

外科領域に於ける化学療法の今昔

青 柳 安 誠

関西電力病院

最後に3枚のスライドを使うだけで、その他は明るい処で話してみたい方針である。

私は既に第一線を退いているので、この今昔談では『昔』の方に縁が濃いとも思われるが、『今』の部の材料は白羽教授に負うて、講演は回顧的、物語的に申しのべたい。

サルバルサン時代の化学療法のことはさておき、プロントジルに端を発したサルファ剤は、戦前・戦中を通じて外科的領域でよく使われた。

ところが戦時中に英首相チャーチルの肺炎がペニシリンで治つたという朝日新聞特派員の南米からの電報で、わが国でも陸軍々医学校を中心にしてその研究が始まり、ペニシリンは敵性語ということで、在京の諸大家を集めて碧素研究班という名でスタートしたが、その初期に於ては手さぐりの研究であつたから、随分面白い、話のタネになるような失敗もあつたのである。

わたくしは、昭和20年初頭以来ペニシリンの研究に着手し、翌21年6月には教室員本郷弘之が研究室前の空中から、当時わが国でペニシリン生産用に広く配布されていたP233、P176、U33などのペニシリウム株に比肩できるペニシリウム株を分離することに成功し、爾後われわれは専らその培養母液を以て、ペニシリンの局所応用についての研究を遂行した。その担当研究者は、時の講師白羽弥右衛門現大阪市大教授である。その結果ペニシリンは感染創に対して強い抗菌力と強い拡散力を発揮し而も毒性を考える必要がないことを明かにした。

ペニシリンにつづいて、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、クロールテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン等々、そのほかにも多くの諸抗生物質の生まれたのは周知のとおりで、この中で結核菌に特殊的效果を発揮するストレプトマイシンの出現は忘れてならないものである。

閑話休題。しからばこれらのクスリによる化学療法は、果たして外科領域にどのような貢献をもたらしたであろうか。わたくしは、ここで虫垂炎なる最もポピュラーな対象1つにしばつて、考えてみたい。

白羽教授から呈出されたデータによると、昭和16年から同22年の7年間で、昭和32年から同36年に及ぶ5年間の化学療法のあり方は、前期間の512例に対

しては、手術中サルファ剤が27例、手術後に同じくサルファ剤が40例に使われていて、サルファ剤が唯一の化学療法剤であつたが、後期間の1941例では、ペニシリン、ストレプトマイシン、サルファ剤及びテトラサイクリンなどの広域抗生物質が、特に手術以前にも使われ、術中には殆ど凡てに、また術後は凡てに使われるようになったが、この傾向は日本全国のクリニックでも同様で、その結果として慶大赤倉一郎教授の全国主要クリニックでの虫垂炎による死亡率統計によれば、昭和5～9年の5年間の、人口一万に対する平均死亡率は0.39であつたのが、化学療法の行なわれておる昭和31～35年の5年間のそれは、0.14で約1/3(1:2.8)に減少、また虫垂炎で化膿性腹膜炎を起こしておる率も化学療法時代では約1/5に減じ、さらに腹膜炎による死亡率は、化学療法を行うことによつて、実に1/100に減少している。

そのほかその手術創化膿率にも大差がみられるが、このように虫垂炎を選びだして、いろいろの角度から追及してみた結果でも、明かに化学療法を行うことの、効果的であることが判り、而もこのことはただに虫垂炎に関してだけではなく、ほかの多くの外科的感染症にあつても同様である。

斯くの如く化学療法は、広く治療ないし予防面でその力を発揮したが、更に化学療法が行われるようになってから、外科的領域に於ても亦面白い現象として、病氣そのものの姿を変えたものがある。

即ちサルファ剤や特にペニシリンが出現して、双球菌性肺炎がよく治るようになってから、この肺炎に関係して起る双球菌性膿胸は殆どみられなくなつたし、ストレプトマイシンができてから、湿性肋膜炎が少なくなつたので、それが誘因の一つとなつている胸囲結核症もあまりみられなくなつた。そのほか日本人に多かつた化膿性筋炎や、急性感染性骨髓炎もきわめて少なくなつた。

しかし、一般的に云つて、急性膿胸や胸囲結核などそのものが全く姿を消したとは云えない。この問題には後刻ふれるとして、われわれ外科人が化学療法の予防面で貢献してくれたものとして感謝しているのは、化学療法の行なわれなかつた時代には、感染を恐れてメスをふるうことをさし控えがちだつた領域に、安心してメスをふるえるようになったことである。たとえば食道、心臓、肺

あるいは脳などに手術がどしどし行なわれるようになったのである。

京大外科では、昭和 7~8 年頃には食道外科の宿題担当の故で、その手術が多かつたが当時その患者を受け持つことは、死亡診断書を書くことに連つていたもので、手術には成功しても、その殆んどは悲惨なる感染によつて死亡した。しかし、現在では食道手術に感染を考えてやつている外科人は一人もいない。ところで、わたくしは双球菌性肺炎に関係した急性膿胸は、殆どみられなくなつたと云つたが、わたくしが昭和 14 年に日本外科学会宿題『膿胸』を受けもつた前後には、双球菌性急性膿胸を、多い時で年間 30 例を処理したが、昭和 37 年定年退職前後 5 年間には 1 例も経験しなかつた。而もなお現在でも、想ひだしたように急性膿胸が現れる。いつたひどうしたことであろう。

のみならず、昔にくらべて化学療法剤の種類が多くなりながら、依然外科的感染症は出現するし、また化学療法を以てしても、治り難い感染症が少なくない。即ちこれを理解するには耐性菌のことを知らなければならぬ。事実、近來みられる急性膿胸は、耐性ブドウ球菌によるものが多い。

化学療法剤のあるところ、その耐性菌は必発するが、而もペニシリン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、サルファ剤などへの、多剤耐性菌までが殖えてきた。

そこで、期せずして耐性菌誕生機序を解明せんとする研究が進み、要之、菌の遺伝子の中に耐性因子が推定されて、この因子が結合・導入・転換によつて伝達され、またその配列順位に応じて多剤耐性という性格の発現が可能であることが判明した。

また同じ耐性ブドウ球菌も、対応するファージによつて細分類するようになり、病院ではファージ 80/81 型菌の感染が問題のようである。

更に、いわゆるマクロライド系抗生物質はほぼ同じような抗菌スペクトラムを持つていて、同じような耐性をうるといふ事実があつて、而も面白いことは、この中でエリスロマイシンへの耐性ブドウ球菌が急増する傾向にある、ということである。たしかに、ブドウ球菌は試験管内で実にすばやく対エリスロマイシン耐性を獲得する。ところがこのようなエリスロマイシンへの耐性検査成績は、必ずしもそのまま細菌分離時点に於ける耐性度を現わしているとは限らないので、薬剤の効果判定には、まだ残された問題があると思わなければならない。

そのほか近來化学療法剤に自然耐性のあるグラム陰性桿菌の感染が、ブドウ球菌の感染をはるかに上まわる状態となつた。

それでは、われわれはこれら耐性菌に対して、どのように対処してきたであらうか。徒に手を拱いていたのではなく、合成ペニシリン或いはカナマイシンその他の薬剤を以て対処してきた。

而もなお耐性菌の出現は制えられない。この時にわたくしは、わたくしたちの古い実験結果を想ひだす。即ち抗生物質の使用と同時に、その起炎菌から作成した免疫元(われわれは煮沸免疫元を使用した)を以て免疫操作を加味して各喰細胞の喰盡力を旺盛になし、抗生物質によつて静菌化され、かつその毒力の弱められた細菌を喰盡してしまうようにすればよい、という行き方である。この行き方は耐性菌だけにでなく感受性菌に対しても効果的である。抗生物質による化学療法の登場以来、免疫療法は余りかえりみられなくなつたが、この際一顧の要があろう。とくに耐性菌退治法の一つとして価値があるように考えられてならない。しかし、もし耐性発生の機序が、もつと明かになれば、耐性菌対策問題は根本的に解決される筈のものであろう。

結局化学療法は外科的感染症に対して、数々の貢献をもたらしたが、現段階では耐性問題に直面して、少しく足踏みの態といえる。

そのほかに、現在の化学療法を以てしてはうまく処理できない一連の感染症がある。即ち Virus による疾患であつて、ここでわたくしは、話を再び虫垂炎にもしてみたい。

白羽教授からのデーターの中で、手術時の虫垂炎の型を分類したものがあつたが、昭和 16~22 年に於て、即ち化学療法の未だ不熱心な時期と、昭和 32~36 年のそれが熱心に行われた時期とを比べてみると、壊疽型は後期で僅かに減少し、限局性膜腹炎はほぼ 1/4 強に減り(赤倉教授の全国統計ではほぼ 1/5 に減少)、汎発性膜腹炎も 1/4 に減少しているが、カタル型は前期で 53.9%、後期では 54.1% で殆どその差を認めえない。そのうえに面白いのは、ほうか織炎型のもは前期で 8.3% であつたのに、化学療法をやりだした後期では反つて 21.3% と、多くなつている。これらの事実をどのように解釈したらよいであらうか。ここに問題がある。

わたくしは、この最初のデーターを眺めた時に、すぐ日本バプテスト病院外科医長戸部隆吉博士の業績をはつきりと認識した。

このカタル型虫垂炎なるものは茂木藏之助先生が初めて提唱されたもので、主として肉眼的診断によるが、検鏡すると、虫垂粘膜下のリンパ涸胞が増殖しているのが、その大部分である。

戸部博士の協力者である京大 Virus 研究所浜田忠弥博士は、まづかかるカタル型虫垂炎患者の虫垂切除前後

に於ける血清を以て、腸管系 Virus に対する補体結合抗体価を検査したが、高率 (75%) に、Coxsackie B 型 Virus に対する抗体価が上昇 (16~32 倍) し、中には Adenovirus に対する価の高くなっているもののあることを思い出した。しかしその努力にもかかわらず虫垂からの Virus 分離には成功しなかつた。

そこで戸部博士は、京大病理学教室浜島義博助教授の指導のもとに、Coons 浜島の蛍光抗体法により同じカタル型虫垂炎の虫垂を検査した結果、虫垂の粘膜上皮に接した組織球系細胞形質内に、また増殖した粘膜下リンパ腔内細網細胞形質内に、明かに Coxsackie B 2 型、同 B 5 型 Virus の抗原、あるいは Adenovirus 7 型の抗原を立証した。しかし Poliovirus や ECHO Virus の抗原は 1 例にも立証できなかつた。

戸部博士は一方に於て、カニクイザルに Coxsackie B 5 型 Virus を喰わせて、逐日的にこれを屠殺し、各臓器や神経組織を Virus 学的に、また病理組織学的検索と同時に蛍光抗体法で免疫組織学的検査をした。カニクイザルには虫垂は無いが、回腸粘膜の組織球系細胞形質内や、増殖した粘膜下リンパ腔の細網細胞形質内に、やはり Coxsackie B 5 型 Virus の抗原を立証できた。目下 Adenovirus 2 型を以て実験を継続中であるが、とにかく虫垂炎の発現には Virus の感染を重視しなければならないのである。ところがこの Virus に効く化学療法剤は現在でも無いのだから、先述の化学療法をやらない時期も、それをやつた時期でもカタル型虫垂炎の数に差が認められなかつたことがうなづけるのである。

また化学療法期に、ほうか織炎型が 3 倍近くにも殖えた事実に対して白羽教授は『保険制度などに災されて使用薬剤の選択が思うに任せず、局所の菌である大腸菌類に無効なペニシリンなどを慢然と使用しているうちに、ほうか織炎型にまで進み、そこで初めて手術をうけるこ

とになったためであろう』とされ、その門下の岡本源八博士は『そのほかに、化学療法以前では、ほうか織炎型→壊疽型→穿孔と進展するものが多かつたのが、化学療法を行なうことによつて、その進展がほうか織炎型のところで終るものが多くなつたものと解釈したい』という。

戸部博士は、虫垂炎の中には、Virus の感染がまずあつて、それに二次的に大腸菌類の感染が加わり、急性虫垂炎としての姿がはつきりするものが少くないから、心窩痛など所謂仮面痛を訴えている時期に、ペニシリンでなく、まずクロランフェニコールやカナマイシンなどを以て、この二次感染へ対処すべきで、虫垂炎と診断がつけば即手術というやり方はやめなければならないとしている。

虫垂炎の集団発生のあり方などを明快に説明しえて、而も確固たる科学的裏づけのある戸部博士の虫垂炎 Virus 発生論は、日本外科学会の演説からオミットされたので、私は international よりも international に発表することをすすめ Lancet, June 26 1965 に発表。その国際反響はものすごく翌年にはスイスの衛生試験所 Virus 部の BONARD 博士らが、それもカタル型虫垂炎と思われる虫垂から Adenovirus を分離した、と *Helvetica medica acta*, Vol. 33 No, 1966 に発表した。

最後に一言。現在は無力にひとしい Virus 性疾患の化学療法を討究して行くうちに、その原因が Virus ではないかなど云われてもいる、悪性腫瘍への化学療法の道が開られないとも限らない。いかがなものであろう。

Slides

① ヒトのカタル型虫垂炎の虫垂に於て蛍光抗体法で立証された Coxsackie B 型 Virus 抗原

② Coxsackie B 5 型 Virus を経口投与 1 カ月後のヒトクイザル回腸末端部に確認された同 Virus 抗原

③ われわれの発行した『抗菌物質研究』第 1 号誌表紙