



Master's Lectures – 10

私の感染症研究を振り返って — Science for Societyへの道のり —

光仁会病院 顧問

しみず きはちろう
清水 喜八郎
Kihachiro SHIMIZU

I. 感染症研究の始まり

私が医師として仕事を始めたのは 1953 年で、1950 年代の初期はサルファ剤、ペニシリンの臨床応用が始まった頃である。

私の入局は、東大第一内科、指導医は感染症を専門とする先生で、その関係から当時の田坂定孝教授より「感染症、化学療法研究班(班長：真下啓明)」に入るように指示を受けた。それがその後 60 年にわたる感染症研究に携わる出発であった。当時の感染症は結核と腸チフス、赤痢、ジフテリア、髄膜炎などがみられ、大学病院でも結核病棟、隔離病棟として、かなりの数のベッドがあり、多くの入院患者がみられた時代であった。

腸チフスの症例に Chloramphenicol を投与したとき、「3 日投与し、4 日目に解熱しますよ」という指導医の先生の言う通りの現象を初めて体験したときの驚きは今でも忘れられない。このことが感染症の治療の研究に入る 1 つの大きな動機でもあった。

私の臨床の手ほどきをして下さった指導医の先生は、古賀久治先生という陸軍少佐のとても厳しい先生であった。

当時の臨床医学は診断に重点が置かれ、治療に関する研究は遅れており、内科教科書でも治療の項目の記載は少なく、いま考えると信じられないが、数行というのも少なくなかった時代である。薬物療法にしても、薬の種類は少なく、診断がつけばこの薬というようにほぼ一律の治療がなされたような気がする。このなかで、きわめて注目されていたのが感染症の治療、抗生物質療法であった。

古賀先生は、私に研究の基本は研究計画の立て方であることを教えてくださった。つまり 1 つの仮説を立て、その目標に向かって実験を行い、その結果の詳細な分析を行い、仮説の修正をすることが大切であると教えてくださった。

そしてその研究によって得られた学問の進歩は、実用に供されて初めて社会の役に立つことを強調されておられた。

その位置づけからして、感染症の治療は当時の大きな焦点の 1 つであった。そして私に与えられた研究テーマは胆道感染症の細菌学的診断と治療であった。

近年は胆道疾患の診断と治療の素晴らしい進歩によって、内科で胆道感染症を取り扱うことは、かなり少なくなったが、1950 年代はその頻度は高かった。

十二指腸ゾンデから採取した胆汁と思われる材料からの菌の分離、その菌の感受性試験、胆汁中に移行の高い抗生物質の選択という今日の抗菌薬の適正使用の臨床研究である。そのなかで抗生物質の胆汁内移行の高いものと低いものがあることを動物実験で見出し、そのことからヒトにおいて、抗生物質の尿中排泄型と胆汁排泄型のあることを見出した。

今日でいう抗菌薬の PK・PD (薬物動態学、薬物動力学) による治療法の考え方の第一歩であったといえよう。これを学位論文¹⁾として学位をとることができた。

次のステップで目先の問題である治療法の 1 つとして抗生物質と利胆剤の併用に注目して利胆剤の意義と評価の研究を始めた。

このときに利胆剤の 1 つとしてデヒドロコール酸 (デヒコール) なるものがあり、これが榮研の主目的の 1 つであったことも懐かしい思い出である。こ

これらの研究は、その後の臨床薬理学的研究につながってくる。

治療という言葉は英語で therapy で、その語源はギリシャ語の therapeia に当たり、その意味は「奉仕する」とか「仕える」とかである。

医師は患者を診察し、臨床所見、検査所見を総合して診断し、患者に何が必要であるか、つまり患者にとって何が奉仕になるか、薬を投与する必要があるか、どの薬を、どのような科学に基づいて投与するかということにつながるわけで、今日のエビデンスを作るという研究に他ならない。

II. 臨床細菌学入門とその後

1955年、東大病院における医療の近代化として、臨床検査部が設立され、1960年、その一部門である細菌検査室の医員を命ぜられた。

胆道感染症腎盂腎炎などの細菌学的な研究をしていた関係から指名を受けたのであるが、当時は臨床細菌学に関する成書も指導者もきわめて少なく、自学自習の心細い時代であった。

血液寒天作成のためにヤギを飼育し採血するなど、今では考えられない時期で、その後既製培地（栄研など）が数種市販され始めるようになった。

当時、東大細菌学教室におられた故高橋昭三先生に教えを受けながら、臨床分離菌の分離、同定、その臨床的意義など、臨床細菌学の体系立てというきわめて大きな問題に取り組み始めた。

その頃は、臨床細菌学なる学問は実学という考え方をされており、従来の細菌学から一段低い位置づけにおかれていた。したがって、一部の微生物学者を除いては、微生物学者の多くはあまり関心を示さなかった。その時代は多くの抗生物質が開発され、臨床使用に供され、それを追う形で感受性試験検査室ではとくにディスク法が行われ、日常診療への有用な情報として利用され始めたのである。

以下にその時代に行われた研究の一部を述べてみよう。

1. ディスク法の検討：

その時代に存在したのが、三濃度ディスクと一濃

度ディスクで、どちらが臨床に有用な情報になり得るかなどの議論が活発に行われていた。

WHOのディスク研究班への参加など、国際共同研究の始まりとしては、かなり大がかりな仕事が続いた時代でもあった。

わが国における感受性ディスクの研究は1955年頃から始まり、当初の代表的な研究者は故金沢裕先生（当時新潟鉄道病院）、故村山翁助先生（当時東大物療内科）の2人であったと記憶している。その後、小酒井望先生、桑原章吾先生をはじめ多くの研究者が参画し、私もその手伝いをさせて戴き、その後のWHOの研究班に参加することになった。

先に述べた一濃度ディスク（昭和）と三濃度ディスク（栄研）が広くわが国での検査室にて用いられていた。

さらに多数の抗生物質が臨床使用されるようになり、感受性検査の占める意義は大きくなり、この2法のどちらが臨床により有用な成績を提供するかの議論が活発に行われた。結論としては、理論面から考えると一濃度ディスク法であり、実用面から考えると三濃度ディスク法であったが、当時は、その後に多数の抗生物質が臨床で使用され、その検査が行われるとは、全く考えていなかった。しかし数が増加してくると、ディスクの数が多くなり、一濃度ディスクが簡便法を含めて主体とならざるを得なくなった。1975年頃からは抗生物質がさらに増加してくると、クラスディスクという考え方が提案され、同じような抗生物質のグループ分けがされ、例えばセフェム、ペニシリン、マクロライドなどグループごとに分け、その代表薬剤を決め、必要があればそのグループをさらに分けるなどして代表薬剤を決めて検査をするなどしなければならぬ位、抗生物質の数が増加した。

現在はMIC測定法に変わり、時代の流れとともに検査機器の進歩の素晴らしさを感じている。

2. 抗生物質使用と感染症原因菌の変遷：

1960年代になると、次々と新しい抗生物質が開発され、臨床的には非常に有用なものが多かった。

1965年に開発されたセフェム剤は特に注目された。まず cephaloridine, cephalothin が登場し、その優れ

た切れ味に従来の難治感染症のいくつかは解決されたかにみえた。国産の cefazoline が登場すると、その評価はさらに上がった。国産であるだけに、本剤はわが国において広く使われた。この時期に検査部のデータを見ていると、グラム陽性球菌の検出頻度が低下し、グラム陰性桿菌の増加に気がついた。抗生物質使用と臨床分離菌の種類の変貌、つまり、感染症原因菌の変貌に影響することに気がつき、その成績を作ることを始めた。

1962年当時のコンピュータのない時代に、検査室開設の1956年に遡って、1961年までの約8万件位の膨大な検査資料について、材料別菌種、薬剤感受性などを当時の検査技師諸氏の協力のもとに集計した。薬剤耐性菌の増加、特に緑膿菌の増加傾向を見出した。「臨床分離菌の変貌と抗生物質使用との関係—耐性菌の推移」という演題で1963年の化学療法学会に第1報を報告し、抗生物質の乱用への警告を発した。わが国における疫学的な初めての報告であった²⁾。1953年、日本医師会で抗生物質使用基準が出された。1962年に医師の裁量で何から使ってもよいという方針に変更されたことがさらに乱用への引き金になったと考えられる。

10年後後に検査室のコンピュータ化が可能になり、続報を出した。この報告は1956年より20年間の成績であり、グラム陽性球菌の減少、グラム陰性桿菌の増加が著明になり、また、緑膿菌をはじめ、セラチア、

アシネトバクターの増加を見出した(表1, 2)³⁾。このようなデータの意義に理解を示した大学病院、さらに多くの検査室より同様の報告が続き、わが国での傾向が把握できるようになった。そのことが1999年、新しい感染症法の施行以後、感染症原因菌の集計、耐性菌情報など、サーベイランスとなり今日に至っており、その成績がわが国の感染症対策に大きな貢献をしていることは衆知のことである。

3. 抗生物質の代謝と臨床

1960年代までは抗生物質の生体内代謝については、副作用の面からクロラムフェニコール、ペニシリンGなどについては知られていたが、有効性の面からも留意すべきであることを発見した。1970年のことである。1966年にセフェム剤の嚙矢である cephaloridine (CER) と cephalothin (CET) がほぼ同時に臨床に供された。当時、この2剤の評価は抗菌力、体内動態の面はほぼ同じであった。私自身はCETのほうが手応えが弱いという印象をもっていたが、それ以上の追求は行わなかった。しかし、1970年に cephaloglycin (CEG) なる経口セフェム剤の開発に遭遇する。

当時わが国では、抗生物質の生物学的測定法では検定菌として *Streptococcus hemolyticus* による重層法が広く用いられ、本剤については、欧米では *Sarcina lutea* を用いたカップ法で行われていた。たまたま

表1 血液よりの分離グラム陽性菌の割合(昭和31年~50年)

	昭和 31年	32	37	41	42	46	49	50 (1~6月)
Staph. aureus	} 5	} 17	5	4	5	2	1	3
Staph. epidermidis			2	3	4	3	4	2
Str. viridans	6	6	11	11	12	4	2	6
Str. hemolyticus	1	1	0	0	0	1	0	0
Enterococcus	0	0	1	3	1	3	1	1
G(+)cocci	8	4	0	0	1	1	1	0
G(+)rods	0	0	0	0	0	0	2	1
G(+)cocci & rods %	80	71	76	55	53	33	28	39
E. coli	0	7	2	7	3	8	9	10
Klebsiella	0	0	1	5	9	0	7	1
Enterobacter	0	0	0	0	2	5	2	1
Proteus sp.	0	1	0	0	0	2	1	0
Serratia	0	0	0	0	0	1	0	1
Pseudomonas	1	1	2	1	0	11	7	1
Selm. typhi	1	0	1	1	2	0	0	2
G(-)rods	3	2	0	0	4	1	0	2
Others	0	0	0	3	0	0	1	2
G(-)rods %	20%	29	24	37	47	67	68	56

(東大中央検査部)

表2 膿汁よりの分離グラム陽性菌の割合 (昭和31年～50年)

	昭和 31年	32	46	49	50 (1～6月)
Staph. aureus	198	252	165	153	60
Staph. epidermidis	20	21	165	146	43
Micrococcus			11	6	2
Str. hemolyticus	} 15	} 19	8	25	10
Other streptococci			43	95	22
G(+)cocci	110	77	30	20	8
G(+)rods	0	0	1	0	0
G(+)cocci & rods %	60.2	62.4	39.1	42.6	38.1
E. coli	15	20	112	143	60
Klebsiella	0	0	64	78	31
Enterobacter	0	0	46	72	13
Serratia	0	0	3	8	6
Proteus sp.	14	16	93	70	37
Pseudomonas aerug.	} 52	} 44	236	130	50
Pseudomonas			12	11	5
Acinetobacter	0	0	0	18	2
Alcaligenes	0	0	0	0	1
G(-)rods	80	90	47	28	10
Others	65	52	44	40	20
G(-)rods %	28%	29	57	53	57

(東大中央検査部)

この二法を用いて測定した結果、前者の重層法あるいは枯草菌を用いたカップ法では *Sarcina* を用いた測定法に比べて約 1/4 位の低い値が得られた。このことから、本薬は生体内で代謝を受け、desacetyl 体になることを発見、報告した⁴⁾。前述の cephalothin も同じであり、desacetyl 体は本体に比して、多くの菌種に対して抗菌活性が低いために、臨床的に効果が低いことが知られた。今でこそ、抗生物質の生体内代謝はルーチンに調べられているが、このことが重視されるようになったのは CEG の開発以来であり、この報告には海外からの反響が大きかった。このあと、新物質は代謝されない、されにくいものへという開発のきっかけとなった。

Ⅲ. 抗生物質の開発と適正使用法から

抗生物質の開発は、1970年代から1980年代にかけて、きわめて盛んになった。

その数は70種近くに達した。この時代は新しいタイプのものが多く、臨床的にきわめて有用性の高いものであった。

1980年に私の所属は東京女子医大に移った。1990年代の終わり頃になってくると、抗生物質の開発は類薬的なものが多くなり、各製薬会社の競争がはげしくなってきた。その頃から抗菌抗生物質が全合成

されることが可能になってきたことと、微生物産生物質としての高脂血症薬などが開発され、その呼び方が混乱したため、抗菌抗生物質については抗菌薬と呼ぶことを提唱した時期で、その頃からの文献では抗菌薬なる言葉が使われるようになってきている。

20世紀は人間が人間のために考え、作りだした新しいものが続々と出現した時代であることから、読売新聞が識者アンケート調査を行い「人間を幸せにしたモノ」の順位をつけたものを掲載した。表3が示すがごとく、抗生物質が第1位であり、テレビ

表3 20世紀に開発された“人間を幸せにしたモノ”

幸せにしたモノ	
①抗生物質(ペニシリンなど)	73
②テレビジョン	68
③飛行機(ジェット機ほか)	45
④コンピューター(パソコンほか)	43
⑤電話	30
⑥洗濯機	21
⑦冷蔵庫	21
⑧映画(映写機、撮影機器)	20
⑨自動車	19
⑩ラジオ	16

ストレプトマイシン、ペニシリンに代表される抗生物質が73ポイントで1位だった。作家の難波利三さんが「多くの命を救った」と1位に挙げたのをはじめ、「人類の平均寿命が飛躍的に伸びた」(和田 萃：京都教育大教授：古代史)、「不治の病だった結核を治した」(平松守彦・大分県知事)といった声が相次いだ。

(「読売新聞」2000年4月27日)

ジョン(2位)、飛行機(第3位)などを抜いた成績である。抗生物質の社会貢献度が如何に高かったかを示すものであろう。

その頃から抗菌薬は比較的安易に使用される傾向がさらに強くなり、耐性菌の出現、さらに新しい抗菌薬の出現に陰りがみられるようになり、抗菌薬適正使用がきわめて重要な研究課題であったが、その普及はかなり難しかった。

その頃「最小の量で最大の効果を得る抗菌薬投与は如何にあるべきか」という研究を行っていたのが Wisconsin 大学の Craig 教授であり、教室の戸塚恭一先生に留学してもらった。その考え方を基にして、適正使用に PAE (Postantibiotic Effect) をはじめとする PK・PD 理論に基づく抗菌薬適正投与をわが国で提唱した^{5,6)}。しかし当時は、抗菌活性、耐性メカニズムに関心が向けられ、抗菌薬についての PK・PD にはあまり臨床では注目されなかった。

1990年代から2000年にかけて、「どの薬を選択して、投与するか」についての議論はなされていたが、「投与量、投与方法、投与間隔、中止の時期について」の議論は少なかった。

しかし近年、抗菌薬の開発がきわめて少なくなるにつれ、適正使用の重要性が強調され、この領域の知識がわが国でも普及され研究が進みつつあり、さらなる進歩を願うものである。

また、新薬が出現しない今日、PK・PDに基づく抗菌薬併用療法の有用性も考えられるが、しかし現在は、重症例での応用は感染性心内膜炎以外では少なく、この領域も今後の研究の発展を望むものである。

抗菌薬の投与は原則1剤投与であるが、重症難治例で実地臨床上併用例が多いのであれば、濫用につながる心配もあり、併用理論も PK・PD 理論に基づく必要があることが考えられる。また抗菌薬開発も抗菌力のみからでなく、薬の体内動態からの開発もあり得るかも知れないと感じている。

IV. 感染症の変貌とその対策の構築

疫疾→疫病→伝染病→感染症と呼び方は変わってきたが、古来より人類が恐れていた病気のひとつである。その時代、時代の感染症対策を見てみると、

巧拙はあったが、多くの努力が払われてきた。

1980年代前半までは臨床的に、外科領域では外因性感染、内科領域では communicable disease (急性伝染病) に対する感染予防対策が主流であった。しかし、1980年代後半になってくると、基礎疾患あるいは医原性要因による宿主条件の複雑化、原因微生物の多様化、耐性菌の増加に伴う感染症の変貌はその対応を困難にした。つまり、compromised host なる病態の導入など感染症診療の一大変換期になり、1990年代はその診療システムの構築が大きな課題となり、その検討課題に取り組むことになった。そのひとつの理由は、抗菌薬療法の進歩により、かなりの感染症が解決されたということから感染症研究は軽視され、この領域の研究者の先細りの傾向がみられたことであり、もうひとつの理由は、それに伴い、感染症診療の「あるべきシステム」としてチーム医療の確立が必要となってきたことである。

そのときに、第15期の日本学術会議の会員に選出され、第16期に「感染症対策の確立のために」という対外報告^{7,8)}を出すことができた。それを機に伝染病予防法の改定が始まり、それに4年間関与し、1999年、感染症新法が施行された。

この当時、感染症学会の理事長でもあったので、懸案である学会認定医制度を発足することに努力した。感染症専門医と感染制御医 (Infection control doctor) である。前者は各診療科との2階立てとし、まず、内科学会と協議の上、内科から出発し、その後臨床各診療科へと進めた。後者は学術会議研究連絡委員会において関連学会 (感染症学会、化学療法学会、環境感染学会、細菌学会、ウイルス学会、医真菌学会、寄生虫学会など) と協議を重ね、この制度を発足させることができたのも、この時期であった。

また学術会議の対外報告において不十分な部分を補足する意味で1999年「医育機関における感染症教育および研究者育成のための緊急研究」なる研究班を立ち上げ、対外報告を行った。この報告は、のちの各大学における感染制御部などの設立の要因になった。これらの成果は多くの方々の御尽力によるものである。

V. 学会の設立とチーム医療

当時のもう1つの課題であった感染症への対応として「チーム医療」の確立のために1986～1990年にかけて私は2つの学会の設立に関与した。日本環境感染学会と日本臨床微生物学会である。学会の設立はその時代の必要性が高いこともあるが、将来への見通しが大切であることは言うまでもない。私には将来感染対策のあり方は医療従事者によるチーム医療が中心になるという考えがあった。

両学会には、医師、薬剤師、看護師、検査技師など多くの職種の会員がみられる。

日本環境感染学会⁹⁾は、慈恵医大の上田泰教授らと設立した。学会の目的の大きな柱であった病院感染は当時はそれほど大きな問題にはなっていなかった。1986年発足時の会員数は231名。しかし時代の流れとともに現在は実に8,862名(2015年1月現在)と増加し、会員職種は看護師(39.8%)、薬剤師(13.9%)、検査技師(8.1%)、医師(19.9%)、歯科医師(0.3%)、その他であるという。

学会成立後1988～1989年のわが国におけるMRSA感染の拡大は、病院感染が大きな社会問題になったことと考え合わせると、上田教授の見通しの素晴らしさに敬意を表する次第である。

1980年後半頃は感染症を専門とする医師の層は薄かったので、微生物領域の技師の協力は極めて重

要であり、協力によって初めてデータを出すことが可能な時代であった。そのために医師と技師との連携がきわめて重要であった。しかも、微生物検査技師の数も少なかった。当時臨床検査技師の学会は存在していたが、微生物検査技師はマイナーなグループであり、この領域の技師の育成も考え、1989年日本臨床微生物学会¹⁰⁾を帝京大学の紺野昌俊教授らと設立した。

その後、本領域に関心をもつ研究者が増加し、その会員数は発足時の600名から現在約3,200名に増加し、会員の約60%は検査技師である。両学会とも設立理念である「チーム医療の確立」への道を着実に進んでいることを示している。

とくに1988～1989年、わが国においてMRSA感染が拡大し、多くの病院での病院感染は大きな社会問題となった。それを契機に多くの病院で感染対策のためのチームが作られ、チーム医療のシステムが設立された。その後の感染対策にこの2つの学会は大きな貢献をして、今日に到っていることは、よく知られていることである。

その当時、学術会議においては、学術のあり方についての議論が行われており、その目標は「Science for Science」から「Science in Society」、さらには「Science for Society」への比重の増加を強調しており、この考え方を印象づけた時期であった(図)。

学術は科学と技術から成りたつことは衆知のことである。

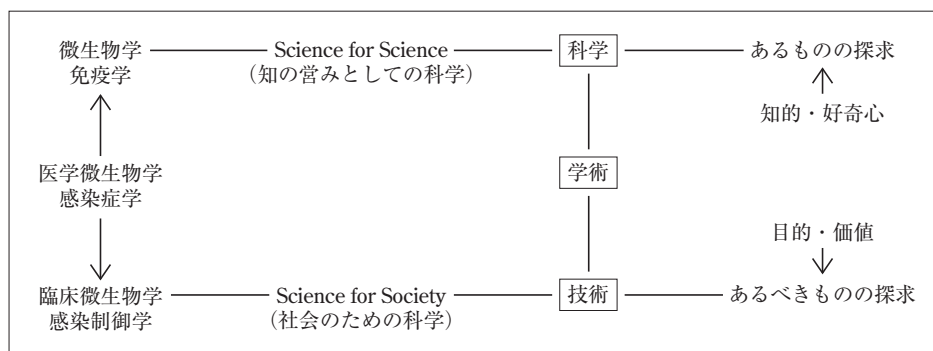


図 学術体系のあり方

学術体系として2つの体系がある。Science for Science は知の営みとしての科学と訳され、「あるものの探求」が行われ、微生物学、免疫学がこれに当たる。それに併列に「Science for Society」が位置づけられ、「あるべきものの探求」が行われる。臨床微生物、感染制御学が相当する。

(日本学術会議：2003年より一部改変)

技術は「あるべきものの探求」であり、このことは一定の目的と価値の実現を目指すものであり、それに正面から取り組んでいく学問が実学で、「Science for Society」につながってくる。

微生物、感染症の領域にあてはめると、「Science for Science」は微生物学、免疫学などの基礎学問体系であり、「あるものの探求」が行われ、「Science for Society」が臨床微生物学、感染制御学にあたり、「あるべきものの探求」が行われるのである。臨床微生物学、感染制御学は実学という呼ばれ方から、一時期は低くみられる傾向もあったが、現在は感染症対策、「チーム医療」においてきわめて重要な位置を占めるようになってきたことはよく知られている。さらなる進歩が期待される。

おわりに

60年にわたる感染症の変貌とその対策の構築の流れについて私の研究課題を中心に述べてきたが、その前半は素晴らしい抗菌薬療法の進歩であった。しかしその進歩は逆に感染症組みしやすしとして臨床面での教育、研究の軽視の傾向が強くなり、研究者の減少がみられるという現象が目立ってきた。

後半は感染症対策、とくに研究・教育・診療体制の確立を進めていった時代であった。

この流れを考えると、学術の成果が社会を変え、一方変わりつつある社会は、学術のあり方をさらに求めるといった動きがみられた時期であった。

学術の進歩が感染症診療に活用され、実践的な技術としての新しい学問体系が社会的要求として必要になってきた時期と考えられた。学問の進歩の実用化こそ社会のためになるという教えと、それを表す「Science for Society」なる考え方の重要性を示しているといえよう。今後益々の進歩を期待し、その進歩が社会に浸透することを願うものである。

文 献

- 1) 清水喜八郎：胆嚢・胆管感染症の化学療法に関する研究. 日本消化器病学会誌. 1959; 56(3): 169-198.
- 2) 清水喜八郎：東大中央検査部における一般細菌の統計学的観察. 臨床検査. 1964; 8(2): 1019-1023.
- 3) 清水喜八郎：病原菌—最近の推移グラム陰性桿菌. 最新医学. 1976; 31(7): 1300-1305.
- 4) Shimizu K, Nishimura H: Problems in the bioassay of orally administered cephaloglycin in biological fluids and method for the detection of its metabolite, desacetyl cephaloglycin. J Antibiotics. 1970; 23(4): 216-222.
- 5) 清水喜八郎：感染症治療の理論的背景. 日本産婦人科誌. 1991; 43(8): 815-823.
- 6) 清水喜八郎：抗菌薬の効果的な使用法. 日本薬剤師会誌. 1992; 44(8): 1063-1071.
- 7) 日本学術会議：免疫・感染症研究連絡委員会報告, 感染症対策の確立のために. 1997.
- 8) 清水喜八郎：感染症対策の確立のために. 学術の動向. 1997; 2(6): 61-62.
- 9) 清水喜八郎：日本環境感染学会創立25周年に想う. 環境感染学会誌. 2010; 25(2): 63-67.
- 10) 清水喜八郎：日本臨床微生物学会設立に到る迄. 日本臨床微生物学会20周年記念誌. 2009; p14-15.