

Ⅵ 特別寄稿

あの時の研究

富山十全病院長 鈴木 茂 一

(金沢大学結核研究所創立20周年に当りて)

早いものである。研究所が創立20年を迎え、立派に成人となつた。心からその成育を祝福し、いよいよの発展を祈念してやまない。私の研究所在任は、わずか8～9年であつて、研究の成果もなく、全く慚愧に堪えないが、今ここに当時を述懐してみたい。

昭和20年、敗戦という混迷のさ中であつて研究所に入り、昭和22年、新設の診療部主任に就任したのである。旧市立産院跡の旧屋を修理した診療部は、当初予算30万円と記憶しているが、「無から有」を生まねばならぬ程の貧弱な経費で発足した。すべては、借物で間に合やすより仕方がなかつた。たとえば、患者のベットは、旧陸軍病院から借りた竹のベット、「レントゲン」は放射線科の古いもの等、遠心器、ふ卵器、顕微鏡等等、すべては借物であつて、最低の開業医の設備にも及ばない程度であつた。加えて付近の人々からは、結核の病院ができたとあつて反対され、或夜投石されて、病院のガラス窓数十枚も壊されるということまであり、しかも当時の警察力は無力に近い位であつて、ために、進駐軍の力をかりたほどでもあつた。このような状態にあつて、教室員の諸君の労苦は大変であつた。日に夜をつぎ努力され今思い出しても目頭が熱くなる。

わずかに40床足らずの小病院で、どうやら最小限の診療はできるようにはなつたが、不便この上もない。1台の顕微鏡で、診療と研究とに間に合わせねばならない。さて研究の方面であるが、その主点は「結核化学療法の研究」、特に「オルト・アミノフェノールの臨床的解明」においた。

周知のように「オルト・アミノフェノール」(OM)とは、昭和18年(1942年)、岡本肇教授によつて創見された抗結核菌性物質であつて、本剤は結核菌に対して卓絶した、特異的な侵襲力を示すものであり、当時としては全く先人未踏の新知見であつた。

このOMが、結核症に対していかなる作用を示すかの解明を、われわれの研究の主点としたのである。先ず最初に遭遇した問題は、研究の方法である。化学療法の進展した今日では、全くなんでもないこととなつている方法も、当時は全く不明の領域であり、一々研究の方法を考慮しなければならなかつた。これは大変な苦労であつた。

今、当時の研究のアウトラインを述べると、次のようである。

(A) OMの基礎的、実験的研究

- ① OMの抗結核菌作用が、生体においていかに発揮しうるものであるか
- ② OMの生体作用機転
(OMの吸収・拡散並びに排泄機構)
- ③ OMの組織化学と動物実験
- ④ 耐性菌の問題

(B) OMの臨床的研究

特に副作用、患者耐性菌の問題

さて、OMが臨床上路して有効なりやの判定であるが、千差万態の肺結核にあつてその効果が、OMによるという判断を短時日に決定することはなかなか至難であつて、たとひ化療の適応であつてもその効果にはそれぞれの差異があり、因子も色々で、加えて薬剤の抗菌作用、宿主に与える副

作用もそれぞれ異なるところがあり、わずかに40床では患者のすべてが OM の適用者にならなかつたが、当時としては当然適用外の重症者からごく軽症者に至るまで試用するという、無差別的な方法を採用するより外はなかつた。協同研究者を必要としたが、研究の方法も何ら確立していないし、しかも OM の出現は、化療界にあつて先人未踏のものであるだけに「眉つば」のごとき疑をさしはさむものもあり、「善意と正確」な判断はなかなか得られず、なかには巨濤の様な勢いで OM をおしつぶさんとする動きすら見られたのであつた。協力研究者として大がかりのものを得たのは、OM 登場後数力年の後であつた。もつと枯淡幽玄な境地がほしかつた。

このように OM という大きな問題は、当時名もなき、歴史の新しい研究所の一隅で行われたためか、随分と雑音が入つてきたが、OM の基礎的研究の成果をいかにして臨床上に適用、これを広く可能ならしめることこそ、研究所の使命であるという理念に立つて、本研究の遂行に邁進したのである。

しからば、OM をしてかく大きくわれわれに魅力を与えたものは、臨床上に何があつたのであろうか。

病巣に対しては、急激な改善はみられなかつたが、OM 投与患者の排菌に変化——喀痰結核菌の急速な減少——消失という事実が、数多く存したことであつた。このことは、われわれをして、はなはだ勇を奮い起さしめたこととなつたのである。これがため OM の臨床的適用によつてその当を得れば必ずやその目的が達し得らるるという、信念を深めたのである。

当時の OM のみの服用者で有空洞、排菌者がほぼ治癒の状態で、現在社会人として立派に活動している数人の人がある。今でも時折り便りに接するが、自然的な治療を考慮に入れて、OM 単独投与で治癒状態にまで招来せしめた例であつて、これは現行の PAS 単独投与の例と比較しても、決して遜色のない成績といえるのである。すなわち OM の効果は、たとい PAS 単独投与と同様その効力は微力であつても、その有効さは否定し得られないところであり、もつと活用の余地は充分あつたといわねばならない。われわれは現在、化療の研究に対して大人になつてきているから、その判断は割合おちついてできるが、当時はお互に研究も考え方も子供であり、反省も少なかつた時代であつた。当初の OM の発展を阻害したものに、OM を製剤とした注射薬であつたと考えられる。これは pH 等の関係から、注射部の疼痛が可成り強烈で、しかも注射部位の硬結、静脈内注射では、たといブドウ糖と混注しても、血管壁の硬化をきたすという、OM 自身の副作用というよりは溶媒の不安定さも加わつて、追試者をしてその誤解を招来せしめた因となつたのである。PAS のように当初より内服のみを主体とした方が、OM の発展をもつと早めたと考えられる。

OM の研究がやや軌道に乗つたとき、かのストレプトマイシン(SM)の登場となつた。1949年 SM 初期の研究結果が発表、世界の目はすべてこの SM に移つた。このため OM の存在などはあたかも昼間の提灯の様になつた感じがしたと、当時岡本教授自身も述懐しておられる。もちろん SM の効果は全く偉大そのものであつた。結核化学療法の研究の方向にも、これがため驚くべきほど発展した。OM などは誰一人省みるものもない位となつた。しかしわれわれは遅々ではあるが、OM の研究を継続しながら、SM との効力比較、併用などにその研究をおし進めていた。しかしながら間もなく PAS の登場となり、類似化合物である OM への関心も、心ある人によつては高められるようになった。PAS 1 日量 10gm の方法が提唱されるに及び、OM の服用方法にも更に考える余地が出てきたのである。

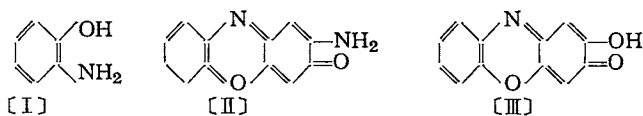
やがて SM の早期耐性出現ということから、SM+PAS 併用に代うるに、SM+OM 法も考えられたが、いずれも未解決のままやがて INA の登場となり、結核に対する化療研究の流れは、SM、PAS、INA へと移つていった。

研究者のすべては、この三者の追究へと忙殺された。私は間もなく退官、OM の臨床研究も、私

の退官によつてやがて終つてしまつた。

以上は、当時の診療部における化療研究の概要であるが、私個人としては今でも OM に対し、なお深い関心と愛着を抱いている。

それは次の事象を、もう一度入念に掘り下げて見るべきではなからうかと考えているからである。



すなわち、OMの抗菌効果の究明である。OMの酸化課程よりの物質、3-Aminophenoxazine-(2) [II], 3-Oxyphenoxazine-(2) [III], あるいはこの両酸化産物の分子化合物の追究である。

さて、現状でも結核剤研究の主流はなお、SM, PAS, INA の三者につきているといつても過言ではあるまい（2, 3の新物質も登場しているが、効果も大同小異である）。SM, PAS, INA 三者の使用は既に10年余にも及び、現在では耐性の防止問題に研究者の主力が注がれている。この耐性菌であるが、現今新しい患者（過去に化療していない排菌者）でも、SM, PAS, INA のいずれかに耐性状態が見られるに至つたという報告も多く出てきている。（10~20%に存するという）。

ここで何とかして新しく手を打たねば、せっかく好転した結核治療もまた化療なき時代に逆行するという危憂すらありうる。しかも最近の肺結核の様相もその発生が中年、老年層に多発し、化療なき時代の病相を呈するものの招来という現象が見られている。恐らく SM, PAS, INA の耐性に関与するのではなからうか。

せっかくと減少した結核もまた昔のようになる可能性もありうる。現在わが国の結核も減少したといえなお300万人の要医療者と、150万人の要観察者とが存している。これは決して少ない数ではない。

死亡者は急激に減少しているが、患者数はさほどに減じてはいない。しかも SM, PAS, INA 耐性者は医療患者の多数を占めている。すなわち現行の化療はゆきづまつているのである。ただここ10年余りで治療上大きく進展したのは、肺結核の外科的療法ではあるが、これとても肺結核患者に対して何%かの役割を果たしているに過ぎない。

しかも現在結核はもはや生命に関する疾病でなくなり、結核死亡率の減少という事実だけを見て結核はすべて解決されたかの風潮が、一般世人の間に見られるに至つている。このことは結核という病気を単に生命に関する病気という観点から見れば、たしかに一理ある傾向ともいえるが、このように安易な考え方が、物事を単に現象的に考える世人の間にひろがりつつあることは止むをえないとしても、かかる風潮が医療にたずさわる若い医師の間にもひろがりつつあるということは、現在のみならず将来の日本の結核との戦いにとつては、まことに寒心にたえない。

若い世代の医師たちが、結核への興味を失いつつある因には幾多の問題もあるうが、その最たることは、何もそれほどの専門技術を要しなくなつたということが、大きな因ともいえよう。しかしながら結核という病気そのものが、果して解決されているかどうか。現実的、現象的にみれば一応結核は治るようになったが、その本態——なぜという点になると——すべてが未解決である。

先年、チバ・フアンデーションで行われた結核に関するシンポジウムの開会に当つて、A. R. Rich の座長演説の一説で「現在のように結核治療が進歩して、確かに結核の死亡がへり、世人の関心は輝かしい成果に向けられている。現在結核菌の基礎的性質、それに対する人間の側の条件等、およそ難解の問題について議論することは、非現実的な哲学者を象牙の塔に集めるように思われるかも知れないが、よく考えてみると、何も基本的なことは分つていない。その病理発生の機構、薬のきき方、免疫の問題等が解決されれば、それはとりもなおさず他の病気にも適用できることではないか。なるほど現在は結核は治るようになり、死亡率はへりでしたが、患者はへつていない。毎年毎年、新

患者は次から次へと出ているではないか。云々。」と語っているが、玩味すべき言葉であろう。

更に結核の社会問題は、いよいよ複雑となつてきている。一応かなりの程度治るようになったため、かえつて結核問題は社会的にいろいろ問題を提起するようになった。かつて生命と対決の病気であつた結核が、現在では生活と相対されねばならない病気に、その性格を変えるに至つてゐる。

こういう事からでも、結核は決して解決された病気ではなく、むしろある意味では社会的、経済的にますます重要な病気となつてきている。

第一線にあつて研究されている研究所の諸君、いよいよ自重されその責務を痛感されて、成果に向つて強く正しく邁進せられんことを切望してやまないのである。

わが国の結核——結核問題は今は中盤戦へ突入しようとしている。ここで手をぬき、また対策にゆるみが出てくれば、せつかくと好転しつつある好局を失う事態に立ち至るであろう。今一押し、二押し、これがいつわらない気持ちである。

最後に、当時、私と共に「結核化学療法の研究」に尽力され、今や各地で、活躍されているかたがたの芳名をあげて、当時の労苦を多としたい。

(順不同、敬称略)

高森正章、小林喜順、洲崎元丸、東野音信、高野徹雄、機動嘉晃、白崎哲郎、寺治夫、竹村真二、角谷修夫、吉川英一、大滝武雄、鎗木護郎、毛笠昇、村沢健介、今市邦太郎、岡本淳一、出口国夫、直江寛、辻口喜代治、匠勝則、岡田景俊、藤巻弥介、塚本真惇、金山早苗、塩谷一雄、岡本雅夫、藤原正義、萩野卓司、石田敏雄、上林昌生

創立二十周年記念懇親会記念撮影



昭和36年11月 於 白 雲 楼