

# 化学療法の黎明期

## I. 感染症

市川 篤二

東京大学名誉教授

国立病院医療センター名誉院長

〔はしがき〕 本総会会長紺野教授は、会長を引き受けられると間もなく私に「イブニング・カンファレンス」で、“サルバルサンによる駆梅療法”について話をするよう要望された(1983年11月)。私は「生きていたらやりましょう」と答えたので、本日お話をする羽目となった。私は自分の年齢を考慮して返辞をしたのであったが、“サルバルサンを経験している程老人ではない”という含みのあったことも事実である。サルバルサンを見たこともないことは、抗生物質時代になってから医師になった諸君と全く同様である。この事実は私より14.5年程度の先輩も同様である。即ち私の経験したのは、サルバルサンではなくて、ネオサルバルサンであった。サルバルサンが発明されたのが1910年、ネオサルバルサンのそれが1912年、私の生まれたのは1902年であるから、上記の事実は当然のことである。

また感染症の化学療法は、梅毒のサルバルサン療法が最初であると考えている人が少なくない。PAUL EHRLICHの生誕100年記念講演会で、ペニシリンの発見者 Fleming も講演しているが、これ程の人でも、感染症の化学療法は、EHRLICHのサルバルサンを以て始まる、と述べている。梅毒という疾患の重大性を考えれば、止むを得ないともいえるが、実際にはそうでないので、化学療法学会の立場から正確に記載しておくことが望ましいと考えて、表記の演題を選んだ次第である。

〔化学療法の2つの領域〕 化学療法は、悪性腫瘍についても盛んに研究されているので、一般の習慣に従って2つに分け、今回は感染症に限定して述べ、悪性腫瘍については、1986年の本会で述べることにし、次回会長土田正義氏(秋田大学教授)の諒承を得ている。

〔パウエル・エールリヒ PAUL EHRLICH (1854-1915)〕 この大学者は、若い時から英才を謳われ、色素で生物標本を染めることに大きな興味を持っていたといわれるが、化学者が「溶けなければ作用は起らない」というのを金科玉条としているのに対し、「結合しなければ作用は起らない」という生物学者の信念を以て、生体反

応を観察したという。先輩 ROBERT KOCH の発見した結核菌の染色についても、貢献するところがあった。KOCH の研究所に在籍して免疫学、血清療法の研究をすることが出来、ジフテリア血清の研究を完成した。KOCH の許を離れて国立血清研究所々長となり、有名な假鎖説を発表した。この学説は EHRLICH が自身で考案した図と用語によって説明され、高評を得たものであったが、近代科学の発達により、次第にその影が薄くなっていったのは、誠に止むを得ない現象であろう。然しながら EHRLICH が、現代免疫学の基礎を確立したことは疑いのないことであって、ノーベル賞(1908年)もこの功績に対して与えられたものであり、その後の化学療法の成功によるものではないことに注意したい。

然し EHRLICH は免疫療法のみでは感染症のすべてを治療し得ないことを看破しており、化学療法の研究に熱意を燃やしていた。1899年には彼のために Institut für Experimentelle Therapie が Frankfurt a. M. に建てられたのであったが、偶々皇帝が癌にかかり、国家的要請としてその治療の中心を EHRLICH が受け持つことになったため、一層化学療法研究のスタートが遅れた。皇帝は癌のため死去(1901年)したので、1902年から待望の化学療法の研究が始まった。彼の癌の研究は、諸方面の権威を集めて行なわれたが、短期間のことであったので、癌の治療に貢献することは出来なかったが、今日、各地の研究室に実験用エールリヒ癌が残されているのを見ると、大学者の片鱗が伺われると言うべきである。

1902年、EHRLICH が化学療法の研究を開始した時、志賀潔が入門して来た。志賀を協力者として行なったケーラ・トリハノゾーマ感染症に対する研究は、20か月後に Trypanrot を発明することによって結実した(1904)。これが感染症化学療法成功の第1号である。

Trypanrot は研究競争の相手国、フランスの学者により、より強力な Trypanblau の発明となって、EHRLICH は一步遅れをとった形となったが、EHRLICH の流れを汲む RÖHL が、後年 Germanin (Bayer 205号)を完成す

ることによって、この競争は結末に達したのである。

ついで EHRlich の研究は、砒素剤による梅毒の治療に向けられた。この研究は富豪の遺志によって EHRlich の研究所に増築された Speyer-Haus において行なわれた (1906 年)。EHRlich 以前にも、砒素剤を種々な感染症の治療に試みた人はいたが、成功した人はなかった。EHRlich が梅毒に対して成功したのは、当時多くの人の用いていた Atoxyl の構造を、決定したことに起因するといわれる。即ち Atoxyl の構造は、フランスの Bechamp のいうところのアルゼン酸アニリドであると信じられていたが、EHRlich は BERTHEIM の協力により、アルザニール酸のナトリウム塩でアルザニラートであると訂正し、誘導体をつくって動物実験を開始した (1906 年)。秦佐八郎が EHRlich の許に入門した頃 (1908 年)、砒素剤の製剤番号は、既に 400 号を超えていたといわれる。この番号が 580 号に達した頃から、動物実験において効果が見られるようになり、606 号 (Dioxy-diamino-arsenobenzol; Salvarsan) に至って、遂に結実したのである (1910 年)。

サルバルサンは変化し易く、したがって使用し難いので改良されて、914 号 (Dioxy-diamino-arsenobenzol-methylensulfoxyl; Neosalvarsan) となり (1912 年)、これが静注用として普及したのである。

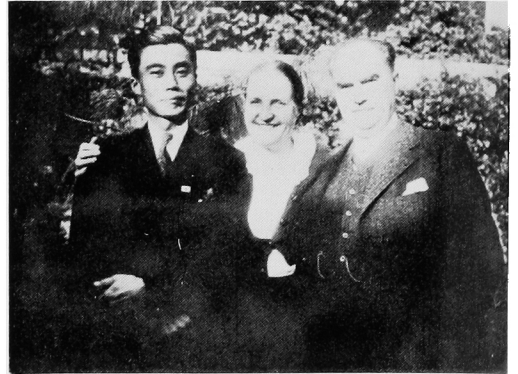
サルバルサンもネオサルバルサンもドイツの専売特許品であったが、間もなく勃発した世界大戦のため、連合国 (日本を含む) も自由に是を製造することになり、殊に戦場から遠く離れていた日本は、ヨーロッパ諸国に替わって製造し得る有利な立場となり、製薬業振興から、ひいては富国の原動力となったといわれる。

その当時設立された製薬会社の一つである萬有製薬株式会社におのみ、ネオサルバルサン類が保存されていたので、標本写真を供覧することができた。

〔サルバルサンの発明と梅毒スピロヘータ発見の関係〕感染症特効薬の発見、発明に対して、その病原体の発見による動物実験が先行するのが理想的であり、EHRlich が感染症化学療法の始祖と仰がれるのも、これが可能になったからである。梅毒の場合、そのスピロヘータが発見されないうちから、患者について治療が行なわれたばかりでなく、砒素剤さえ使用されたらしい—他の疾患でも似たような事実がある—が、本格的な動物実験は、FRITZ SCHAUDINN & ERICH HOFFMANN 両氏による *Spirochaeta pallida* (*Treponema pallidum*) の発見以後に可能となったのは当然である。

戦前の日本の、医学研究者の憧憬的であったベルリン大学病院シャリテの、外来患者診療所における生物学専門の SCHAUDINN と、皮膚科専門の HOFFMANN との協

図 1 梅毒スピロヘータの発見者の 1 人 ERICH HOFFMANN 夫妻と筆者 (1936 年 10 月 9 日、ボン の HOFFMANN 邸にて)



力研究が実って、梅毒の病原体が発見されたのは、1905 年であった。

ところがその動物への接種は簡単には成功せず、イタリア人 ALBERTO ASCOLI (EHRlich の門下) により、家兎の前眼房への接種に成功、更に 1906 年、同じくイタリアで E. BERTARELLI & M. TRUFFI によって陰嚢皮下に梅毒病巣をつくることに成功した。

1909 年 6 月頃までは不完全な動物実験で不自由をなめていた EHRlich は、秦をイタリアに派遣して、スピロヘータ接種の技術を学ばせ、以後 Speyer-Haus における研究が順調になった。

ERICH HOFFMANN はその後ボン大学の皮膚科学教授となり、また梅毒スピロヘータ発見者としての名誉を担って、1929 年 4 月、日本医学会総会 (大阪) に出席された。

筆者はこの時、学会の依頼で同氏の東京付近の小旅行の案内をしたのが機縁となり、1936 年欧米旅行をした時、ボン の HOFFMANN 教授宅で 34 歳の誕生日を祝って頂いた。

〔ネオサルバルサンを中心とした駆梅毒療法の実際〕日本を含め、梅毒は文明国においても、結核と共に慢性感染症の双璧であったから、ネオサルバルサンを中心とした駆梅毒療法の治験は、多数に報告され、自家術式を提唱した専門家も少なくない。殊に統計学を利用した報告が行なわれるようになってから、成績の信憑性が増加したことも事実だが、ここには、膨大な数字に根拠をおくアメリカの報告を一つ引用しておく (表 1)。

またこの表から、治療の実際の繁雑なことは想像がつくと思われるが、参考のために私が当時最も強力な方法だと信じて採用していた早期極量駆梅毒療法 (E. HOFFMANN) を紹介しておく (表 2)。

表 1 サルバルサン時代に主張された駆梅毒療法の根本的思想  
(JAMA, 1934, Vol. 112, No. 16)

- 1) 5大クリニックの共同研究
  - 2) 症例: 75,000 (早期梅毒 3,244例を含み, 6か月以上経過観察, その中 383例については5年以上追跡)
  - 3) 期間: 1916—1931
- 結 論
- 1) 連続療法でなくてはならない
  - 2) ネオサルバルサンと蒼鉛剤を用いること
  - 3) ネオサルバルサンは 20 回以下では不可
  - 4) すべての症状がなくなっても 1 年以上治療をつづける

表 2 早期極量駆梅毒療法  
(ERICH HOFFMANN)

- 1) 砒素剤 (ネオサルバルサン) 静注と蒼鉛剤筋注を同日に行う
- 2) 1 回量: 砒素剤 男子 0.6 gm, 女子 0.45 gm  
蒼鉛剤 1~1.5 c. c.
- 3) 1 治療圏 (5~6 週): 砒素剤 5.5 gm~6.5 gm  
蒼鉛剤 10 c. c. ~18 c. c.
- 4) 治療圏の反復
 

① 第 1 期陰血清期	1 治療圏
② 第 1 期陽血清期	2 "
③ 新鮮な第 2 期	3 "
④ 陳旧な第 2 期及び早期潜伏期	4 "
⑤ 更に頑固な場合	5 "
- 5) 治療圏の間隔
 

I と II の間	5~6 週
II と III の間	6~8 "
III と IV の間	2~4 月
IV と V の間	3~4 "

“慢性疾患を診断する時は、先ず梅毒と結核を除外せよ” というのは、当時の金科玉条の一つであったことから察せられるように、早期のうちに根治してしまわなければ、梅毒は治らない、というのが当時の見解であり、それがまた正しい事実であったことの底には、駆梅毒療法を受けるには治療費が高く、保険診療の普及していなかった当時は、貧困な者は到底、十分な駆梅毒療法は受けられなかったのであった。したがって、筆者が東大の講師、助教授時代に、皮膚科泌尿器科部長を兼任した泉橋慈善病院 (三井財団経営) には、梅毒患者が蝟集したのは当然であって、治療期間を短縮する目的で、Hoffmann の早期極量駆梅毒療法を採用したのであり、更にこれを強力化しようとして、1 週 3 回注射を試みたが、副

作用が強くて中止せざるを得なかった。このことを Hoffmann 教授に話したところ、“だから自分の方法が極量療法であると明記しておいたのだ”と私の頭を叩かれたのも懐かしい思い出である。

〔あとがき〕 Ehrlich が感染症の化学療法の入口を開いた時の協力者が志賀潔であり、サルバルサンを創製して、人類の大恩人という名誉を担った時の協力者が、秦佐八郎であった。そしてこの二人はいずれも北里柴三郎の、日本の伝染病研究所の後輩である。北里は 19 世紀末に Koch の許で研究して、破傷風菌の培養やその治療血清の作製に成功、研究中は Emil v. Behring や Paul Ehrlich と同僚であった。このドイツ医学界の事情に明るい北里が、友人 Ehrlich の許へ送った二人の秀才によって、化学療法が成功したのであって、北里のすばらしさが偲ばれるとともに、Ehrlich はまた幸運でもあった。

Ehrlich はユダヤ系であったために、世界的な名誉を担っていた当時から、いわれのない悪声に悩まされ、また未亡人がドイツを去り、彼の栄誉をたたえるための道路の名称が、時々変えられたりもした。またそのサルバルサンもペニシリンの登場によって不必要となったために、日本薬局方からもその名は消えた。

学問の進歩はかくあるべきであり、何等悲しき、痛ましき経過ではないと考えられるし、また表面的世界平和が続いている現在、Ehrlich が祖国においても尊敬されている現状は、研究に志すわれわれの心をなごませるものであろう。

〔参考文献について〕昭和 15 年、私は岩波書店の要請によって、その月刊誌“科学”に“ズルフォンアミド概説”を書き、化学療法の解説を行なった。これは同誌 15 巻 5 月に印刷された。この著述と前後して志賀潔博士の「エールリッヒ伝」が富山房から出版されたところ、この書評を書くようまたも岩波書店から要請された。志賀博士は若くして赤痢菌を発見した有名な細菌学者で、1902 年 Ehrlich の門に入って、Ehrlich の感染症化学療法の研究に協力し、Trypanrot を発明して今日の化学療法の扉を開いた学者である。同氏の長男直君と私は第一高等学校 (旧制) の同期であり正に父親のような方であった—このことについては直氏と語りあう機会がなかったのは、直氏が世界大戦のため不慮の死を遂げられたからである。このような大学者の著書の批評を書くなど、私の若さ (当時東大助教授であった) がさせたことであった。志賀博士は大戦中、郷里に隠棲しておられ、終戦後、大分時日の経過した昭和 27 年に、旧著エールリッヒ伝を全く書き換えて、“パウル・エールリッヒ、その生涯と業績”を出版され、扉に謹呈市川篤二君

と書かれ、手紙と共に送って下さったのである。大先輩から賜ったこの大きな感激は一生忘れることはないであろう。

BÄUMLER の著書に引用された文献は極めて豊富である。EHRlich の原著は特に興味が持たれるところであり、東大医学部図書館で読むことが出来るが、7,80 年を経た雑誌に触れると先ず破れはせぬかと案ぜられ、落ちて読めないことを残念に思った次第である。

#### 参 考 文 献

- 1) 秦 佐八郎：化学療法ノ研究。明治 44 年 (1911 年) 3 月 14 日再版。三共合資会社発行 (正価 1 円

30 銭)

- 2) 志賀 潔：エールリッヒ伝。昭和 15 年 (1940 年) 6 月 1 日 4 版。富山房発行 (1 円 50 銭)
- 3) 小松経雄：駆黴療法 (アルゼノベンゾール及びネオアルゼノベンゾールの巻)。昭和 15 年 7 月 15 日。克誠堂書店発行 (定価 1 円)
- 4) 志賀 潔：パウル・エールリッヒ、その生涯と業績。昭和 27 年 4 月 15 日。富山房発行 (280 円)
- 5) ERNST BÄUMLER: Paul Ehrlich (Forscher für das Leben), Zweite Auflage 1980, May & Co., Darmstadt, Germany
- 6) 秦 佐八郎論説集 (非売品)。北里研究所並びに北里学園発行, 昭和 56 年 (1981 年) 4 月 19 日

(本文は第 34 回日本感染症学会東日本地方総会, 第 32 回日本化学療法学会総会  
合同学会のイブニング カンファレンスで講演されたものの要旨である)