綜 説

刺 戟 変 調 療 法 の 展 開

The Trend of Stimulating Therapy

岩 川 克 信 Yoshinobu IWAKAWA *

I. 序 言

「医者は繃帯し、自然が直す」と云ふことは医者になる第一歩に聞かせられた言葉であるが、対症療法を主とした時代から、サルファ剤や抗生物質等の進歩により病原微生物を直接制圧出来る様になり、肺炎をペニシリンで直すと、医者が或いはペニシリンが病気を直した様な錯覚を起す事がある。所が肺炎とは、肺に鬱血・滲出性変化・肝様変化と云う様な一連の病理学的変化を起し、病的症状を現はしている現象を云うので、ペニシリンにより、肺炎菌をたとえ全滅させても、肺炎即ち既に起きた病理的变化を直したわけではない。只病原菌を殺す事によりそれ以上悪化させる主原因を除いたに過ぎない。既に起きた滲出機転を直すのは白血球を始めとして患者自身の内部の闘病活動と云うか、生命力と云うか、ともかく患者に自然にそなわつた生活力によらなければならない。その上かゝる薬剤の臨床使用量では血中濃度や局所濃度から推察して、病原菌を殺す迄には中々昇らず、發育阻止的に働く程度で、実際に菌にとどめを刺すのはやはり患者の細胞や組織の闘病活動が主である。医者は繃帯の代りに抗生物質を使って病気の悪化を防ぎ、患者の治癒力を期待しているのが実状であろう。

対症療法により患者の苦痛を軽減するのみならず、病原菌を制圧して、病気の悪化を防げる様になつたのは大きな進歩であるが、治癒機転の中心である患者の細胞や組織の生活力を増強又は応援出来ないものであろうか。

こう云うと直ぐ免疫体や抗毒素が考えられる

が、デフテリア免疫血清も体内に広がつたデフテリア毒素を中和し、悪化を防ぐのが主で、患者の治癒力を増すことは少い。只細菌やウイルスのワクチンによる能動免疫は体内に積極的に特異的抗病力を作るもので甚だ結構で、予防効果は認められるが、治癒効果は余り確認されていない。

自然の治癒力を消極的に援助するものとして普通一番使はれているのはビタミンであろう。ビタミンは新陳代謝を円滑にする働きがあるので、ビタミン欠乏症は別としても、現在あらゆる疾患に使われて良い結果を得ている。むしろ多過ぎる位使はれている。ビタミン不足は新陳代謝を害することは明らかであるが、必要以上使つた時に治癒をどれだけ促進するかの証拠は少い。又色々の無機物質、アミノ酸、輸液、輸血或はホルモン剤等も不足を補う意味に主として使われている。

積極的に生体の治癒力を鼓舞する方法としては却つて広義の刺戟変調療法がある。

II. 刺戟変調療法

之には古くからある自家血液療法、非特異性蛋白療法、沃度や砒素等の非金属、或は金や銀のコロイド等の重金属療法、ツベルクリン療法や非特異性ワクチン療法等があげられ、灸鍼療法や発熱療法、X線弱照射等も此一種である。比較的新しいのでは非特異性微量細菌毒素(例えばシュワルツマン濾液やいわゆるT.T.G.等)精製痘苗等が使はれ、ソ連から伝わつた冷凍植皮、臓器埋没療法或は髄液のバンピング等がある。

刺戟療法は古来術者の人体経験から選ばれて来たものが多いので、その報告は使用した何例中何例著効、何例有効、何例無効と云う様なの

* 順天堂大学医学部小兒科学教室
1955年12月7日受付

が殆んどで、こんな初歩的報告のみでは、果してその刺戟療法がどれだけ効果あるのか判定出来ず、まして現在試用しようと思う患者にきくのか、きかぬのか見当もつかない。一方刺戟療法はその生体に及ぼす作用が広範囲であり、変化が機能的で一過性のことが多いので実験的にも作用をしつかりつかみにくい。また之等の刺戟を健康体に作用させた時の反応と、病体に作用させた時の反応が異なる場合が多い。健康体ではあらゆる機能が最も良く調和のとれた状態にあると考えられるので、一つの機能に限って検査しても、健康体以上に高める刺戟と、病的に低下又は亢進している機能を正常にもどす刺戟は必ずしも同じでは無い。更に動物の種類により反応差が大きくて動物実験をそのまま人体にあてはめられない。以上の様な原因から刺戟療法の動物実験は殆んど無数に報告されながら臨床上信頼出来るのは少いのであろう。

一般に刺戟を加えると生体に現われる反応は陽性相と陰性相の二相ある場合が多い。例えば体温は刺戟の程度により上昇し、その後は急に又は徐々に下る事が多い。白血球数も一時減少し、次いで増加する事が多い。之等二相の内、治療に不利な陰性相が無いかに出来るだけ少く、有利な相の著明に現われる刺戟の方法や程度を選ばなければならない。

古来刺戟療法の基本として、生体を刺戟した結果に関し Arndt-Schulz 氏法則が知られている。

「弱き刺戟は生活機能を煽動す

中等度の刺戟は之れを旺盛ならしむ

強度の刺戟は之れを抑制す

最強度の刺戟は之れを停止せしむ」

これを近頃の言葉で云いば、弱い刺戟 (Stress) を生体に加えれば生体防禦反応が惹起され生活機能が高まるが、刺戟が強過ぎるか、余り長期に亘ると防禦反応は消耗し、荒廢に帰してしまうと云うことである。

病体では既に外因・内因が作用して異常が起り、或程度の防禦反応が行われているのであるから、そこに加える刺戟の強さは充分慎重でな

ければならない。刺戟の強弱は刺戟剤の分量と患者個体の其時の鋭敏の度により定まるもので患者個体の異なるに従い鋭敏度が異なり、疾病の種類、重さ、経過に従つて鋭敏の度が違う。刺戟剤の量も一回量と共に刺戟の間隔が重要であり、或刺戟量を与えてその反応を観察して次の刺戟量をきめると共に、前回の刺戟の影響が消退した後に次の刺戟を与え、之れを反復しなければならない。例えば第一回注射は何瓦より始め漸次増量して何瓦に達して止むと云う様に、予定量を約束する様な方法は刺戟療法の本態を無視したものと云つて良いであらう。この分量の調節が刺戟療法の最重要なことで、多くの人は安易に流れ過ぎていないだろうか。対症療法や原因療法に於ける薬剤の使用方法和混同してはいないだろうか。反省して見る必要がある。

刺戟療法に於て発現する全身反応は、体温・脈搏・血圧・皮膚血管の変化、白血球の変化、赤沈増加、血糖増加、免疫体や補体の増加、喰菌現象の亢進、蛋白質分解の亢進、水分代謝の変化等総べて今日我々が生体の防禦反応として理解しているものに一致するので省略するが、殆んど総べての有効な刺戟療法には止血作用を併うことは特に注目すべきである。

病人を刺戟すれば全身反応と同時に病巣をも刺戟して病巣反応を起す。炎症性病巣を有する時にはその炎症は再炎、拡大し、炎症症状が一時的に増強することが多い。慢性の病巣が一時急性の状態になる。病巣に於ては病原を広げない様に生体防衛反応の一つとして肉芽組織が出来、病変部をつまみ、分界し、他の部分と遮断される様になる。之は病変拡大防止の重要な機転であるが、一方免疫体や抗生物質で病原体を絶滅させようとする時には此分界線がまたげになつて病巣内には充分に作用しない。此時に病巣反応を起させ分界線を破れば、免疫体や白血球或は化学療法剤も病巣内に充分入り、その効果を發揮出来る様になる。刺戟療法はともすると病巣反応を起し、炎症を悪化させるので恐れられていたのであるが、之に抗生物質を併用

すれば、炎症の急性化が却つて抗生物質の作用を許す様になり治療の目的を達せられることもあろう。

我国では微量細菌毒素と一基のスルファミンをまぜたチフオグリゾンと云う注射薬があつたが、ドイツでは非特異蛋白製剤のオムナジンとペニシリンを併合したオムナシリンと云う新薬が出来、ペニシリンで細菌をおさえ、一方オムナジンにより免疫体の産生を促がし、再発・余病等を防ぐ効果をねらつて使はれていふと云うことである。まねの上手な我国の薬屋からも高級サルファ剤や抗生物質と非特異刺戟製剤と併合したものが発売されるであろう。もつとも同じアンプルに入つていなくとも併用すれば同じ効果が得られるはずである。此の方が刺戟剤と抗生物質の量を別々に調節出来て却つて良い。ドイツでも此オムナシリンは只のペニシリンより良いと云う人と、同じだと云う人があるそうで、刺戟療法の効果は中々確認しにくいものであるが、刺戟の量を誤まらなければ或程度の効果が期待出来ると思う。更に抗結核剤との併用が慢性結核に対し考えられるが、之は効果判定が一層むづかしからう。しかし之等抗生物質や抗結核剤と刺戟療法の併用は臨床的に使用し易い方法であるから試みる価値があると思う。

刺戟療法の現在余り重んじられない理由の一つは、その作用機序が明らかでない点にある。勿論多くの説があるが信頼出来るのをまとめると二つになる。

1) Weichardt (1915, 1916) の原形質賦活説

生体の細胞を刺戟すれば夫々の細胞の機能が亢進し、刺戟が強過ぎれば反対の結果を生ずると云う。斯くして全細胞の機能亢進する時は、抵抗力の増大を来し、疾病治療能力も増強すると云う。

2) 病巣反応説

病巣を刺戟し炎症性変化を増強し、病巣に於ける血行障害を治し、病巣組織の機能を完全にする。一方病巣反応により、既に作られている免疫物質及抗病原物質が病巣内に侵入し、之と病原体との接触を可能にさせる。

個々の場合により一方が主となり他方が従となり、両方相待つて作用効果を發揮するわけであるが、原形質賦活説はむしろ結果から見ての説明であり、作用機序を解明するには余りにも莫然としている。

III. 刺戟とホルモン

刺戟に対する生体の反応として現在ホルモン関係が割合に明らかにされている。

Cannon (1914) は外的刺戟に対する反応として動物の痛み、怒り等の現象に際し、脈搏増加、血圧上昇、血糖上昇等の変化が随伴するのを観察し、副腎髓質がアドレナリンを分泌することを証した。従つて彼は外来刺戟に対する生体の反応機構にアドレナリンを媒介した神経機能特に交感神経に重点を置いた。

Selye (1936) は生体に加えられた肉体的、精神的の広義の刺戟を **Stress** と呼び、この **Stress** に対して生体は内部環境を最も都合の良い方向に置かんとする機能を現わす。かゝる現象を適応反応と称し、生体は刺戟に反応して適応反応を示しつつ刺戟の除去と共に反応前の状態にもどろうとする一連の可逆的経過をたどるところの自己防禦機能を有するとした。この適応反応にも刺戟に応じての特異反応（抗原と抗体の反応の如き）と、**Stress** の種類、場所の如何に不拘、生体が全身的系統的に現わす非特異性反応が挙げられている。この非特異性防禦反応に於ては下垂体—副腎皮質系ホルモンが重要な役割を演ずることを立証した。

彼は生体が **Stress** を受けると、体内に一種不明の物質（これを **first mediator** と呼んだ）が產生され、このものの媒介によつて下垂体前葉が刺戟され、**ACTH** を分泌し、副腎皮質に作用して各種のホルモンを分泌せしめ、そのホルモンの作用で適応現象が営まれるとした。

その後此の説は広く採用され、更に間脳も重要な役割を演じていることが明らかになり、現在次の図の様な経過が一応考えられている。

下垂体副腎皮質系ホルモンの作用は次々と明らかになり、刺戟療法による全身反応として古くより知られている新陳代謝（糖質、蛋白質、

水分、鈣物質等) 亢進も諸臓器 (神経系、内分泌系、血液、循環系、呼吸器系、消化器系) の変化も現在は大部分副質皮質の機能亢進現象として解明されるが、副質皮質ホルモン作用にも限度があり、これのみで説明出来ない部分が残ろう。特に間脳の機能に関しては尙不明の部分が多い。網状内皮系との関係も次第に明らかになるであろう。

ACTH や Cortisone が関節リウマチのみならず結節性動脈周囲炎、エリテマトーデス等にも効果あることがわかり、今迄全く別の病気と考えられていた之等疾患が適応疾患 (diseases of adaptation) としてまとめられ、病理学的にも膠原病 Collagen disease なる一連の病気と見られるに至つた、今迄治効範囲の広過ぎた刺戟療法の適応する病気も次第に若干の系統にまとめられてくるであろう。

急性炎症に対しては ACTH や Cortisone はその局限化をさまたげ、生体の抗炎症作用を弱めるから使用に注意しなければならないと云われたが、抗生物質のみでは治りにくい重い感染症、例えば衰弱者の重症肺炎や佝僂病に合併した肺炎等に抗生物質と ACTH や Cortisone を併用して良結果を得た報告が沢山出ている。生体の方に作用する療法と原因療法との巧みな組合せが益々必要となろう。

かくて Selye の Stress 学説と其後の研究は刺戟に対する生体の反応機序を可成り明らかにしたが、弱点は彼が first mediator と呼んだ、Stress を受けた時に生体内に最初に出来る不明の物質の本態とその作用機序にある。

IV. 生物原刺戟素

此所で刺戟を受けた生体局所に眼を向ける。

動植物体が傷を受けた所には傷部治癒現象が起き、負傷部に近い生活組織から新組織の形成が促進され、それに依つて負傷部が封鎖される。この癒傷組織 (肉芽組織) の新生せられる原因については、植物で Haberland (1922) は一種のホルモンの刺激によるとして、所謂創傷ホルモン (Wundhormon) の存在することを立証した。この創傷ホルモンは成熟老化した細胞に新しい分裂機能を与え、異常生長を起させる特徴がある。Englisch 及 Bonner (1937) は荳の莢からこのホルモンを可なり純粋に分離し Traumatol 命名し分子式を出した。同氏等は 1939 年更に一有効物質を緑豆莢から分離し、創傷酸 Traumatic acid と命名、分子式も決定し、合成にも成功した。その後も若干の物質が見つけれ、この Traumatic acid などは現在既に園芸の実際に使用されている。動物の肉芽組織からも創傷ホルモンの分離を試みた人が多いが未だ完全には成功していない。

他方ウクライナ共和国の Filatov (1933) は組織療法なるものを考察し、次の仮説を立て、立証している。

「生体から切り離された、人または動物 (植物も) の組織は不利な、しかし組織を死に致らしめるほどでない環境下に置かれると、組織の生命を維持するための物質、即ち生物原刺戟素を形成する。

生物原刺戟素は病める生体に導入されるときその生体反応性を高め、生体を恢復に導く」

此の仮説は多少の反対はあつても冷蔵組織埋没、冷蔵組織の水抽出液注射等により広く立証され、更に組織が生体から切り離されなくとも生体が不利なしかし生体を死に至らしめる程でない条件下に置かれるときは、生体内に起る生化学的変化によつて生物原刺戟素 (生命を鼓舞し、治癒を促進する物質) が形成されることがわかつた。例えば家兎の皮膚に X 線又は紫外線を照射すると、その局所の皮膚の抽出液及び血液中に夫々生物原刺戟素が出現することが報告され、冷蔵酵母の作用は非冷蔵の新鮮酵母より 10~30% 強力であり、冷蔵酵母の抽出液には最

も強力な作用が認められると云う。外傷も一つの要因にあげられ **Barg** は生後5ヶ月の健康家兎の腹壁に $5 \times 10\text{cm}$ の欠損を作り、欠損前、欠損後3日目、7、12日目の耳朶血の効果をマウスの皮膚欠損部治療試験により検査したところ、3日目の血中に最も多量の治療促進物質が含まれることを確認した。又生理的条件、例えば筋肉運動等で疲労した際などにも生物原刺激素が生成されることが証明された、

Filatov は又、疾病を不利な要因の一つとみて次の様に説明している、即ち疾病（種々の病因物質による生体の中毒状態）は、一方では生体の恢復に必要な生物原刺激素の形成を阻害するが、一方一定期間一定の強さの病的過程は生物原刺激素の生成を増大する、

即ち、種々伝染性疾患の経過中にみられる「分利」は生物原刺激素の急激な増大によつて起るものである。実際に伝染性疾患の分利期にある患者血液の水抽出液は、新鮮血液のそれより多量の生物原刺激素を含んでいたと云う。

更に **Panfilova** は自家血液療法を受けた生体に生物原刺激素が生成されることを認めている。

以上は組織療法の研究（三上、小児科臨床、8巻3~6号）中より抜萃して **Filatov** の仮説より刺激療法が説明される経過を見たものである。

生物原刺激素の作用は生体の新陳代謝過程及び動力学的過程の変化として現われるが、作用機序はよくわかつていない。只蛋白分解酵素、尿素分解酵素、**Katalase** の作用を強化する事は証明され、中枢神経系の酵素は活性度がもつとも大きく、且敏感であるので生物原刺激素の作用をもつとも大きく受けるのではないだろうか？と **Filatov** は考えている。

生物原刺激素の本態は阻害された新陳代謝の化学的産物であるが、上記 **English** 等が既に分離した **Traumatic acid** と同様に、生物原刺激素の本態として現在すでに数種類の有機酸が分離されている。しかし之等の有機酸は勿論本態の一部分に過ぎない。

五十川氏（自然10巻2号50頁、1955）は酵母の醗酵促進作用を指標として、冷蔵血液及胎盤を冷蔵日数を逐つてしらべると、4~7日の間にピークをもつ醗酵促進物質の生成がみられ同様に **ACTH** にも著明な醗酵促進作用がある。更に下垂体から **ACTH** を抽出する **Lyon** 氏法を利用して有効物質を精製し、透析法、ポーログラフ、ペーパークロマトグラフ等を利用して有効物質は **Polypeptid** を中心として種々の物質から構成されていることを証明した。

生物原刺激素の物理化学的性質として、水溶性、耐熱性、三塩化醋酸で沈澱せず、大部分透析性あることなど **ACTH** と共通の性質が多いことが証明されている。又青木氏他数氏は別々に冷蔵組織エキスを動物に注射すると副腎皮質肥大、胸腺萎縮等の一連の下垂体副腎皮質系刺激像を呈することを組織学的に証明している。

臨床効果の比較は困難ではあるが今迄の報告を見ると刺激療法や組織療法の有効疾患は **ACTH** や **Cortisone** の適応疾患を含み、更に巾の広いことがわかる。しかし異なる所もある。

例えば **ACTH**, **Cortisone** は創傷治療を遅延せしめるのに反して、生物原刺激素や刺激療法はこれを促進するとされている。

以上の事から五十川氏は **Filatov** の説を **Selye** の学説に合わせて、生体に不利な条件が加はると生物原刺激素を生じ、これが下垂体副腎皮質系にはたらきそのホルモン分泌をうながすとした。かくすると **Stress** の媒介物を **Selye** は **first mediator** と名付け **Filatov** は生物原刺激素と云つて居るに過ぎないので、理論的には **Selye** が本態不明としている **first mediator** は生物原刺激素に一致すると云つて居る。これはわかり易い説明であるが、生物原刺激素が先づ下垂体にはたらき **ACTH** 分泌をうながすのか、或は生物原刺激素に **ACTH** 様のはたらきがあつて直接副腎皮質に作用するのかはつきりしない。生物原刺激素は単一物質でなく、色々の活性因子より形成されているので、下垂体に作用するもの、直接副腎皮質に作用するものの両方を含むのであろう。

Stressを加えられた時、生体内に出来るものが生物原刺激素のみであるかどうかは疑問であるが、之れを人工的に作り、第二の動物に注射して作用を発揮させることが出来、治療にも用い得る様になり、又これを抽出してその物理的・化学的又は生物学的本態を研究出来る様になったのは大きな進歩である。

V. 類似物質

我々の教室でも高岡は新鮮赤血球よりも乾燥赤血球粉末から、より強力な増血物質を抽出出来る事を見つけ、この増血物質は赤血球から **Stroma** (赤血球の皮の部分) と **Haemoglobin** (鉄を含む) を除いた部分、即ち本来の原形質とでも云うべき成分から由来することを証明した。この物質の本態は未だつきとめられないが糖質・蛋白質・脂肪の何れでもないこと、水溶性、耐熱性、透折性等の性質があり、動物及人体に注射して止血作用・血液凝固促進作用がある点など生物原刺激素と甚だ類似のものと思われる。日比谷は冷蔵凍結乾燥した白血球粉末又は血小板粉末を注射すると、**X**線障碍マウスの死亡率を有意の差で減少させることを証明し、此際の骨髓を松村は形態学的に、加藤は酸素消費量からしらべて、何れも骨髓の機能恢復が促進されていることを認めた。又白血球粉末の注射はマウスの肺炎菌性敗血症の、血小板粉末の注射はマウスの実験的脳炎の死亡率を有意の差で減少させる事を発表した。しかし赤血球から抽出したものは、赤血球数を、白血球及血小板から抽出したものは夫々白血球及血小板を最も著明に増加する事を見ている。勿論是等の抽出物は甚だ不純であるが、とにかく非特異刺激作用と特異的刺激作用を併有している。

Menkin(1916-) は炎症集より所謂 **Menkin** 因子を取り出し、これが数個の因子に分けられることを証明し、夫々発熱因子、白血球増加因子、白血球減少因子、壊死誘発因子、毛細管透過亢進因子等の特性を有している。これ等の因子の大部分は **Polypeptide** に属し、水溶性で、耐熱性である。

冷蔵組織を埋没すると血中に **ムコ蛋白**が増加することが証明されているが、笹井氏等は **Donaggio** の疲労反応の活性因子は **ムコ蛋白**であることを証明した。前述のように疲労も **Stress**の結果と考えられるので、この時体内に **ムコ蛋白**が産生されることは生物原刺激素と関係あることが考えられる。又急性炎症や癌で **ウェルトマン**反応や **コバルト**反応が左方反応を示すのは **ムコ蛋白**に帰せられると云う。

近頃老人病に使用される **ヒヨンドロイチン硫酸**も一種の糖蛋白である。之等一連の糖蛋白もまた水溶性、耐熱性の低分子蛋白に属する。

組織や細胞から取り出される以上の如き類似の作用を並べると、何か共通の性質と異なる性質を併有し、生体に対する作用も類似非特異的の作用と、夫々に特異的の作用を併有している様に思はれる。**Filatov** は生物原刺激素の種類及び臓器特異性のないことを特に強調しているが私は未だ非特異性と特異性を併有しているのではないかと疑っている。

VI. 終りに

古い刺激変調療法と下垂体・副腎皮質ホルモン及組織療法を混じて述べ、つぎはぎだらけの感がするが、近頃の精密化学定量法の進歩、電気工学を利用した生物の物理変化追跡法の進歩により、生体の刺激に対する微妙な機能的変化が明らかになり、このつぎはぎをならして一連の系統だつたものが出来よう。

生体を刺激して治療していた所から、刺激により生体内に蓄積される物質、その作用により分泌されるホルモンを使用出来る様になった。

しかしどれを選ぶかは勿論個々の場合で異り、どれが一番良いか一概に云い得ないが、使用する物質の特性を充分知つて用いなければならぬ。**first mediator**とか生物原刺激素など云われている物質も間もなく神祕のベールをぬいて本態が明らかになり、合成されるであろう。

対症療法、原因療法等とならんで患者の抗病力を鼓舞する療法が重視されなければならない。