ribonucleic acid metabolism in *E. coli* infected with T_2 phage, *Nature* **181**, 1127, 1958. 5) 木方行郎: フェージ増殖の生化学的研究, 第3報 フェージ感染後の RNA 合成に与えるクロランフェニコールの影響. ウイルス **10**, 156, 1960. 6) Watanabe I.; Foromation of nonphage-antigenic protein in *E. coli* infected with T_2 phage, *Biochim. Biophys. Acta.* **25**, 665, 1957. 7) Tomizawa, J. and Sunakawa, S., The effect of chloramphenicol on deoxyribonucleic acid synthesis and the development of resistance to ultraviolet irradiation in *E. coli* infected with bacteriophage T_2 . *J. Gen. Physiol.* **39**, 553, 1956. 8) Burton, K., The relation between the synthesis of deoxyribonucleic acid and the synthesis of protein in

the multiplication of bacteriophage T_2 . *Biochem. J.* **61**, 473, 1955. 9) Hershey, A. D., Dixon, J. and Chase, M., Nucleic acid economy in bacteria infected with bacteriophage T_2 . I. Purin and pyrimidine composition. *J. Gen. Physiol.* **36**, 777, 1952. 10) Watanabe, I., Stent, G.S. and Schachman H.K.; On the State of the Parental Phosphorus during Reproduction of Bacteriophage T_2 . *Biochim. Biophys. Acta.* **15**, 38, 1954. 11) Hershey A.D. and Chase, M.; Independent functions of virul protein and nucleic acid in growth of bacteriophage, *J. Gen. Physiol.* **36**, 39, 1952. 12) Watanabe, I.; The effect of Ultraviolet Light on the production of Bacterial Virus Protein. *J. Gen. Physiol.* **40**, 521, 1957.

合成薬剤による抗ウイルス性化学療法 の現実の可能性について*

Flaviano MAGRASSI**

〔受稿 11月20日, 1960〕

まず第一に今日日本の優秀なウイルス学者の仲間入りをしてここに公式の学会という形ではなく寧ろ親近感の深い自由討論会の形で皆さんにお話する機会を与えて下さった長野教授に心から感謝の意を表します。私はこの自由討論会で私共がごく最近行つた抗ウイルス性化学療法の研究成果を供覧しますが、その後ここにお集りの皆さんがこれを批判し有用な討論をして下さることを期待します。

これらの研究成果はまだほんの一部しか印刷になつておらず、この1960年の7月9, 10日の両日イタリア伝染病学会が企画したシンポジウムで私および私の協同研究者によつて発表されたものですので、まだほんの2ヵ月も経ていないものです。従つてこの問題で皆さんにお話できることが全く時宜に適つたものと思う主な理由を御理解願えるかと存じます。こんなに突然お話することになりましたが、確かに私が最初に情熱を燃し今になお私の関心と研究の中心になつてウイルスの干渉現象について何かをお話しせよと長野教授

が申されました、このような研究成果がなかつたならば、この御申出に應えてここに参れなかつたかも知れません。

私共の抗ウイルス性化学療法の研究は過去3年にわたつてCasatenovo BrianzaにあるVister社の薬化学研究所長CAVALLINI教授を主班とする化学者陣と私を長とするNapoli大学病理学教室におけるウイルス学者陣との緊密な協同作業によつて実現したものであります。

これらの薬剤の合成を主導した化学的な指導原理は支持分子(molecola supporto)の概念でありまして、この概念は、CAVALLINI およびその協同研究者に種々の治療薬剤を合成させましたが、^{*}ある作用上特異性を示す置換基を導入するに当つてはその作用が化学物質全体として充分発揮できるように修正させるある種の分子が必要である^{*}という風に要約できるかと存じます。

私共が最初に広範な研究を行つた一群の薬剤のこの

* 本稿は1960年9月9日東京大学伝染病研究所の会合で講演したものに長野泰一教授ならびに山本正教授の好意により日本語に翻訳し投稿して頂くため更に手を加えました。

** ナポリ大学医学部教授 Direttore dell'Istituto di Patologia Speciale Medicae Metodologia Clinica dell'Universita di Napoli

第1表 ジフエニケケアルデヒド誘導体の抗ウイルス性

C. V. No.	構 造 式	急性 毒性	ウ イ ル ス													
			PR 8 マウス 経鼻	IMHV ₃ マウス 皮下	EDP マウス 皮下	CLM マウス 腹腔	ポリオ マウス 脳内	ヘルペス マウス 脳内	ヘルペス マウス 脳内	ヘルペス マウス 脳内	ヘルペス マウス 脳内	牛痘 マウス 脳内	牛痘 ウサギ 皮膚	LCM マウス 脳内	LCM モット 腹腔	アフタ マウス 脳内
			SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N	SC. OS. N
57455B		1000	##	##	##	##	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
58727		> 2000	##	##	##	##	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
58903		> 2000	##	##	##	##	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
58858		> 2000	##	##	##	##	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
58917		> 2000	++	++	##	##	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
58870B		> 1500	++	++	##	##	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
58861		> 1500	++	++	##	##	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

(註1) 1) PR8: インフルエンザAウイルスPR 8株 (ナポリ株)

2) MHV₃: マウス肝炎ウイルス MHV₃株 (Craig 株)3) EDP: マウス肝炎ウイルス EDP 株 (Magrassi et al^{a)} により分離, エクトロメリアウイルスに属す)4) CLM: マウスの慢性皮膚筋炎ウイルス (Magrassi et al^{b)}により分離)

5) ポリオ: ポリオウイルス Lansing 株, マウス副致

6) ヘルペス・マウス: 脳内接種でマウスに副致させたヘルペスウイルス (SKF 株)

7) ヘルペス・ウサギ: ウサギの脳内接種で継代されたヘルペスウイルス (SKF 株)

8) 牛痘・マウス: 脳内接種でマウスに副致させた牛痘ウイルス (SKF 株)

9) 牛痘・ウサギ: ウサギの皮内接種で継代された牛痘ウイルス (SKF 株)

10) LCM・マウス: 脳内接種でマウスに副致させたリンパ性脈絡髄膜炎ウイルス (ローマ国立衛生研究所株)

11) LCM・モット: 脳内接種でモットに副致させた口蹄疫ウイルス (Hoeschst 株)

12) アフタ・マウス: 脳内接種でマウスに副致させた口蹄疫ウイルス (Hoeschst 株)

(註2) +, ++, ## は in vivo の抗ウイルス性予防効果の強さを示す。○は効果なきもの, -はなお in vivo 実験の行われていないものを示す。

a) Magrassi F. e coll.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., **33**, 1199, (1957)b) Magrassi F. e coll.: ibid. **36**, 25, (1960)

“支持分子”は diphenyl 基であり、この分子には細胞の代謝過程を種々の酵素レベルで阻害しやすい性質が証明されましたが、この最初の一群の薬剤の支持分子に特異活性基として導入された置換基はケトアルデヒド基でありました。

第1表に私共が行ったウイルス学的研究の中で特に興味のもたれたものの概括的な記載を示します。

今日はこれらの薬剤の中今までに実験的にもまたヒトのウイルス病の臨床的応用にも最も広範に研究された2つの薬剤に限ってお話したいと思います。

まずこれらの2つの薬剤の化学構造を示します。

Xenalamina
ac p (4-efossi-p-fenilfenilamino) benzoico

Xenaldiale
4-4' bis-difenilgliossale idrato

Xenalamina には次のような選択活性があります。

a) 実験的にインフルエンザウイルスの発育鶏卵内感染、サル腎の初代培養細胞での増殖、特にマウスの in vivo 試験で活性を示し、b) ヒトではインフルエンザ感染症に化学療法剤としてまた化学予防剤として活性を示し、またヘルペスウイルスの皮膚粘膜および結膜感染に効果をみせ、c) 獣疫方面ではイヌのジステンパーに効果を示します。

Xenaldiale には次のような選択活性が明らかになっています。a) 実験的に種々のマウスのウイルス性肝炎特に古典的な MHV₃ ウイルス (GLEDHILL & ANDREWS

の研究した CRAIG 株) および私共が分離しエクトメリア・ウイルスに属すると考えられる EDP ウイルスによるものに有効です。

実験的に得られた結果の全貌を概括的に御理解願うためいくつかの表で御説明しましょう。

第2表にはインフルエンザAウイルス PR 8 株のマウス感染に対する Xenalamina の効果をまとめましたが、この薬剤がウイルスの高濃度感染に対しても顕著な防禦効果を示すことは明らかで、その防禦効果は、対照群の全例死亡と比べて処置群の高い延命率からも、また薬剤の皮下、経口、経鼻のような異なる投与経路でも感染直前から始め10日間連続投与することで同様に効果を示すことからよく理解されます。

第3表にはマウスに重症の壊死性肝炎を起し高い致命率を示す MHV₃ (CRAIG 株) ウイルスの感染に対する Xenaldiale の成績をまとめました。ここでもこの薬剤がウイルスの高濃度感染に対してもよく防禦効果を示すことがその対照群の全例死亡に対し処置群の高い延命率により明示されましたが、また使用した異なる投与経路即ち皮下、経口、経鼻の各投与によっても同様に効果のあることが明らかになりました。

マウス肝炎の場合にはその延命効果と肝の病理組織学的検索成績に平行した観察が私共の協同研究者の生化学者達 (COLTORTI およびその協同研究者) によつて広範な酵素学的レベルでの研究からも遂行されました。彼等はウイルス感染症を特に酵素学的観点より寄与していますが、MHV₃ ウイルスや EDP ウイルス感染の場合には血漿中の各種のアミノ遷移酵素、エステラーゼ、ソルビット脱水素酵素その他の酵素活性に大きな変動がおこり、肝組織には酸化的磷酸化に障害の現われることを明らかにしましたが、Xenaldiale 処置を感染の異なる時期に与えるとそれを有意の差で恢復

第2表 インフルエンザAウイルス PR 8 感染マウスの Xenalamina 処置成績総括

実験回数	ウイルス量	薬 劑 量	薬 劑 投 与 法									処置マウス			対照マウス			防 禦 率	
			皮 下			経 口			経 鼻			總 数	生 残 数	生 残 率	總 数	生 残 数	生 残 率		
			処 置 マ ウ ス	生 マ ウ ス 残 ス	生 残 率	処 置 マ ウ ス	生 マ ウ ス 残 ス	生 残 率	処 置 マ ウ ス	生 マ ウ ス 残 ス	生 残 率								
18	DL50 20-160	26mg/kg 151mg/kg	205	128	62%														
9	主として DL50	26mg/kg																	
		151mg/kg				90	44	49%											
9	DL50 32-80	26mg/kg 151mg/kg								86	50	52%							
18													381	222	58%	176	7	4%	54%

第3表 肝炎ウイルス MHV₃ 株感染マウスの xenaldiale 処置成績総括

実験回数	ウイルス量	薬剤量	薬 剤 投 与 法									処置マウス			対照マウス			防禦率
			皮 下			経 口			経 鼻			総数	生残数	生残率	総数	生残数	生残率	
			処置マウス	生マウス	生残率	処置マウス	生マウス	生残率	処置マウス	生マウス	生残率							
22	DL50 5・100 000	30mg/kg 45mg/kg	240	161	67%	-												
13	主として	30mg/kg				117	76	64%										
		245mg/kg																
11	DL50 20 - 320	30mg/kg 400mg/kg							100	65	65%							
26												457	302	66%	260	17	6.5%	59.5%

第1図 MHV₃-Craig株感染マウス肝の酸化的
リン酸化作用 (Coltori e coll. より引用)

させることが見出されました。このことは感染の進行過程における薬剤の防禦効果を正確かつ定量的に表現する方法を示しています。

次にインフルエンザウイルス感染の場合にも肝炎ウイルス感染の場合にも薬剤で治療し生残したすべての動物にはそのウイルスの致死量の感染に対し完全な免疫の成立していることを強調しなければなりません。

しかし一般ウイルス学の観点からここに大きく浮彫した結果が果してここに取あげた薬剤の作用機作の研究を通じたウイルス感染の動的研究を通じて分析されたものであるかどうかを考えてみましょう。それはXenalaminaあるいはXenaldialeで処置したマウス中のそれぞれのインフルエンザあるいは肝炎のウイルスの運命を追跡することで明らかになりましょう。インフルエンザウイルスを肝炎ウイルスとではその生物学的特徴が異なるのでそこに用いられる手技にも相違があるのですが、この場合これらの薬剤の作用機作を要

第2図 EDP 皮下感染第6 病日マウスの血
漿中の酵素活性(平均値と標準偏差)
(Coltori e coll. より引用)

(注1) S: 対照健康マウス

IT: 感染 Xenaldiale 処置マウス

I: 感染マウス

(注2) 各5匹より得た血液4プールの平均を分解または変形した基質の $\mu\text{mole/ml}$ 血漿で表現した。

約する上に重要と認められる結果はすべてよく一致しておりました。

薬剤の影響下で感染過程の動機が示す新しい様相は、その生体に出現する特徴として眺めてみても、処

第3図 インフルエンザAウイルスPR8株感染マウス肺のウイルス含量の比較。対照群、治療群を感染後の各時期に屠殺しその肺乳剤で赤血球凝集素価を測定した。

第4図 インフルエンザウイルスPR8株感染マウス肺のウイルス含量
第3図と同様に処置し発育鶏卵尿膜腔でEID₅₀を測定した。

置しなかつた動物に見られるものとは明らかに異つており、その差異は量的のみならず質的にもよく理解されるものであります。

量的にこれを観察しますと、第3, 4図に示しますように、感染の各時期にとつたマウス肺内のインフルエンザウイルスの動向がその赤血球凝集素価や発育鶏卵尿膜腔内感染価の推移から明らかであります。異なる2つの定量法でみても治療群と対照群とに明らかな差異があります。

質的な差異はそれにもまして重要であろうと思われ

ます。それはインフルエンザウイルスが上記の2定量法で捉えられなくなつた第9～12日目頃あるいは肝炎ウイルスがその感染肝の新しいマウスへの腹腔内注射で病原性を示し得なくなつた第10～12日目頃即ち感染が明らかにその極期をすぎさつた頃のそれぞれの臓器に重量当りの免疫賦与能が却つて高まつてきていることであります。このような免疫賦与能の上昇は第5図に肝炎ウイルスの例で明らかに示しました。この図で表現した免疫賦与能は50%感染防禦能と50%致死量との比より計算した値で示しましたが、対照群では感染

第5図 MHV₃-Craig 株感染マウス肝の免疫賦与能の比較 (第4表参照)
 DP₅₀ (50%感染防禦量) と DL₅₀ (50%致死量) との比で免疫賦与能を表現した (log₁₀).
 感染後各時期で屠殺したマウス肝乳剤より測定.

第4表 MHV₃-Craig 株感染マウス肝の DL₅₀ 値と DP₅₀ 値 (第5図参照)

ウイルス接種 後の経過日数	対 照 群		処 置 群	
	DL ₅₀	DP ₅₀	DL ₅₀	DP ₅₀
2° 病 日	2.70±0.64	0	1.22±0.16	測定不能
4° //	6.50±0.02	測定不能	2.60±0.25	3.30±0.16 ₍₂₁₎
7° //	6.00±0.02	6.20±0.04 ₍₂₄₎	1.19±0.20 1.31±0.20	2.20±0.09 ₍₃₀₎ 2.20±0.16 ₍₃₂₎
10° //	4.70±0.02	4.80±0.16 ₍₃₁₎		
11° //	3.80±0.04	3.90±0.01 ₍₃₄₎	測定不能	3.10±0.09 ₍₃₉₎
14° //			//	3.40±0.04 ₍₄₉₎
20° //			0	3.30±0.04 ₍₅₀₎
25° //			0	2.0±0.25 ₍₅₀₎
30° //			0	1.40±0.04 ₍₅₀₎
35° //			0	1.30±0.64 ₍₅₀₎
40° //			0	0.80±0.12 ₍₅₀₎

MHV₃-Craig 株感染マウス肝中の DL₅₀ (50%致死量) と DP₅₀ (50%感染防禦量) とを
 Xenaldiale 処置群と対照群で比較した.

肝の新しいマウスでの50%感染防禦能は略々その50%致死量に一致しており、従つて免疫賦与能は感染後その死に到るまで終始0値附近を上下しますが、処置群では感染後4〜7日頃よりどんどん低下し遂には0に達する50%致死量値と20日頃までも上昇し続ける50%感染防禦能値との開きが明らかとなり、その差異すなわち免疫賦与能は40日後に到つてもなお存続しておりました。なお第4表を御参照下さい。このような致死量値と感染防禦能値の解離を第5図の上昇した曲線に

免疫賦与能として表現したのです。

このような免疫賦与能は継代可能であることを第5表に示したつもりですが、少くとも3代まで継代できています。

同様にインフルエンザウイルスの場合にも肺組織内の免疫賦与能を感染動物と薬剤処置動物とで比較検討しました(第6表)。ここではさらに明らかに薬剤で処置した生体内にはインフルエンザウイルスに由来し生物学的に多くの特徴をもつ可能性のある新しいウイル

第5表 Xenaldiale 処置肝炎マウスの免疫賦与能

乳 劑 稀 釈 度	初 回 接 種				再 接 種	
	接 種 マ ウ ス	死 亡 マ ウ ス	生 残 マ ウ ス	屠 殺 マ ウ ス	接 種 マ ウ ス	生 残 マ ウ ス
	初 代 (プ ール した 肝 より)					
dil 10 ⁻¹	6	1 (non NE)	5	1 (A)	4	4
// 10 ⁻²	6	2 (// //)	4	1 (B)	3	3
// 10 ⁻³	6	0	6	1 (C)	5	3
// 10 ⁻⁴	6	1 (// //)	5	1 (D)	4	2
2 代 (A + B + C + Dをプールした肝より)						
dil 10 ⁻¹	6	0	6	1 (E)	5	3
// 10 ⁻³	6	0	6	1 (F)	5	2
3 代 (E + Fをプールした肝より)						
dil 10 ⁻¹	6	1 (non NE)	5	1 (G)	4	3
// 10 ⁻³	6	0	6	1 (H)	5	1
4 代 (G + Hをプールした肝より)						
dil 10 ⁻¹	6	1 (non NE)	5	0	5	0
// 10 ⁻³	6	0	6	0	6	0

MHV₃-Craig 株感染マウスを Xenaldiale で処置し生残したものを10~12日目に屠殺その肝をプールして新しいマウスに腹腔内接種したものを初代と表現し、4代まで継代を10~12日間隔で行なつた。再接種は15~20日後腹腔内より 500 DL₅₀ の MHV₃-Craig 株ウイルスの攻撃で行なつた。
non NE: 肝炎でないの意

第6表 Xenalamina 処置 PR8 感染マウスの免疫賦与能

肺 乳 劑 稀 釈 度	初 回 接 種				再 接 種	
	接 種 マ ウ ス	死 亡 マ ウ ス	生 残 マ ウ ス	屠 殺 マ ウ ス	接 種 マ ウ ス	生 残 マ ウ ス
	初 代 (プ ール した 肺 より)					
1 : 10	6	1 (non P)	5	1 (A)	4	4
1 : 25	6	2 (non P)	4	1 (B)	3	3
1 : 50	6	2 (non P)	4	1 (C)	3	2
2 代 (A + B + Cの肺をプール)						
1 : 10	6	1 (non P)	5	1 (D)	4	3
1 : 50	6	0	6	2 (E)	4	2
3 代 (D + Eの肺をプール)						
1 : 10	6	1 (non P)	5	1 (F)	4	2
1 : 50	6	1 (non P)	5	1 (G)	4	1
4 代 (F + Gの肺をプール)						
1 : 10	6	1 (non P)	5	0	5	1
1 : 50	6	1 (non P)	5	0	4	1

インフルエンザAウイルス PR8株感染マウスを Xenalamina で処置し生残したものを10~14日目に屠殺その肺乳剤をプールして新しいマウスに経鼻接種し、これを初代とし10~12日間隔で4代継代した。再接種は15~20日後50~100 DL₅₀ の PR8 株ウイルスの攻撃で行なつた。
non P: 肺炎でないの意。

第7表 干渉材料を一定量とした場合の尿膜腔内での干渉現象

固 定 量 の 干 渉 す る 材 料	間 隔 時 間	DIL ₅₀ 干渉後	DIL ₅₀ 対照	DIL ₅₀ で表現 した干渉能
10° 病日に屠殺したマウス 肺ブール乳剤 (1:10) 0.1cc	24時間前	10 ^{-5.5}	10 ^{-9.8}	10 ^{4.3}
発育鶏卵尿膜腔1代 通過漿尿液 0.1cc	24時間前	10 ^{-4.7}	10 ⁻¹⁰	10 ^{5.3}
同上2代通過 漿尿液 0.1cc	24時間前	10 ⁻⁵	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁵

Xenalamina 処置の PR 8 感染マウス肺を第10病日で採取ブールして乳剤となしたものを、さらにこれを稀釈せずに尿膜腔内継代を行なった漿尿液を発育鶏卵尿膜腔内に接種し24時間後に標準の PR 8 株ウイルスを階段稀釈して接種、型の如く EID₅₀を測定し、対照群と比較した。対照群は24時間前に1:50に稀釈した正常マウス肺乳剤または稀釈しない正常漿尿液を0.1cc宛注射しておいた。

第8表 干渉されるウイルス量を一定とした場合の尿膜腔内干渉現象

干渉される PR 8 ウイルスの量を一定	間隔時間	干 渉 材 料 と そ の 干 渉 能	
		4 代 尿 膜 腔 通 過 漿 尿 液	5 代 尿 膜 腔 通 過 漿 尿 液
DIL ₅₀ 500	1 時 間	10 ^{-1.8}	10 ^{-1.5}
DIL ₅₀ 500	36 時 間	10 ^{-4.7}	10 ^{-3.8}

発育鶏卵尿膜腔内に干渉される PR 8 ウイルス量を一定として接種する以前、1時間および36時間に尿膜腔通過した Xenalamina 処置肺に由来する材料 (第7表と同様) を階段稀釈して注射し50%干渉量を測定した。1時間後と36時間後との干渉能の差異からこの干渉するものがこの時間内に増殖していると評価した。

スの研究が出現しました。

このようにして薬剤処理の結果出現し、私共が“Virus mutilato”——手足のもげたウイルスの意——と名づけた新しいウイルス体は、病原性を欠き赤血球凝集能を失い、逆に免疫賦与能と干渉能をもつことが明らかになりました。この2つの特徴は発育鶏卵の尿膜腔内でその性質をかえることなく継代されますから、薬剤の作用でマウス肺組織内に現われたこの新しいウイルス体は尿膜腔内で増殖すると結論されました。

第7, 8表はこの新しいウイルス体の尿膜腔内での干渉現象を示したのですが、ここに“Virus mutilato”の増殖が明らかに示されていると思います。第7表には肺組織より得たものと尿膜腔内に継代したものとが殆んど変らぬ干渉能をもつことを示しましたが、第8表には第7表の実験と異り干渉される標準ウイルス量を一定にし Virus mutilato の50%防禦能ないし50%干渉能を定量した実験結果を示しましたが、その値が注射後1時間と36時間とで明らかな上昇を示したことを表わしています。

この Virus mutilato の出現は私見によればこの薬剤の作用機作を理解する上に最も重要な説明の鍵だと思われます。実際ここに加えられた薬剤が細胞レベル

での感染過程の動態に根本的な修飾を加え、密接な関係にあるウイルス宿主細胞系に作用し、病原性と血球凝集能を示すインフルエンザウイルスをこれらを欠き特に干渉能と免疫賦与能をその特徴とする Virus mutilato という新しいウイルスを作るように変更させることが示されたのです。従つてこの薬剤の予防効果は結論的には注射された病原性ウイルスを病原性を欠く Virus mutilato に除々に変更させることに与つて力があつたと推定できるかと存じます。

以上の実験的事実と共に実験動物およびヒトがこれらの薬剤に対し完全に耐えることが観察されたので、私共は速かに臨床応用に同意しました。

ここにはその例として Xenalamina を用いてヒトのインフルエンザおよび皮膚粘膜に出現するヘルペスを処置した結果をやや詳細に引用するに止めましょう。

1960年の冬には他のヨーロッパ諸国と同様イタリアにもインフルエンザが流行しましたが、この際統計的に明らかな結論の得られそうな多数例が集まる可能性がありました。このインフルエンザはウイルス分離と血清学的な検索とから Virus A/Asia (A2 ウイルス) によることが示されたものです。

ここに或る軍隊内で得られた結果を再現させて御覧

第6図 A₂/Asia ウイルス流行の軍隊の例. 1つの棒は1名の患者を示す. 罹病期間は発熱よりの時間で示し, 37.5°C 以下になり24時間たつものを解熱とみなした. Xenalamina は発熱12時間以内に投与を始めた.

第7図 A₂/Asia ウイルス流行の軍隊の例
第6図の例を発病後の各時間で罹患数の百分率で示した.

第8図 A₂/Asia ウイルス流行の病院の例
第6図と同様に病院内に発生した患者で集計してみた。

第9図 A₂/Asia ウイルス流行の病院の例
第7図と同様に第8図の例を罹患百分率で示した。

第10図 第6, 7図の集団(軍隊)における50%罹病期間の統計的検定

第11図 第8, 9図の集団(病院)における50%罹病期間の統計的検定

にいますが、有熱期に入つて最初の12~24時間の症例を選び治療を開始しました。その一半は Xenalamina で処置し、他は対照群として通常の解熱剤とビタミン類とで処置し、両群は互に解らぬように区別しました。Xenalamina は経口的に1日量2~2.5gを4~7日間投与しました。

第5, 6図には対照群と Xenalamina 処置群との有熱期間を比較し纏めました。第5図は有熱期間で示した罹病期間と症例数との関係を示し第6図は各観察

時の有熱患者百分率を示しました。何れの場合にも対照群と治療群との間に顕著な差異が認められました。

他の観察例は病院内の一般市民で行われましたが、その成績を第7, 8図に示しました。やはり対照群との間に同様の差異が認められました。

上記の得られた結果を統計学的に相異なる2方法で検定しますと次のようになりました。1)第9, 10図には50%罹病期間の分析に“t”検定を行つたもの2)第9, 10表には48時間後と60時間後の両群で有熱患者と解熱患者

第9表 第10図に相当する症例の統計的分析

	発病後48時間 以内に解熱し たもの	発病後48時間 たつても有熱 であつたもの	全症例数
処置群	39 27 (5.3)	14 26 (5.5)	53 (10.8)
対照群	9 21 (6.8)	32 20 (7.2)	41 (14.0)
	48 (12.1)	46 (12.7)	94 ($\chi^2=24.8$)
g1= 1 $\chi^2_{0.1\%}=10.8$ P<0.001			
	発病後60時間 以内に解熱し たもの	発病後60時間 たつても有熱 であつたもの	全症例数
処置群	47 35 (4.7)	6 18 (8.0)	53 (12.1)
対照群	14 26 (6.2)	27 15 (12.0)	41 (18.2)
	61 (10.3)	33 (20.0)	94 ($\chi^2=30.3$)
g1= 1 $\chi^2_{0.1\%}=10.8$ P<0.001			

との分巾を PEARSON の χ^2 検定で調べた結果を示しました。

このような統計学的検定から罹病期間は Xenalamina 処置群で明らかに短縮しており、それは1%のレベルで有意でした。

さらに一層重視される結果はこの1960年の冬のインフルエンザ流行期に得られた別の集団での Xenalamina 予防効果でありましょう。

簡単に8~15才の学童130名よりなる集団の成績を引用しましょう。丁度インフルエンザ流行の最盛期で25名の学童が既にインフルエンザに罹患していました。残りの105名中40名に予防処置としてXenalaminaを1日量1~1.5gを年齢を加減して経口的に20日間連用させ、他の65名は対照群としました。処置群の学童には1名の患者もでませんでしたが、対照群の65名中には36名(55%)が発症したのです。同様の結果は他の2集団でも認められました。

このような結果は Xenalamina がヒトのインフルエンザ感染にも実験成績からの予想とよく一致し化学療法剤としても化学予防剤としても有効であることを証明したと思われます。

ヘルペスウイルスの皮膚粘膜型感染症に対する私共の60例に及ぶ Xenalamina の経験からは次のような結論が得られました。1)ヘルペス皮膚粘膜型感染症の

第10表 第11図に相当する症例の統計的分析

	発病後48時間 以内に解熱し たもの	発病後48時間 たつても解熱し なかつたもの	全症例数
処置群	52 39 (4.3)	41 54 (3.1)	93 (7.4)
対照群	22 35 (4.8)	62 49 (3.4)	84 (8.2)
	74 (9.2)	103 (6.5)	177 ($\chi^2=15.6$)
g1= 1 $\chi^2_{0.1\%}=10.8$ P<0.001			
	発病後60時間 以内に解熱し たもの	発病後60時間 たつても解熱し なかつたもの	全症例数
処置群	61 50 (2.4)	32 43 (2.8)	93 (5.2)
対照群	34 45 (2.7)	50 39 (3.1)	84 (5.8)
	95 (5.1)	82 (5.9)	177 ($\chi^2=11.0$)
g1= 1 $\chi^2_{0.1\%}=10.8$ P~0.001			

発症初期にこの薬剤の治療を開始すると、殆んどその全例に頓坐的治癒傾向が認められ、発赤は少い時間内に消失し、水泡形成は阻止され、既に水泡形成が始まっている場合にも痂皮形成に至らずに乾燥してしましますし、2)再三再発する型にこの薬剤を用いると、その特徴ある再発傾向を時には中断させ、時には多少の差異があるとしてもその休止期間を延長させました。

最後にこの Xenalamina がイヌのジステンパーにも特に初期の粘膜期に用い始めた場合大変効果のあったことを特に強調したいと思います。

ヒトのウイルス性肝炎に Xenaldiale を用いた場合の経験が既に120例に及んでおり、臨床的には効果を示したように見えますが、この疾患は自然にも変化に富んだ形をとるので統計学的なレベルでこれを評価することは目下の処なお容易ではありません。

本日その一半を供覧致しましたこれらの研究は現に進行中のものであります。同様の多くの他の化合物(約500)はこの支持分子の概念に従って合成されており、その一部がウイルス学的に研究されているのです。それらの中には例えばポリオウイルスの様な他のウイルス感染にも実験的レベルで活性を示すことが知られて来ています。もちろん道はまだ長いのですが、今日までに得られた結果より考えますと抗ウイルス性

化学療法ないし化学予防法の問題は新たなそして近い将来の勝利に向つて道が開け始めていると申しねばなりませんまい。

先日東京で催された第9回国際血液病学会の白血病の原因シンポジウムで発表しましたように、悪性腫瘍や白血病の原因としてのウイルス説が益々有力になってくる今日、抗ウイルス性薬剤をこの種の疾患の化学療法剤として応用する可能性も充分考えられましよう。それらは正しくこれらの疾患の原因療法としての治療の可能性を考えさせるもので、やがては私共を桃園郷に導くことになりましよう。(山本 正訳)

文 献

- (1) Altucci, P., Bianco, A.R., Buonanno, G.A., Lorenzutti, G., Mazzacca, G. & Sapio, U.: サル腎組織培養細胞に見られるマウス肝炎ウイルス (EDP) の細胞変性効果, *Boll. Soc. It. Biol. Sperim.*, **36**, 652, 1960.
- (2) Altucci, P., Buonanno, G.A., Lorenzutti, G., Margherita, G. & Sapio, U.: インフルエンザ A ウイルス PR 8 株の発育鶏卵感染に対するジフェニルケトアルデヒド誘導体の研究 I) Xenalamina の作用, *Boll. Soc. It. Biol. Sperim.*, **36**, 777, 1960.
- (3) Altucci, P., Buonanno, G.A., Lorenzutti, G., Margherita, G. & Sapio, U.: インフルエンザ A ウイルス PR 8 株の発育鶏卵感染に対するジフェニル誘導体の研究 II) 4,4'-bis-ジフェニルグリオキザール水化物の作用, *Boll. Soc. It. Biol. Sperim.*, **36**, 782, 1960.
- (4) Altucci, P., Buonanno, G.A., Lorenzutti, G., Margherita, G. & Sapio, U.: インフルエンザ ウイルス PR 8 株の発育鶏卵感染に対するジフェニルケトアルデヒド誘導体の研究 III) 発育鶏卵および in vitro での Xenalamina と 4,4'-bis-ジフェニルグリオキザール水化物の比較, *Boll. Soc. It. Biol. Sperim.*, **36**, 786, 1960.
- (5) Altucci, P., Buonanno, G.A., Lorenzutti, G., Margherita, G. & Sapio, U.: インフルエンザ A ウイルス PR 8 株の発育鶏卵感染に対する各種ジフェニルケトアルデヒド誘導体の作用について, “新合成製剤によるウイルス感染症の化学療法” シンポジウム, フィレンツェ, 1960年7月9~10日発表, *Giorn. Soc. Ital. Mal. Infett.* (1960) 印刷中.
- (6) Altucci, P., Buonanno, G.A., Lorenzutti, G., Margherita, G. & Sapio, U.: Xenalamina および Xenaldiale のインフルエンザ A ウイルス PR 8 株に対する invitro および発育鶏卵内効果のウイルスの運命ならびに干渉現象よりする評価, 同上.
- (7) Bianco, A.R. & Mazzacca, G.: インフルエンザ A ウイルス PR 8 株のサル腎組織培養における各種ジフェニルケトアルデヒド誘導体の作用について, 同上.
- (8) Bianco, A.R. & Mazzacca, G.: インフルエンザ A ウイルス PR 8 株のサル腎組織培養におけるジフェニルケトアルデヒド誘導体の研究 III) Xenaldiale の活性について, *Boll. Soc. It. Biol. Sperim.*, **36**, 775, 1960.
- (9) Cavallini, G., Massarani, E. & Magrassi, F.: 新製剤の各種ウイルス感染症に対する作用, *Rend. Acc. Naz. dei XL-Serie IV*, vol. x (1959).
- (10) Cavallini, G., Massarani, E., Nardi, D. & Magrassi, F., Altucci, P., Lorenzutti, C., Sapio, U.: New antiviral Compounds with Considerable activity in vivo 1) Biphenyl derivatives *J. Med. & Pharm. Chem.*, **1**, 601, 1959.
- (11) Cavallini, G.: 新抗ウイルス性製剤: 構造と活性との相関, “新合成製剤によるウイルス感染症の化学療法” シンポジウム, フィレンツェ, 1960年7月9~10日発表, *Giorn. Soc. Ital. Mal. Infett.* (1960) 印刷中.
- (12) Cavallini, G., Massarani, E., Nardi, D., Mauri, L. & Magrassi, F.: 新抗ウイルス性製剤の in vivo における抗ウイルス作用 III) ジフェニル誘導体について, *Il Farmaco* (1960) 印刷中.
- (13) Coltorti, M., Altucci, P., Buonanno G.A., Lorenzutti, G., Piazza, M. & Sapio, U.: MHV-3 ウイルス Craig 株感染肝および血漿中の生化学的変動特にジフェニルケトアルデヒド誘導体の化学療法の影響について, *Giorn. Mal. Infett. e Parass.*, **12**, 142, (1960).
- (14) Coltorti, M., Altucci, P., Buonanno, G.A., Lorentozzi, G., Piazza, M. & Sapio, U.: MHV-3 ウイルス Craig 株によるマウス肝炎に対する 4,4'-bis-ジフェニルグリオキザール水化物の防禦効果の生化学的研究 (組織および血漿について), “新合成製剤によるウイルス感染症の化学療法” シンポジウム, フィレンツェ, 1960年7月9~10日発表, *Giorn. Soc. Ital. Mal. Infett.* (1960) 印刷中.
- (15) Coltorti, M., Altucci, P., Buonanno, G.A., Disimone A., Lorenzutti, G. & Sapio U.: EDP ウイルス感染マウス肝における 4,4'-bis-ジフェニルグリオキザール水化物の予防効果——酵素学的 (組織ならびに血漿) 組織学的検討, 同上.
- (16) Magrassi, F., Giordano, G., Turrisi, E. & Violante, A.: ラットの骨髓腫 (Oberling & Guerin の緑色白血病) よりマウスに分離した新ウイルス (CLM ウイルス) の生物学的性状, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **33**, 1199, 1957.
- (17) Magrassi, F., Cavallini, G., & Massarani, E.: インフルエンザ A ウイルス PR 8 株感染マウスに効果を示す薬剤について, *Rend. Acc. Naz. dei XI, serie IV*, vol. X, 1959.
- (18) Magrassi, F., Altucci, P., Buonanno, G.A., Lorenzutti, G., Sapio, U. & Margherita, G.: マウス肺炎ウイルス (EDP ウイルス) の分離とそのウイルス学的生物学的性状, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **36**, 25, 1960.
- (19) Magrassi, F., Cavallini, G., & Massarani, E.: Drugs active against influenza virus infection in mice, *Arch. f.d. ges. Virusforsch.*, **10**, 19, 1960.
- (20) Magrassi, F., Altucci, P., Buonanno, G.A., Lorenzutti, G., Sapio, U. & Cavallini, G., Massarani, E.: マウス肝炎ウイルス感染症に対するジフェニルケトアルデヒド誘導体の作用について, *Giorn. Mal. Infett. e Parass.*, **12**,

119, 1960. ②) Magrassi F., Altucci, P., Buonanno, G.A., Lorenzutti, G., Pecori, V. & Sapio, U. : 各種ウイルス感染症に対する新抗ウイルス製剤の作用

「新合成製剤によるウイルス感染症の化学療法」シンポジウム, フィレンツェ, 1960年7月9～10日発表 Giorn. di Mal. Inf. Parass. (1960) 印刷中. ②) Mazzacca, G. & Bianco, A.R. : インフルエンザAウイルス PR 8 株のサル腎組織培養に対する各種ジフェニルケトアルデヒド誘導体の研究. Ⅱ) Xenala-

mina の作用. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., **36**, 772, 1960. ③) Mazzacca, G. & Bianco, A.R. : インフルエンザAウイルス PR 8 株のサル腎細胞組織培養に対する Xenalamina および 4,4'-ジフェニルケトアルデヒド水化物の抗ウイルス性作用について.

「新合成製剤によるウイルス感染症の化学療法」シンポジウム, フィレンツェ, 1960年7月9～10日発表. Giorn. Soc. Ital. Mal. Infett. (1960) 印刷中.

日本ウイルス学会昭和35年度決算書

収 入 之 部	金 額	支 出 之 部	金 額
前年度越高	△192,377円	会誌出版費	739,610円
会費収入	893,100	印刷費	619,110
31年度 2名 2,000		発送費	84,500
32年度 2名 2,000		諸手当	36,000
33年度 12名 12,000		総会費	50,000
34年度 109名 109,000		事務費	157,147
35年度 725名 725,000		諸手当	36,000
36年度 11名 11,000		通信費	35,656
37年度 1名 1,000		用紙類	1,281
38年度 1名 1,000		幹事会費	75,310
賛助会費 6口 30,000		旅費	
広告料	50,200	雑費	8,900
論文超過料	32,050	計	946,757
雑誌売却代	92,560	差引不足 70,659円	
寄附金	10,000	(36年度へ繰越)	
預金利息	565		
計	876,098		