

特別講演

グロブリン療法事始め—重症敗血症に対する本邦最初の γ-グロブリン（筋注）と抗生物質併用の思い出と考察

大 藤 眞

岡山大学名誉教授

はじめに

1986年頃（今より10数年前）からγ-globulinの重症感染症に対する抗生物質との併用療法が盛んに行われ始め、とくに近年は各科の症例に対する使用例が増加し、その効果も高く、機転についても幾つかの機序が証明されてきている。

実は私は、今から36年前の昭和38年（1963年）に、昭和天皇の第四皇女池田厚子夫人（今上天皇の姉上）の重症敗血症の治療において、強力な抗生物質治療にも拘わらず、39～40℃の高熱が2ヶ月間半も続き、途方に暮れていた。しかるに、「窮すれば通ず」と云うが、患者が特殊の人であり、重態のことが世界中から注目されており、天皇・皇后両陛下が2度も見舞に來られた特殊の状況の中で、私のそれ迄の臨床免疫学専攻の知識から血涙をしぼる思いで、打った最後の手がγ-globulinと抗生物質の併用であったが、これが決定打となって、途方に暮れた難病を治癒せしめる事が出来たのである。

このケースは「重症感染症に対するγ-globulinと抗生物質の併用の効果」をいち早く36年前に証明したことに、当時から「知る人ぞ知る」であったが、何分特殊の患者さんであり、医学界には全然報告しなかったが、当時は全然このような治療例の報告は無く、治療効果の考察の参考になる文献も全然無く、しかもたった1例では報告の術も無かったのである。

今にして思えば、最後の土壇場で、二度目の昭和天皇の御見舞いを受けたのを発条にして、

打った手がこのγ-globulinであったが、それ迄の経過からみてこの他に夫人の重症敗血症を治癒せしめる方法は無かったと思われる。それにしても、文献も無いので注射量も分からず、小児の麻疹に使われていた注射量を参考にして打った手が、今日の文献からみると誠に正確に治癒過程をとったのである。

この度の特別講演の依頼を受けて、保存してあった36年前の夫人のカルテや温度表を詳細に見直し、私の記憶を丹念に呼び戻し、更に増田先生から戴いた重症感染症に対する免疫グロブリンと抗生物質の併用療法に関する多数の新しい文献を参照してみて、私はあらためて、よくぞ危機一髪の時にこの手を打ったものと自ら感心している次第である。

患者入院後の経過

37年前の昭和37年から、当時岡山大学医学部第二内科の助教授をしていた私は池田厚子夫人の主治医をしており、この年には座骨神経痛で2週間程入院された。翌昭和38年8月の初めに旅行に行かれたが、発熱のため帰られ、8月12日に39℃の高熱で入院された。その後10月末迄2ヶ月半の間39～40℃の高熱が持続した（途中解熱剤による散発的解熱あり）。

検査所見：白血球数13,000～20,000、好中球95～97%、尿細菌検査（-）、血痰培養（-）、骨髓穿刺による骨髓像正常、肝機能正常、肺線検査正常、ヴィダール反応（-）、他各種検査 異常無し

診断：重症敗血症（当時皇室関係の最高顧問

医師の沖中東大教授が宮内庁より派遣され、診察と諸検査成績点検の結果、当方の診断に同意)

治療：各種の抗生物質 使用 (Taocin, Penicillin, Chloromycetin, Illotycin, Spiramycin, etc.) その他, Predonisolone, ACTH を時に応じて適量使用, 輸血も適宜施行.

以上の治療にも拘わらず, ステロイド, 解熱剤による散発的解熱を除き, 週数回の 39~40℃の発熱が 10 月下旬まで続いた.

この間のエピソード (1)

各メーカーさんが, 全く商売気を離れて, 抗生物質の新薬を次々と持ってきたが, 残念ながらすべて無効であった.

エピソード (2)

スウェーデンの 1 市民から, 敗血症にはイモリの黒焼きがよいという手紙がきた.

エピソード (3)

アメリカのドクターから, 敗血症は誤診ではないか, 波状熱ではないかという手紙がきた.

両陛下の二度に亘る御見舞と γ -globulin 使用への決断

9 月 16~17 日に両陛下の御見舞いを受けたが, 当日は幸いに高熱は無く両陛下は安心して帰られたが, その後 39~40℃の高熱が再開し 10 月中旬に至るも解熱せず抗生物質を色々変えてみたが, 全く効力無く主治医としては不安が増強してきた.

そこで私は, 抗生物質が種類によっては少し効き目があるのに直ぐ無効になる点を考察し, 免疫力の低下により抗生物質の細菌に対する働きが発揮できないのではないかと考え, 茲でこの頃入手していた筋注用 γ -globulin と抗生物質との併用を考えついた. これは γ -globulin 内の各種細菌に対する抗体価と抗生物質による抗菌力の相乗効果を期待しての試みであった.

ただし, 当時 γ -globulin の敗血症その他重症感染症に対する使用の報告は全然無く, 従っ

て使用量も全然不明であったが, 私は γ -globulin の小児の麻疹に対する使用量を知り, それを参考にして, 1,500mg を 10 月 21 日と 22 日の 2 日連続筋注した. 併用抗生物質は, これ迄多少効果の兆の見た Illotycin と Chloromycetin を使用した.

もとよりその効力をいくらか期待しつつも, 全くあてのない期待であったが, 2 回の γ -globulin 注射後未だ 39~40℃の最高熱の最中の 10 月 25~26 日 (γ -globulin 注射後 4 日目) に両陛下の再度の御見舞を受け, 内心主治医としては悲愴なものがあつたが, 何と両陛下の帰られた 3 日目, γ -globulin 筋注後 1 週間目の 10 月 29 日に解熱が始まった. それでも当初は余り信用せず, アスピリンなど解熱剤を軽く投与して様子を見ていたところ, 1~2 週間たつうちに本格的な解熱であることが明らかとなり, それが γ -globulin の効果であることが信ぜられたので, その時の感動はそれ迄の苦労が長かっただけに全く夢見る気持ちであった.

その後 11 月に入っても少しも高熱は出ず, 血液像も γ -globulin 使用後早期に白血球数は 1 万以下, 更に 6~7,000 と正常化し, 好中球も 60%位リンパ球 40%位となり, 更に 11 月に入ると白血球数正常, 好中球 40%, リンパ球 60%と, 高熱時と全く正反対となり, γ -globulin によるリンパ球の正常化が明確化した. これは当然血清免疫の復活を示すもので, B-cell による抗体産生の旺盛化が示されたものである.

症状はその後全く正常化し, 発熱の傾向は皆無となり, 静養の後翌昭和 39 年, 4 月 10 日退院の運びになった.

ちなみに, その後の経過は順調で, 毎年の総合検査にも異常無く, 数年前より伊勢大神宮の祭主として隔月に伊勢に行かれています.

治療効果の考察

10 月 21~22 日の各 1,500mg の γ -globulin の効果は, 投与数日で白血球が正常化し, 好中

球は60%位に低下し、リンパ球は40%位に増加し、とくに未熟リンパ球、大型リンパ球が数%出現してきた。しかし骨髓穿刺による骨髓像には白血病像、再生不良性貧血像などの病的像は一切無かった。

すなわち γ -globulinの筋注2回によって免疫活性が急激に回復し、リンパ球の増加がみられたことは、血清免疫能の復活を示すもので、これによってB-cellによる抗体産生が活性化されたものと思われることは前言の通りである。

私の γ -globulin投与は36年前のこととて筋注用しか無かったし、用量も曖昧であったが、結果からみると10月21~22日2日間の使用(各1,500mg)で、1週間後の10月29日から劇的に解熱し、2ヶ月半の間続いた39~40°Cの高熱が全然出なくなったのは、今から考えると筋注による緩徐な効力発揮であったと思われる。全然予備知識のない時であったので、 γ -globulinの効力に対する期待も薄く、2~3日たっても解熱効果のない時も大した失望もなく、その最中の10月25~26日の両陛下の2度目の御見舞の時ももとより γ -globulinのことは全然申し上げなかったが、今から思うと、その頃から γ -globulinが効力発揮の日程に入ってきており、陛下がお帰りになった3日後に鮮やかに解熱をみた。しかし私は2ヶ月余の苦い経験から、前言の如く、直ぐにはこの解熱を γ -globulinによるものと信用せず、アスピリンなどの解熱剤をつかってそれを薄氷を踏む思いで1日1日と減量してゆき、10日程たって解熱剤を完全に遮断しても発熱のないのを見届けて、はじめて γ -globulinの効力を確認し、心中万歳を叫んだ。

さて、2ヶ月余続いた猛烈な高熱をたった二度の注射で解熱せしめたこの γ -globulinの威力の機序は何であろうか。当時の私の考えでは、先述のような血液像の激変からみて、リンパ球による体液性免疫の大活性化にもとづく抗体力の増強を考えていた。即ち活性化された強

力な抗体価と抗生物質との相乗効果によってあのような劇的な殺菌効果が発揮されたものと考えたわけである。

さて冒頭に述べたように、今から10数年前頃から静注用の γ -globulin製剤が出来、それによる内・外科その他の各科における感染症に対する静注用の治療例の報告が近年急増してきた。そして現在のところ、とくに敗血症などの難治性感染症に対する静注用 γ -globulinと抗生物質との併用が、最も効力を発揮することが報告されてきて、私は36年前にダンケルクの背水の陣の思いで強行した重症敗血症に対する γ -globulinと抗生物質の併用の治療を回想し、誠に感無量のものがある。

近年の研究によると、この γ -globulinの効果の機転に重視されているのは次のような点である。

1. γ -globulin製剤は10,000人以上の健康人の血漿を濃縮したものであるので、広範囲の細菌に対する幅広い抗体スペクトルを含有していること
2. 重症感染症の大量の抗原(抗原過多)に対する γ -globulinによる特異抗体の補充
3. 低下しているhostの生体防御機構(とくに体液性免疫)を高めること(演者の当時の考え方と一致)
4. 好中球、マクロフェイジなど食細胞による細菌貪食能を促進するopsonin効果によること。すなわち抗体即ち γ -globulinのFab部分が細菌と結合すると γ -globulinのFc部分が活性化し、好中球のFc receptorを介して好中球の細菌貪食能が増強され、opsonin効果を発揮する(図)
5. 補体の細菌細胞膜融解作用を亢進する。即ち γ -globulin(抗体)のFab部分が細菌と結合するとFc部分が活性化し、補体のFc receptorを介して、補体を活性化する。これにより、補体の細菌細胞膜融解作用が亢進する(図)

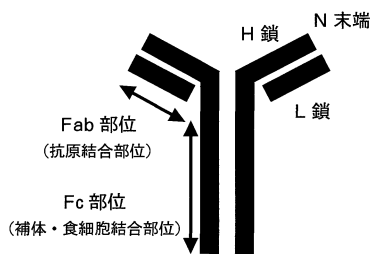
また、Fc部分のない γ -globulin製剤の時は、補体はalternate pathwayで活性化される。

6. その他

ウイルス毒素中和抗体、ADCC (antibody dependent cell mediated cytotoxicity) など。

4) 原 耕平, 斎藤 厚: 免疫グロブリン製剤の使い方, 日本医事新報, No.3335, 昭和63年

5) 菅 守隆, 佐藤圭創: 抗菌性化学療法薬とその周辺- γ -グロブリン, 化学療法の領域, vol.12, S-1, 1996



抗体 (IgG) の構造

図 (4. 5. の参考)

連絡先: 大藤 眞

〒703-8281 岡山市東山3-3-31

TEL 086-272-2929 FAX 086-272-2929

結 語

36年前 (昭和38年), 2ヶ月余に及ぶ重症敗血症の患者の高熱に対する抗生物質の無効の末, ダンケルクの背水の陣の思いで著者が打った手が意外に成功して, 本邦における重症敗血症に対する γ -globulin (筋注) と抗生物質の併用療法の第1例となった。

36年後の現在では静注による本療法が普及し, その効果の考察も進んでいるので, 今回の講演では演者が本療法の本邦第1例を行った劇的な経緯を述べ, 本療法の上に参考に供した次第である。最後に本特別講演の機会を与えられた各位に重ねて謝意を表します。

文 献

- 1) 西村忠史, 高島俊夫: 抗生物質とガンマグロブリン剤併用, 臨床医, vol.10, No.3, 1984
- 2) 斎藤 厚, 森 賢治: 免疫グロブリン療法と抗菌薬の併用, 臨床医, vol.12, No.2, 1986
- 3) 渡辺講一: ガンマグロブリン製剤の抗生剤との併用療法に関する研究, 感染症学雑誌, 61巻, 第9号, 昭和62年