

# 化学療法総論

## Allgemeines über Chemotherapie

Ehrlich P. Verhandlungen des Deutschen Kongresses für Innere Medizin 27: 226-34, 1910

マゲデブルクの Schreiber 博士が、Alt 教授、Hoppe 医師との共同研究で得られた新しい砒素製剤による梅毒の治療に関する結果についてここで話すので、デモンストレーションに参加するように伝えてきました。この問題の重要性に鑑みて、この申し出を断ることはできませんでしたが、さらに私の信頼する同僚である秦(訳注：秦佐八郎)が彼の基礎実験について報告できるように手配しました。

皆さん、ここで自分の化学療法に関する実験的研究の詳細を述べることは意図するところではありません。目的は、効果的な治療薬の創製を可能とした科学的原理を述べることにあります。

純粋に経験的な方法では、この目的を達成することはできず、治療過程の綿密な生物学的研究によってのみ、これが可能であることがすぐに明らかになりました。特にトリパノソーマ類のいわゆる「薬剤耐性」の研究が、薬物の作用機序に光を当てる結果となったのです。ある種の治療薬、例えばトリパノソーマに殺菌効果をもつ砒素製剤については、寄生虫の血漿に特別な化学受容体が存在し、これに結合して効果を発揮することがわかりました。さらに、化学受容体と薬物の関係は不変なものではなく、人工的に変えられることもわかりました。殺菌するために必要な物質が多くなることにより、化学受容体の活性低下を知ることができます。受容体の活性が低下した寄生虫は薬剤に抵抗性となり、治療が難しくなります。一方、受容体の活性が増加した寄生虫は、薬剤に感受性で、容易に治療できます。

もうひとつ重要なことは、薬物は寄生虫のもつ単一ではなく異なる種類の残基に同時に結合することです。酢酸基を含むアルセノフェニルグリシン (arsenophenylglycin) は、トリパノソーマの砒素受容体と酢酸受容体に同時に結合します。この複数結合の原理に基づき、特定の寄生虫に特徴的な残基を同定すれば、特異的あるいは半特異的殺菌薬を製造することができます。トリパノソーマについては、前述の酢酸受容体がこのような残基ですが、スピロヘータではヨード受容体、アミドオキシ (amidoxy) 受容体などまた異なるものがあり、後者は現在最も有効なスピロヘータ治療薬である薬剤 606 号、すなわちジオキシジアミドアルセノベンゼン (dioxidyamidoarsenobenzene) の開発につながりました。

長年にわたる研究で、数百の物質の中から、動物実験の結果が良好でかつ臨床評価に値するものがいくつか

見つかりました。特に前述のアルセノフェニルグリシン、薬剤 606 号がこれで、その実験結果については秦博士が御報告します。

実験家の仕事が終わった後も、この物質を臨床で試験するという、同じく困難な仕事がありました。ここでの主な困難は、動物と違ってヒトではしばしば強い過敏症があり、これが実験、応用の大きな障害となつて実験が全くできない場合があることです。使用されているすべての薬剤の半分以上で、多かれ少なかれ副作用が起こることを考えると、この新しい特別な治療薬についてもこの可能性を慎重に考慮すべきでしょう。新たな薬物を求める者は、言ってみれば燃えさかる火山帯に足を踏み入れるようなもので、一步一步が危険であり、細心の注意を払って分け進む必要があります。動物実験と異なり、ここでは最低限の用量、ほとんどゼロから始めることが大切です。厳重な監視下で、徐々に段階的に用量を増やしてゆきます。そして一定量が得られたら、決して一度に多くの治療を行うのではなく、それぞれの症例について、たとえわずかでも禁忌がないか慎重に検討しなくてはなりません。さらに、各症例を臨床的に最大限に慎重に観察、手当する必要があります。

このような状況で、この困難な仕事に 2 年間を捧げ、この治療法の臨床導入に大きく貢献されたアルト教授とその協力者ホッペ医師の助力を得られたことは、望外の幸運でした。これについてひとこと加えると、Alt 教授はこの新しい治療法を臨床に供する前に、まず大型動物の実験でその作用機序、生体内の動態、排泄経路などを検討し、さら彼の同僚 2 名に試してから患者に使用されたのです。

皆さん、ここでまた少し実験の話に戻って、新しい治療の最適な適用方法について簡単に述べたいと思います。

長年にわたる動物実験により、最も効果的な方法は、動物を完全に殺菌できる充分量を 1 回で投与する事で、これにより完全治癒が得られることがわかりました。これが可能ということだけでも、常識的には驚くべきことです。部屋いっぱいに様々なものが詰まっていて、それが死んだものではなく生きたものであるとすれば、これを部屋ごと殺菌することは全く不可能と考えるでしょう。しかし数多くの実験で、これが可能であること、そして寄生虫とその治療薬の特異的な関係によりこれが可能であることがわかっています。この一撃のもとに殺菌する方法を、私は「強殺菌療法」(Therapia

sterilisans magna) と呼んでいます。既に小型の実験動物では容易であることをお話しましたが、高等動物、たとえばサルでも同じように行うことに成功しました。マニラの Strong 博士の私信によると、博士は 45 匹のサルに、様々な量のアルセノフェニルグリシンを、再発を防げないほどの少量から中毒死してしまうほどの大量まで投与しました。治療成績は全般に良好でしたが、45 匹中 30 匹、66%は、投与量は異なっても 1 回の投与で治癒したのです。私は、およそ 0.12 ~ 0.15g/kg の適切な用量であれば、90%は治癒すると確信しています。これに関してやはり非常に重要かつ興味深いのは、パスツール研究所のメスニル (Mesnil) の観察で、ヒト嗜眠病の病原体に感染させた非常に重篤な 5 匹のサルは 1 回投与で直ちに治癒し、6 匹目は再発のために 2 回目の投与が必要となったが治癒したというものです。リバプール熱帯病研究所の Brenil も同様の結果を報告しています。

嗜眠病との戦いは、非常に難しい問題です。トリパノソーマ感染症に関するこれまでの経験では、問題は常識的に考えるよりずっと複雑です。既にのべたように、ある種のトリパノソーマから、砒素により大きな耐性をもつ系統を人工的に作り出すことができます。砒素耐性が大きいほど、トリパノソーマの治療抵抗性も大きくなります。しかし、トリパノソーマが自然界で非常に異なる砒素耐性を有しているということを見ると、我々が動物実験で人工的に作り出したものは、様々なトリパノソーマ類が本来備えているものなのです。例えばラットのトリパノソーマは他の種類より砒素にずっと抵抗性ですが、同じことは Trypanosoma Casalbouii にも言えます。嗜眠病の原因となる Trypanosoma gambiense についても全く同じことを発見しました。例えばトーゴで発見した種類は、砒素製剤に著しく感受性が高い (arseno-debilis) のですが、東アフリカでみられる種類を含め他の種類は耐性が大きいのです。

従って、トーゴにおけるアルセノフェニルグリシンの治療成績は、von Raven 博士の報告によれば非常に満足なもので、全く無害で安全な 2 倍量 0.6-0.7 でも、70%の例で 10 ヶ月におよぶ寄生虫のあきらかな消失が得られています。これは、嗜眠病でも殺菌法が可能であることが証明するものです。これは当面、この特に感受性の高いトリパノソーマにしか適用できませんが、用量の増加、至適な組み合わせなど、適切な方法を考えれば、東アフリカやコンゴでも目的を達することが可能となることが期待できるでしょう。

このことから、嗜眠病の確実な治療法を策定することは不可能ですが、地域ごとに、寄生虫の耐性に応じて異なる方策が必要なこととなります。このことは当然、物事をずっと難しくするものです。

新しいスピロヘータ治療薬については、これよりもずっと条件に恵まれています。私の忠実なる同僚である秦博士は、たゆまざる忍耐と細心の注意を以て数百もの物質を試し、動物実験で最も有効な薬剤 606 号、ジオキシジアミドアルセノベンゼンを発見しましたが、ここでその口演を聞くことができるでしょう。Alt 教授、Hoppe 博士と共に行った梅毒治療の成果についても、Schreiber 博士の口演を聴くことができます。

ここで非常に多くの再発例で新薬を試験した、Iversen 博士の研究をご紹介します。博士自身の言葉によると、

再発例は、スピロヘータに対する薬物の直接的な効果を研究するには、特に好条件である。この感染症では、行ってみれば秘匿されているものは何もない。いずれの時点でも血中のスピロヘータの存在を見ることができ、その消失の時期を知ることができる。そして熱型により個々の症例の状態を間違いなく知ることができる。典型的な熱型は、感染に対する生体の反応を常に示してくれる。さらに、再発は急性で、急速に進行する感染症なので、治療効果を確実に短期間に試験できる。

そして、彼は以下のように結論しています。

1. ジオキシジアミドアルセノベンゼンのナトリウム塩をスピロヘータ再発感染患者に投与すると、7-14 時間以内、遅くとも 20 時間以内に発作を治療することができ、92% の例でその後の発作を予防できた。すなわち、この薬物の 1 回投与で、スピロヘータ再発感染患者の血液を完全に殺菌できる。

2. 再発に対する用量は、0.2-0.3 である。

3. この量を投与後、スピロヘータは 4-10 時間で血中から消失し、その後は検出されない。

4. 投与後 7-14 時間、遅くとも 20 時間で、体温は徐々に正常化し、通常大量の発汗を伴うが虚脱はない。同時に、すべての自覚症状も消失する。

5. 多くの場合、ジオキシジアミドアルセノベンゼンの注射部位に、疼痛、腫脹などの限局性刺激症状をみるが、個人差が大きく、長期にわたる場合もある。

6. この薬物を静注しても、全く疼痛はなく、不快な副作用もなく、筋注よりも 3-4 時間早く奏効する。

以上の要旨から、我々が直面する急性感染症の治療において、特異的な殺菌効果の明確かつ顕著な証拠が得られ、それがヒトの疾患において確実に明示された初の例であることは疑いのないところである。

皆さん、大殺菌法を再発例にも適用することができるのであれば、この現象は体内の再発スピロヘータは、3-4 種類 (いわゆる再発型) のみに限られることで説明できます。4 倍量の抗体が体内に形成されれば、完全に免疫状態になります。嗜眠病と同じく梅毒でも問題は

さらに複雑で、非常に多くの再発が起こることが知られています。

皆さん！本日の Schreiber 博士の報告が驚くほど好成績であることは喜ばしいことです。しかし、确实、完全な殺菌効果が得られているか判明するには、なお数年の観察が必要でしょう。しかしその一方、我々はなお治療の最初期段階にあることを忘れてはなりません。投与量 0.3g は、体重あたり 5mg/kg に相当します。動物実験では、サルですら、体重あたり 20-30 倍の量を投与することができます。従って、ヒトでももっと大用量を投与できる可能性があります。もちろんこれは、過敏症の形をとる副作用を初期から認識して、これを治療から除外することができるか否かにもよります。

皆さん、強殺菌療法の原理は、これまで梅毒、嗜眠病、マラリアに用いられていた、私が段階的治療法 (Etappenbehandlung) と呼ぶ通常の治療法に比べて革新的なものです。段階的治療法には多くの利点がありますが、完治するには非常に長期間の繰り返し投与が必要で、特に嗜眠病については統計的に非常に不満足

な結果であるという点でも、理想的なものとは言えません。梅毒の結果はより良好で、6-7 回の治療で 60-70% が完治します。従って、一回投与で疾患を根絶する方法を早急に考える必要があります。そして強力な殺菌力の獲得に成功した現在、この可能性は手の届くものとなったのです。段階的治療法は、用量が少ないため常識的にはより安全に思えますが、逆もまた然りです。しばしば大きな傷害をきたし、回復の機会を狭め、とくに再発患者では好ましからざる様々な合併症を引き起こしてそこからの回復は非常に難しくなります。

外科医が健常部から病変を切り離すように、寄生虫を生体から切り離す化学的な武器を手にした現在、我々も外科がその高みに達した歩みを辿りたいと思います。すなわち、小さな不完全な手術ではなく、はじめから病変を根治的に取り除く方法、これが強殺菌療法です。