用は治癒を遅延させる。油性 PC の如き血中濃度の上らないものは多くの場合に無効で、水溶性の PC-G をはじめから大量(1日量少くとも100万単位、なるべく240万単位)を短時間間隔に分割筋注する必要がある。同じ1日量でも、短時間毎に頻回注射の方がよいと云う事を証明した症例がある。1例(溶連菌によるもの)は他のすべての化学療法が無効で、PC 筋注では副作用があり、治療に困惑した

のであるが、最後に **PC-V** の大量（1日240万）経口投与と **SM** 筋注（1日1.0g）とを併用して治療させることが出来た。**PC-V** は最近現われた経口 **PC** であるが、安定性が高く、よく吸収され、かなり高い血中濃度を示すものであり、経口投与の副作用も少ないので、優れた化学療法剤である。

敗血症の原病竈がわかつた時には、可能な限りそれを処置する必要がある。外科的処置ができればよいが、出来なければ、局所に出来るだけ大量の化学療法剤を到達させる様に努める。例えば、下肢の血栓性静脈炎から起つたと考えられる症例で、**PC** を股動脈内に性射してはじめて治療させた症例がある。

原因菌の試験管内感受性と臨床効果：最近感受性ディスクが本邦でも容易に入手出来る様になり、原因菌の感受性検査^{1),2)} が行い易くなつたのであるが、果してこれが臨床効果とどれ程一致するかは重要な問題である。この点を検討するには、内科的疾患の内では敗血症が最も適している。何故なら、本症では原因菌を明確に決定出来るし、臨床効果も発熱及び血中菌の消長から容易に判定し得るからである。

私の材料について検討した所を結論的に云えば、(表1) ①試験管内感受性があつても臨床効果

わからない。しかし無効にきまつているものを先ず除外すると云う意味で感受性検査は大きな意義がある。

併用効果：2種以上の抗生物質を併用する効果については、試験管内の成績については多数の報告³⁾ があるが、臨床的には未だ結論が出ていない。私の症例では前述の **PC-V** と **SM** との併用例や、又、球菌と桿菌との混合感染例が **PC+SM** では治療した例などがあり、少なくとも **PC+SM** は實際上屢々併用効果が認められる様である。

化学療法切換の時期判定：一つの化学療法を試みて十分な効果を発揮し得ない時には他の方法に切換えなければならないが、その時期は如何。私の敗血症例で検討すると、有効化学療法の下に完全下熱に要した期間は5日以内のものが19例中9例で約半数を占め、完全下熱に比較的長期間を要したのも、投与開始2～3日の内に明らかな下熱傾向を示している。即ちその化学療法が有効か否かは通常数日の間に判定がつく。

経過日数と転帰：入院して系統的な化学療法を受ける迄の経過日数と化学療法の効果ならびに最終的転帰との関係を見ると、新しい症例程有効例が多く、治療に至るものが多い、早期に適切な化学療法を強力に行ふ必要を示すものである。

III. 肺 炎

肺炎の予後は **PC** の出現以来特に著しく改善され、私の統計でも21例中死亡1例にすぎず、未治退院2、軽快退院3で、他はすべて治療退院している。**PC** 以前の昭和13年～20年の間の症例では192例中死亡41例、未治15例（内9例は膿胸で外科へ転科）軽快77、治療59例であるのにくらべて著しく予後がよくなっている。

PC 単独使用例11例中有効3、少々有効4、無効4で、無効4例中1例死亡、他は **SM**, **Sulfa** 剤併用、又は **CM** に変更して成功した。**PC+SM** で無効であつたのは11例中3例で、肺炎桿菌による1例と他の1例は **CM** に変更して治療し、残りの1例は原発性異型肺炎であることがわかり **TC** で治療した。原発性異型肺炎の他の1例は、はじめから **TC** を使用して簡単に治っている。

要するに肺炎例の大多数は **PC** 或いはこれと

第1表 敗血症、原因菌の試験管内感受性と臨床効果

臨床効果 感 受 性	臨床効果			
	++～+	÷	—	計
++、+	6	2	10	18
÷	1	0	4	5
—	0	1	6	7
計	7	3	20	30

数字は延例数

が必ずあるとは云えない。②もし試験管内感受性がなければ、その抗生物質を使用しても殆んどすべての場合無効である。と云うことである。後者の方が実地臨床には重要である。即ち、どの抗生物質を使つてみるかを決定するには試験管内感受性検査により、感受性の証明された抗生物質を使用すると云う方針が合理的である。但し、その抗生物質が臨床的に効くかどうかは使つてみないと

SM との併用で治癒させ得るものであるが、1部にはこれ等が無効で、TC 或いは CM ではじめて効果を得る場合がある。はじめから TC, CM 等広範囲作用性抗生物質を使用することも合理的である。

IV. 肺化膿症（肺壞疽，肺膿瘍）ならびに気管支拡張症

肺化膿症は昔から内科医を悩ました難治の疾患である。私の統計でも PC 以前の症例26例中17例（65%）は入院中に死亡し、未治5，軽快4（15%）で治癒と見做しうるものはなかった。昭和25年以降の抗生物質使用例では19例中死亡1（結核合併），未治1（肺葉切除で治癒），軽快11，治癒6例で、軽快，治癒を合計すると89%に達している。気管支拡張症の4例も何れも軽快した。

肺化膿症に対し PC その他の抗生物質の気管内注入が有効であることは既に福島氏⁴⁾等の強調する所であるが、私の症例でも、気管内注入を行わず、全身的投与のみの場合には有効延例数10，やや有効13，無効15であつたのに対し、気管内注入を行つた場合には有効9，やや有効9，無効僅かに1であつた。但し、気管内注入を行つた場合にも大多数の例に於いて全身的投与を併用しており、その全身的化学療法が気管内注入を行わなかつた症例に於けるものと同一でないで厳密な比較は出来ないのであるが、概括的にはやはり気管内注入を行つた方がよいとして差支なからう。

気管内注入に用いる薬剤は PC 単独よりも SM を併用した方が少々成績がよい。

全身的投与のみの場合には、PC 単独投与では有効例が少く（1/6）これに SM 或いは更に Sulfa 剤を併用すると有効例が増す（2/4）。本疾患はグラム陰性、陽性の諸種の菌が混合感染していることが多いものであるからこの成績は当然であろう。広範囲抗菌スペクトルを有する TC も5例中全例に効果が認められた。肺に親和性を有する PC 剤である LC は2例に試み共に有効であつた。

V. 胆道感染症

胆道感染症も亦日常内科臨床に於いて屢々化学

療法の対象となる。

私は多年、諸種抗生物質の体内分布に関する研究を行つて来たが、その一部として協同研究者藤本安男助教授⁹⁾の行つた抗生物質の胆汁内排泄についての実験成績を摘記すると、

1) 試験管内で家兎胆汁は CTC, TC の力価を著しく低下させるが、PC, SM, OTC, CM, EM, MM は大きな影響を受けない。

2) 健常家兎の胆汁内抗生物質排泄量を測定すると、毎分排泄絶対量としては $MM > EM, PC > CM > TC$ CTC, OTC $> SM$ の順に多い。（但し回収率補正¹⁾を行う）

人体に就き十二指腸ゾンデ又は胆汁瘻から採取した胆汁中抗生物質濃度は概ね上記動物実験の成績とよく一致する。

家兎にデヒドロコール酸ソーダを静注し胆汁量を増しても濃度は低下し、絶対量は一般に著変なく、四塩化炭素による肝障害の場合は胆汁量の減少を来すけれども濃度は上昇し、絶対量にはやはり大した変りはない。

一方、人胆汁内細菌の種類とその感受性については、東大真下氏⁹⁾の成績がある。氏によれば、細菌の種類は①大腸菌族が約半数を占め、②Klebsiella, ③葡萄菌がこれに次ぐ。その感受性は ①は CM, SM 次いで TC に、②も SM, CM, 次いで TC に感受性のものが多く、③は PC, EM, CTC, TC に感受性の株が多いが、CM, SM にも約半数が感受性である。

以上の実験成績から、胆道感染症に用いるべき抗生物質として細菌の面からは CM, SM, TC が、胆汁内排泄量からは MM, EM, PC, CM, TC が選ばれるわけである。即ち両者に共通の抗生物質は CM と TC とになる。この両者の内では CM の方が胆汁内に高濃度で排泄され、しかも胆汁による不活性化が少いと云う点、又細菌の面からも、その大多数を占める大腸菌族及び Klebsiella に於いて CM 感受性株が TC 感受性株より遙かに多いと云うことなどから、胆道感染症には CM が最も有効であろうと云う推定が生れる。

実際臨床例32例について検討すると、PC 単独では有効、無効相半し、これに SM を併用すると7例中5例有効、TC は12例中8例有効で PC

+SM の場合と大差ないが、CM は11例中無効例1例もなく、全例に効果を認めた。即ち、CM 有効の場合が最も多く、TC、PC+SM がこれに次いで有効例が多い。この成績は前述の胆汁内抗生物質排泄実験と胆汁内菌感受性とから推論した所を概ね実証し得たものと考えられる。

尚、肝膿瘍に対する化学療法には多くを期待出来ない。私の症例4例中1例はCTC 投与で治癒したが他の例には無効で1例死亡、2例は外科手術を行った。

VI. 結 言

以上、私の経験を中心に、敗血症、肺炎、肺化膿症、胆道感染症の化学療法について述べた。いささかでも御参考になれば幸である。

文 献

- 1) 大久保滉：関西医大誌，8 (2)，93 (1956)
- 2) 大久保滉：日本医事新報，1668，105 (1956)
- 3) 鳥居敏雄：実験治療，298，1；299，8 (1957)
- 4) 福島孝吉：J. Antibiotics 3, 536；3, 958 (1950)
Ser. B. 6, 96 (1953)
- 5) 藤本安男：J. Antibiotics, Ser. B. 9, 277—293 (1956)
- 6) 真下啓明：新薬と治療，27，12 (1956)

*註最近 TC にメタ燐酸ソーダを結合又は混合した製剤が用いられる。これは TC 単独より血中濃度が高い。上記症例の多くはそれ以前のものであるから、この新製剤による効果については今後検討を要する。