

## 日本化学療法学会総会第15周年記念講演

## 泌尿器科領域化学療法15年の回顧

市川 篤 二

国立東京第一病院長

## は し が き

ここに第15回総会の記念講演者の1人として参加することを光栄とし、会長に感謝するものであるが、図らずも5年前の第10回総会の会長をつとめた私としては、当時多数の先輩並びに同僚に特別講演、シンポジウムなどを御願ひして御迷惑をかけたことを想起する。殊に私が座長をつとめ“化学療法10年の回顧と将来”という題目で、基礎、臨床は勿論、薬学や獣医学の方面からも御参加を願つた時、外科方面一般の講演をして下さつた島田信勝教授が、今日の私の講演の座長を引き受けておられることに対しては全く感慨無量なものがある。

15年前に本会が設立された当時、中心になつて奔走された各位が今日更に一層の活躍をつづけておられるのは、誠に同慶の至りであるが、只1人鳥居敏雄教授のみは故人となられたことは、痛恨の極である。

15年間の回顧を30分間で完全に行なうことは無理であるから、多少お聞き苦しいかも知れないが、手前味噌の多くなることを御許し願ひたい。

Serotherapie に対して Chemotherapie が存在意義を確立したのは Salvarsan の創製が動機であつたが、梅毒と並ぶ重要な性病である淋疾に対する化学療法剤ができるまでにはかなりの年数を要した。即ち Salvarsan におくれること約30年で Sulfa 剤ができ、淋疾ばかりでなく、梅毒以外の性病が極めて処置し易くなつた。これを転機として我が国でも泌尿器科学が性病と異なることが段々明らかになりはじめた。そこへ PC が登場して淋疾の治療が一層容易となり、急性伝染性の性病が激減し、泌尿器科の眞の姿が日本でも見られるようになった。そこで化学療法という立場からみれば、PC以後に簇出した抗生物質が、2,3の他の種類の化学療法剤と共に泌尿器科領域における研究を勃興させたわけである。

化学療法を進歩させる因子として微生物学、薬理学、病理組織学などの基礎医学が重要なことは勿論であるが、泌尿器科領域における研究方法の特長として次のようなものがある。

泌尿器科領域における特長 まず検査材料として尿という極めて入手し易く、而も重要なものがあり、内臓としてはその内腔の病変を内視鏡で観察し得る膀胱と尿道

がある。

膀胱鏡検査について：私は SM が抗結核剤として登場して来たとき、自覚症状が比較的少く膀胱鏡検査の施行し易い膀胱結核の患者に、毎日1g づつ SM を筋注しながら、毎日乃至隔日に膀胱鏡検査を施行して、SM が価値ある抗結核剤であることを確かめたことがある。爾来、新しい抗結核剤が出現する度にこの方法で判定して来た。KM も勿論この方法で検討し、SM と同様な価値のあることを確認したのである。私のこの方法は、殊に日本結核化学療法研究会(会長：堂野前阪大名誉教授)において重宝がられた。この話がアメリカには次のように伝わっているのはいささか滑稽である。即ち New York Academy of Science が主催した KM の討議会において堂野前博士が“日本では市川博士が KM を膀胱結核に単独使用してその優秀性を認めた”と述べられたのに、この会の結論を担当した MAX FINLAND が“日本の泌尿器科では結核に対して KM を単独に用いるが、肺結核の治療には他剤との併用が行なわれている”と書いている。

結核の化学療法が結核菌の撲滅を目的とするものである限り、患者を徹底的に追究しなければならないのであるが、泌尿器科領域に関する限りでは、完全な追究の組織が出来ていないことを残念に思うものである。

尿に関する諸問題(結核を除く) 尿路感染症の化学療法を施行するに先だち、培養によつて病原体を決定し、その薬剤感受性を検査して、適当な薬剤を選定するという原則に変化はないが、実施の手段において重要な研究があり、殊に細菌の定量培養について、近年やかましく要求されるようになった。即ち採尿の問題については clean voided midstream urine がカテーテル採尿に代用し得ると唱えられて検討された結果、賛否一定はしないが賛成者が多いことは確かである。定量培養については  $10^6$ /ml という数字は一応認められたといつてよいのだが、これを下廻るとも病原体を否定し得ない場合もあるようである。

次に病原体の薬剤感受性の問題についてであるが、一般に化学療法剤の作用機序において血中濃度や組織濃度が問題であり、これらの濃度が *in vitro* で測定した MIC

を上廻ることが必要と考えられるのであるが、尿路感染症においては、この他に尿中濃度にも注意せねばならない。その理由は、殊に膀胱においては尿中の薬剤も膀胱壁へ浸透する可能性があるからである。

従つて *in vitro* で抗菌力が顕著でなくても、腎に集中して大部分が短時間内に尿中に分泌されるような薬剤ならば尿路感染症の治療に使用する価値がある。

**腎機能と薬剤の選択** この反面、腎機能が不良な場合にはできるだけ薬剤を使用しないようにすべきで、どうしても使用する場合には、用量を減じ、また間隔を延長する必要がある。

Bacitracin, Amphotericin B, Polymyxin B, Colistin, Viomycin, Neomycin, Streptomycin, Kanamycin, Gentamicin, Cephaloridine, Kasugamycin, Aminosidine などは、腎機能不全の場合には使用上、要注意の薬剤である。

**感染を慢性化する因子について** 一口に尿路感染症の化学療法といつても、急性と慢性とでは著しく趣を異にする。急性症は扱い易く、慢性症はむずかしい。そこで慢性化する因子をさがしてこれを除去しないと、化学療法は奏効しないし、一応は奏効しても再発をくりかえすことになるのである。慢性化させる因子として、第一にあげられるのは尿の流通障害である。流通障害には機械的なものと機能的なものがあり、容易に指摘されるのは尿道狭窄や膀胱頸部の疾患であるが、これよりも上方の尿管や腎盂は勿論、腎実質内にさえ存在する。更に今1つ忘れてならないものに膀胱尿管逆流がある。

一般に尿の流通障害があると直ちに尿の停滞が考えられ、その停滞した尿の中で病原体が増殖するように説明されるけれども、腎実質内では尿圧が高まると感染し易くなることが動物実験で知られている。

尿路感染菌を、グラム陽性球菌とグラム陰性杆菌に分類すると、近年著しく後者が増加している。ここに新しい化学療法剤が相次いで出現する意味もあるのだが、動物実験の結果明らかにされたことで重要なものに次のようなものがある。即ち腎実質を皮質と髄質とに分けて観察すると、大腸菌属に対し髄質の感受性が極めて高いということである。

また尿路感染症のおこる経路として尿性、血行性、リンパ性などが区別されており、理解し易い問題のように思われるが、なかなかむずかしい問題をはらんでいる。即ちカテーテル挿入など泌尿器科的操作の後におこる感染——いわゆる iatrogenic infection の如きは、尿性感染と考えがちであるけれども、CABOT が指摘したように、一過性に菌血症がおこり、これが腎感染の原因となることも否定できないのである。

尿路感染症の化学療法を実施するに当り、単に病原体と薬剤感受性の問題にのみ捉われることなく、感染の成立に対しても洞察することが重要である。

私の仕事 過去 15 年の間、応接に暇のない程多数に出現した化学療法剤について、私も同僚と同様に教室員や医局員の協力で、主として臨床の評価を行なつて来たが、2, 3 殊に力をいれた仕事について書き留めておく。

(1) カナマイシン研究会臨床委員会 KM の臨床試験を最初に行なつた私は、発見者梅沢博士の要望の下にこの委員会を組織し、主として臨床家の立場からみた KM の改良、使用範囲、使用法の検討などに力をつくした。本年は早くも 10 年を経過し、秋には KM 10 周年記念講演会が盛大に催されることになつた。

(2) 耐性ブドウ球菌研究会 PC をはじめ各種の化学療法剤に対するブドウ球菌の耐性獲得が漸く関心の的となつた頃、石山俊次、藤井良知、上田泰、河盛勇造、北本治、白羽弥右衛門、故鳥居敏雄氏らの発起で本研究会が発足し、上記の諸氏の他に三橋進、小酒井望、梅沢浜夫、武田盛雄、真下啓明、水野重光、高安久雄、谷奥喜平氏らが参加され、既に数回の報告を本誌 (14 巻, 15 巻) に発表し盛んな活動をつづけている。この研究会はワックスマン財団および万有製薬 K K から研究費の補助を受けたことを記して感謝の意を表する。

(3) カスガマイシン研究会 病原菌としてのグラム陰性杆菌の重要性が認められるに及び、KM は一層その真価を発揮することになつたが、緑膿菌に関する限り KM の効果も低率で、この病原体に対する化学療法剤の出現が要望されているとき、梅沢浜夫博士により、稲のイモチ病の特効薬であり、且つ人畜に被害のない抗生物質としてカスガマイシンが発表された。同博士らは試験管内実験により、これが緑膿菌に対しても強い抗菌力を有することを認め、筆者の手に臨床実験をゆだねられた。筆者は本剤の硫酸塩が筋注または静注により尿路の緑膿菌感染症に特効的に作用することを認めたので、直ちにこの研究会を組織して広範囲に臨床実験を開始し、その結果は日本化学療法学会第 14 回総会 (1966 年、熊本市) におけるシンポジウム (司会: 高安久雄氏) によつて公表され、上記の使用法以外に局所使用においても緑膿菌感染症に対しては、ユニークな治療剤であることが確認された。筆者は本剤をアメリカ泌尿器科学会総会 (1966 年) の招請講演で発表し好評を博した。

**癌の化学療法について** 泌尿器科領域においても、多くの研究者が各種の制癌剤の臨床試験を行なつているが、最近に至るまで信頼し得るものはなかつた。然し最近に至り注目すべき化学療法剤の出現をみた。

膀胱腫瘍に対する MMC の局所応用 志田・川井の諸

氏はMMCの溶液の膀胱内注入を反復することにより拇指頭大以内で、浸潤度の低い乳頭状膀胱腫瘍が消失することを認めた。筆者が班長をしているところの厚生省の研究班“尿性器癌の治療体系の確立に関する研究”でも、この研究を重視して発展を促進している。

**膀胱癌研究会** 第9回国際癌会議(1966年、東京)において東大泌尿器科教室(高安、米瀬)の膀胱癌に関する発表は注目をひいた。これは膀胱癌の発生と $\beta$ -Glucuronidaseの尿中排泄との間に関係を認めるBOYLANDの学説を根拠とし、この酵素をおさえれば、膀胱癌の治療が可能であろうとして、この酵素の強い阻害剤を石館守三氏が開発しこれを用いれば膀胱癌の再発率を激減させることができると発表されたからである。これを追試するため、この研究会は発足し、筆者が会長として研究をすすめている。

**ブレオマイシン研究会臨床委員会** ブレオマイシンとは梅沢らが発見し、基礎実験において優れた抗腫瘍性のあることを証明した抗生物質で、市川らが初めて臨床試験を行ない、扁平上皮癌において著効を認めたものである。この所見の正否を判定し、ブレオマイシンの価値を定めるためにこの研究会が組織され、これも筆者が会長として世話をしているが、口腔外科領域、耳鼻科領域などにおいても漸くその価値を認められようとしている。

従来は、制癌剤といえば、いずれの悪性腫瘍にも有効なようにいわれて来たが、ブレオマイシンは一応、扁平

上皮癌を対象とした誠にユニークな制癌剤である。

#### 結 語

戦後めざましい進歩を示した化学療法力によつて性病科と混同されたり、皮膚科の従属物視されがちであつた我が国の泌尿器科も、はじめてその本来の姿を現わし、手術療法や内分泌療法などと共に、泌尿器科の領域における化学療法の重要性が明らかにされた。泌尿器科という尿を重要な検査物の一つとする学問の性質上、早くからグラム陰性杆菌の感染が注目されていたし、腎機能との関係において、化学療法剤を副作用なしに使用する方面に寄与したところが少くない。

研究報告は続出する内外の多数の薬剤の臨床的評価に関するものが多いことは他の領域と同様であるが、国産の2つの抗生物質カナマイシンとカスガマイシンとが我々の領域に貢献するところは殊に大きい。この2つが同じ人即ち梅沢浜夫博士によつて発見されたことは全く驚くべきことだと思つていたところ、同氏は更にブレオマイシンという制癌剤を発見された。私はこの新しい制癌剤が陰茎癌に著効を呈することを発見し、これをより所として扁平上皮癌ならばどこにできても奏効するのではないかと着想し、研究をすすめたところ幸にも適中し、研究は大きく発展しはじめた。

このような学者と同じ時代に生き、一緒に研究できることを幸福に思つている昨今である。