

綜 説

日本に於ける経口ペニシリンの発展とその評価

藤 井 良 知

東京大学医学部附属病院分院小児科

(昭和 42 年 11 月 20 日受付)

臨床的に使用される抗生物質中、経口ペニシリンの占める比重は欧米諸国では甚だ高く、とくに半合成ペニシリンの普及以来ペニシリナーゼ耐性ペニシリン並びに広領域ペニシリンの使用量は甚だ多いと言われる。日本ではこれら新しいペニシリンの使用は予想外に少ない。その理由は何であろうか。

吾が国ではペニシリンは種々の理由により独自の評価をうけてきたと考えられるが、歴史の長い周知の抗生物質であるだけに専門家の興味をひくことも少なく、最近の半合成ペニシリンに関するものは別としてペニシリン一般の歴史と現状、あるいは評価を行なつた文献はほとんど見当らない。

1967 年 6 月 Wien で開催された第 5 回国際化学療法会議の Colloquium (opinion in oral penicillins) に日本を代表してこの問題について述べる機会を私は持つたので、その際の内容に従つて日本に於けるペニシリン評価の歴史と現状を考察したいと考える。

1956 年までのペニシリン事情

日本に於けるペニシリン(PC)の研究は、1944年に開始されたのである。がその系統的生産が順調に伸展したのは 1946 年以降のことである。

抗生物質の日本国内に於ける正確な消費量を知ることは甚だ困難であるが、国立予衛衛生研究所で国家検定を経た各種抗生物質の量を以て推定することが種々の理由から最も能率の良いかつ信頼性の高い方法であると考え

るので、それを採用した。1946 年には僅かに 4,659 万単位の無晶型 PC にすぎなかつたものが翌年には 138 億単位となり、翌 48 年以後結晶 PC-G およびそのプロカイン塩の製剤を加え、ことに油性プロカイン PC-G 注射剤の出た 1949 年以降は急速に消費量が伸展して所謂 PC 万能時代を招いたことは PC 消費量経過曲線(第 1 図)に明らかである。

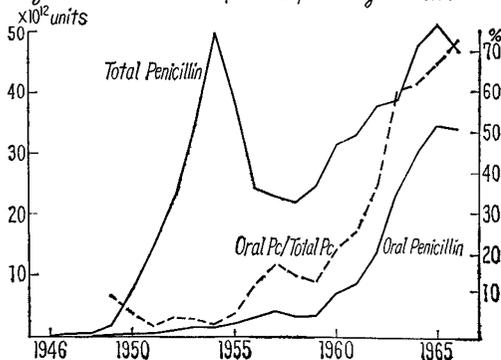
その最盛期 1954 年の総量 49.5 兆単位は 1946 年に比べ 9 年間に百万倍の巨大な量に増大しているのであるが、その内容を見ると経口剤、局所用剤、マイシリンなど合剤までも合計して 2.5 兆単位にすぎず、しかも残り 47.1 兆単位の注射剤中の 30.98 兆単位は実に油性プロカインペニシリンなのであつた。油性および水性プロカインペニシリン G (懸濁剤を含む)注射剤の最近までの消長を観察すると過去における日本の PC 剤の主力がこの 2 者であり、はじめ優勢であつた前者が 1955 年を境にして後者に首位をゆずつたことがはつきりする。しかも油性プロカイン PC-G 注射剤の製造が最近までつづき、1965 年度なお 1.6 兆単位の生産が行なわれている事実を知ることは驚きであろう。抗生物質の製造は常に臨床家からの要求ひいては市場性にそつて行なわれているからである。遷延効果と共に adjuvant 効果をもつ油性プロカイン PC-G 剤の普及が PC 感作をすすめ、その重篤な副作用により PC に対する不信をまねいた事件と何等かのつながりをもつたことも想像されるのである<sup>1)</sup>。

経口 PC の製造はまづ PC-G 錠について 1949 年頃より始められ研究が進められたが<sup>2)</sup>、その当時の製剤は不満足なものであつて臨床的に広く用いられるには至らなかつた。

1953 年になつて Dibenzyl ethylene diamine dipenicillin G (Dibenzyl PC) の製造が開始されたがこのものはその安定性と易服用性のために広く用いられて現在も命脈を保っている。なお Dibenzyl PC は経口が主であつて筋注射剤は約 1/25 以下の量しか用いられていない。

1956 年には Phenoxy methyl penicillin (PC-V) の生産が開始され、その翌年 1957 年には PC-G の hygrostatic の性質を除去した Pyrimidine penicillin の製造

Fig. 1 Total Penicillin Consumption in Japan during 1946~1966



が始まった。

後者は日本独特のものであり、経口剤としては少なくとも PC-G よりは優れた点が多いのでかなり用いられており現在でも後で述べるように大きな需要がある。

#### 抗生物質使用基準

日本の医療の特色として全国的に施行されていた社会保険制度の下で、抗生物質の使用基準が 1953 年に定められたが、その定められた枠外の抗生物質の使用は自由診療の場合を除いて、ほとんど不可能であった。

この際一般感染症の各種病原に対して最初に選択使用すべき薬剤としては、経済的理由その他からサルファ剤、PC、Streptomycin (SM) の 3 剤が指定されたことは抗生物質の普及に役立つが、同時に PC の消費を急速に高めるのに力があつた。この限られ指定された第 1 選択の薬剤を用いて無効であつた場合にはじめて第 2 選択のものを使用し得ると定められた医学的不合理性は、耐性菌の問題が生ずるにつれて表面化して来た。幸いこの強い使用制限は国民皆保険の傾向が進み、全医療の約 90% が健康保険で行なわれるに至つて大いに緩和されて来た。

また一時新抗生物質を使用基準に登載して保険医療で使用出来るようにすることが困難な時代もあつたが、その点は幸いに最近改善されてきて、1965 年には永年望まれていた Aminobenzyl penicillin (AB-PC) がやつと登載されたのと同時に、歴史の新しい Cephalexin (CER)、Cephalothin (CET) が早くも登載されて使用出来るようになった。

大いに制限の緩和が進んだのにも拘らず、しかしなおある種類の使用制限が特別に高価な抗生物質について現在も残されており、これは penicillinase 耐性 PC、AB-PC、CER、CET についても例外ではない。

#### PC による重症副作用

一方 PC の使用機会が増加するにつれて 1953 年頃から PC によるアナフィラキシー様反応が問題となつていたが、1956 年 3 月国際的にも非常に有名な法律学者であつた東大尾高教授が歯科治療中、PC によるこの反応で急死したことから急速に社会問題化した<sup>3)</sup>。報道機関に大きくとりあげられた PC の重篤な副作用の問題は真偽とりまぜて多数の PC ショック死が報道されるにつれて国民の間に過大に評価され、かつ PC に対する深い疑心と恐怖をよびおこすこととなつた。

また死亡事故をおこした場合 PC 投与を行なつた医師の法的責任が追求されたことから大衆のみならず、医師の間にも PC 使用を忌避する根強い傾向を生じた。

PC の年間国内消費量を眺めると (第 1 図)、年間 40 兆単位を超える消費を示していた PC はこの事件を期と

してほぼ使用量が半減したが、これが以前の最高水準に回復するには約 9 年間を必要としたのである。一口に 40 兆単位と言うが日本の人口をかりに 1 億とすると 1 人当り年間 40 万単位が使用されたことになる量である。

重症副作用はあえて日本だけの問題ではなかつたから欧米諸国に於いては、すでに対策の 1 つとして、注射剤に代わる経口 PC 剤の採用に転換していた。しかし日本ではその PC 剤である PC-V も研究の初期の段階で PC ショックを生じた例が報告されたため、一般の PC に対する不信を回復することは出来ず、すでに経口 PC が総 PC 使用量の主流を占めていた欧米の事情と異なり、日本においては経口 PC は全 PC の小部分を占めるに過ぎなかつた。

すなわち 1956 年以前は平均 5% に過ぎずその後数年間は相対的に増加したが 15% 前後の値を示すにとどまつた。

#### 日本に於ける抗生物質の学問的評価

日本に於ける抗生物質の研究、生産、消費は世界的にみて非常に高い水準にあり Colistin, Leucomycin, Kanamycin はじめ日本で発見され実用化された抗生物質の種類は 20 に近い (第 1 表)。

また外国産抗生物質の輸入も比較的容易であつたことから極めて多種類の抗生物質が、多くの研究機関に於いて、しかも比較的早い研究段階にあるものを含めて研究され、検討が行なわれてきた。

第 1 表 Antibiotics discovered and commercialized in Japan

Antibiotics	Main discoverer	Year
Kanamycin	H. UMEZAWA	1957
Leucomycin	T. HATA	1953
Colistin	Y. KOYAMA	1950
Mikamycin	M. ARAI	1956
Gramicidin J	S. OTANI	1954
Trichomycin	S. HOSOYA	1951
Pentamycin	S. UMEZAWA	1958
Variotin	S. TAKEUCHI	1959
Azalomycin F	M. ARAI	1960
Pyrrrolnitrin	K. ARIMA	1965
Sarkomycin	H. UMEZAWA	1953
Carzinophilin	T. HATA	1954
Mitomycin C	T. HATA	1956
Chromomycin A <sub>3</sub>	S. TATSUOKA	1960
Blastocidin S*	S. TAKEUCHI	1958
Kasugamycin	H. UMEZAWA	1964
Cellocidin*	S. SUZUKI	1958

\* Agricultural chemicals

日本化学療法学会に於ける検討を経た後、日本の感染症に対して存在する価値があると判定された抗生物質は社会保険制度のため直ちに広範に使用されることはなかつたとしても医師の判断により必要に際しては自由に使用出来る状態におかれて行くのが例であつた。

従つて甚だ多数の抗生物質が入手出来る状態となつたがこの点臨床家が使用し得る抗生物質の種類が比較的限定されている諸外国の事情とかなり異なるものがある(第2表)。

半合成 PC についても次の物質の評価を主題とするシンポジウムが日本化学療法学会の総会に於いて相ついで開催され充分な討議が行なわれた(第3表)。

すなわち Demethoxyphenyl penicillin (DMP-PC) (1961), PC-V および Phenoxyethyl penicillin (PE-PC) (1962), PE-PC, Phenoxypropyl penicillin (MP-PC), Methylphenylisoxazolyl penicillin (MPI-PC) 及び Aminobenzyl penicillin (AB-PC) (1962), Methylchlorphenylisoxazolyl penicillin (MCI-PC) (1963) に関し

てそれぞれ評価が行なわれている。Hetacillin, Dichloxacillin についても 1966 年度の年次総会に於いて多数の一般演題があり検討が行なわれた。

これら耐酸性経口 PC, ペニシラーゼ耐性 PC, 広領域 PC について日本で行なわれた微生物学, 薬理学, 臨床医学に於ける広範な研究からは、従来これら薬物について世界的に研究され蓄積されて来た知識に反するようなものはほとんど見出されていない。すなわちおのおのについて主張される特徴が程度の差はあれそのまま認められている。

日本化学療法学会で検討された経口 PC 剤の中には P-18( $\alpha$ -Methylthio-O-chloro-trans cinnamyl Penicillin Na Salt) の如く日本で始めて作られた合成 PC もあるが、その特徴は他のものと大同小異であつた。また著名な半合成 PC として Naphthacillin など少数のものは種々の事情によつて日本に於ける検討がまだ行なわれていない。しかし特徴が大同小異のものはあえてすべてを所有する必要はなからう。Penicillinase 耐性でしかも広領域 PC であり、内服・注射何れも可能な半合成 PC と言つた特徴をそなえたものの出現は今でも望まれる。この意味で最近開発された Carbenicillin は *Pseudomonas* も領域に含む広領域 PC で日本でも研究が開始された段階にあるが、大いに期待される物質の1つであろう。しかしこのものも penicillinase に耐性でないことの他にいくつかの欠点をもち理想的のものではない。

#### 半合成 PC 時代以後の PC 事情

PE-PC の出現は半合成ペニシリン時代の開始となり 1960 年には経口 PC が全 PC 中に占める比率は 20% 以上に増加した。この傾向は社会保険診療に於ける抗生物質使用基準の改正が 1962 年に行なわれ、耐性問題のない有効性の高い多くの抗生物質が比較的自由に使用出来るように改められてから著しくなつた。

年間 PC 消費量は逐年増大してペニシリンショック問題の発生以前の水準に回復すると共に消費 PC の内容も経口 PC が主となつて、1966 年には実に 72.5% に達したのであるが、欧米各国の経口 PC 消費から見ると甚しい遅れが認められる。

第2表 Antibiotics sold in Japan

Penicillin	Lincomycin	Azalomycin F
Cephaloridine	Bacitracin	Griseofulvin
Cephalothin	Mikamycin	Variotin
Streptomycin	Gramicidin J	Pyrronitrin
Kanamycin	Gramicidin (Dubos)	Sarkomycin
Fradiomycin	Colistin	Carzinophilin
Paromomycin	Polymyxin B	Mitomycin C
Chloramphenicol	Viomycin	Chromomycin A <sub>3</sub>
Chlortetracycline	Cycloserine	Actinomycin C
Oxyteracycline	Thiazolidomycin	Kasugamycin
Demethylchlor-tetracycline	Capreomycin	Blastocidin S*
Tetracycline	Fusidic acid	Cycloheximide*
Methacycline	Nystatin	Cellocidin*
Erythromycin	Amphotericin B	Hygromycin B*
Leucomycin	Pentamycin	Tylosin*
Oleandomycin	Trichomycin	
Spiramycin	Pimaricin	

\* Veterinary or agricultural use

第3表 半合成ペニシリンに関するシンポジウム (日本化学療法学会)

期 日	総 会 名	開催地	シンポジウム主題
1961年6月	第9回日本化学療法学会総会	京 都	注射用合成ペニシリン(DMP-PC)
1962年6月	第10回日本化学療法学会総会	東 京	新合成ペニシリンについて(DMP-PC, PE-PC, PP-PC, MPI-PC, AB-PC)
1963年6月	第11回日本化学療法学会総会	大 阪	MCI-PC
1957年11月	第4回東日本支部総会	松 本	経口ペニシリンについて(PC-V など)
1962年11月	第10回中日本支部総会	和歌山	新合成ペニシリン(MPI-PC, PP-PC, AB-PC)

第4表 Consumption of Semisynthetic Penicillin in Japan during 1960~1966

	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966
PE-PC tab.	82,403,600	194,875,480	531,203,560	874,508,960	765,733,960	950,251,200	1,095,690,000 (10 <sup>4</sup> u)
PE-PC powder	1,000,000	56,066,420	70,552,000	69,099,900	42,271,000	31,888,500	26,698,500 (10 <sup>4</sup> u)
MPI-PC tab.			270,875	801,900	1,098,200	1,526,095	1,820,010 (g)
PP-PC tab.				316,487	655,062	484,442	1,492,699 (g)
AB-PC cap.				158,487	106,025	57,507	1,250,356 (g)
MCI-PC cap.					188,350	1,317,361	1,722,628 (g)
DMP-PC inj.		69,857	31,440	69,574	63,005	74,006	60,963 (g)
MPI-PC inj.			7,875	26,475	59,530	72,985	109,175 (g)
MCI-PC inj.					6,268	29,179	59,426 (g)
AB-PC inj.						8,963	112,922 (g)

第5表 Consumption of Oral Penicillin in Japan According to Compounds (1966)

Penicillin G	5,964×10 <sup>8</sup> units
Pyrimidine-PC	381,195 "
Benzathine-PC	421,730 "
Penicillin V	1,228,412 "
Benzathin PC+PC-V (1:1)	167,960 "
Phenethicillin(PE-PC)	1,122,388 "
Propicillin(PP-PC)	1,315×10 <sup>8</sup> kg
Oxacillin(MPI-PC)	1,820 "
Cloxacillin(MCI-PC)	1,722 "
Ampicillin(AB-PC)	1,250 "

(Injectable synthetic penicillin 340 kg in total)

半合成 PC を含め経口 PC 剤が現在の日本の臨床家にとのように入力されてきたかは経口 PC 製剤別国家検定量から推定することが出来よう (第4表)。

1960 年より使用の始まった PE-PC はもちろん着実に使用量が伸長したが、耐性菌に対して意義の大きい MPI-PC, MCI-PC, 広領域抗生剤として広く使用されていると言われる AB-PC などは未だ十分大量に達しているとはいえない。参考のためこれら PC の注射用製剤の年間検定量も記してあるが、経口剤より一層使用量が少ないことが示されている。

1966 年度にはどのような経口 PC が用いられたかを見ると (第5表), PC-V, PE-PC の錠剤と粉末がそれぞれ 12 兆単位前後用いられて最も多く、Dibenzyl PC (Benzathin PC) がその 1/2, Pyrimidine PC がその 1/3 量を占めて、これら古い型の経口 PC の生命が意外に長いことが特異的である。新しい PC である MPI-PC が 1.8 tons, MCI-PC が 1.7 tons であり AB-PC が 1.2 tons 程度である。これら特殊の半合成 PC が非常に普遍的に用いられている米国その他と比較すると日本は量的に少ないと言えるかも知れず、この点が外国の関係者から指

摘されているところである。

この理由はこれら新しい PC の使用が可能になつてからまだ十分な年数が経過しておらずことに MPI-PC 以後のものが使用基準に登録されて社会保険で使用出来るようになったのは 1965 年末以後のことであり、かつ使用上の制限が附されており、また経済上の制約もあることが挙げられよう。

これらの理由だけであれば諸種事情の改善をみて漸次使用量は増大することであろうが、日本の事情として PC ショックに由来する PC 不信と、また耐性菌並びに耐性大腸菌などグラム陰性桿菌を目標とする限り半合成 PC 以外に多数の有効抗生剤の使用が可能である日本の事情があるので急速に消費量が上昇するとは考えられない。

他の抗生物質に対する PC の相対的地位。

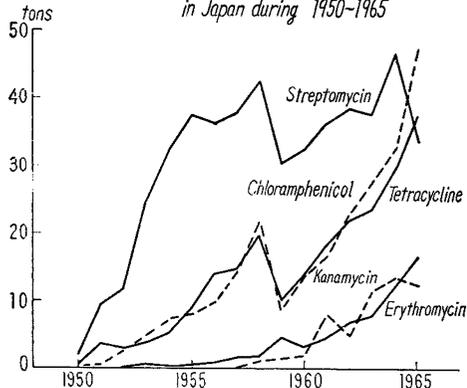
日本に於ける主要医薬品の生産額を見ると、他の抗生

第6表 Production Values of Antibiotics in Japan (1964)

Antibiotic	Production Million Yen	Order*
Chloramphenicol	12,299	6
Tetracycline	6,353	11
Streptomycin	4,481	13
Kanamycin	3,773	14
Erythromycin	3,771	15
Penicillin	3,647	16
Fradimycin	1,259	39
Griseofulvin	1,226	41
Mycillin	940	51
Oxytetracycline	864	52
Trichomycin	461	75
Mitomycin C	248	105

\* Order in specially listed drugs published by the Health and Welfare Ministry of Japan

Fig. 2 Progress of Major Antibiotics Production in Japan during 1950-1965



物質に対する PC の位置と言うものがよく現わされている (第 6 表)。生産量からも生産額からも Chloramphenicol が最大であり Tetracycline, Streptomycin, Kanamycin, Erythromycin がつづき, その次に PC が位置しているに過ぎない。さらに他の抗生物質になると以上のものからはかなり離れて低くなる。

1956 年度に比較して Chloramphenicol (CP) は約 5 倍の 48 tons に達し Tetracycline は 3 倍の 36 tons, Streptomycin はやや減少して 40 tons, Erythromycin は 16 倍の 16 tons, Kanamycin は 12 tons に達している。その消費の伸びは甚だ大きい (第 2 図)。

すなわち半合成 PC を使用しなくとも日本の臨床家は極めて種類の多い抗生物質の中から十分有効なものを選択出来る立場にあるのである。

経口 PC の消費は確かに伸びているが, PC 全体としては 1954 年の水準に回復しているのに過ぎない。1956 年以後の 10 余年に育つた若年層の臨床家は別として, 1956 年のペニシリン恐慌時代を経験した一般開業医家が PC に対して持つ過去の不信心はまだかなり根づよいものがあるのである。

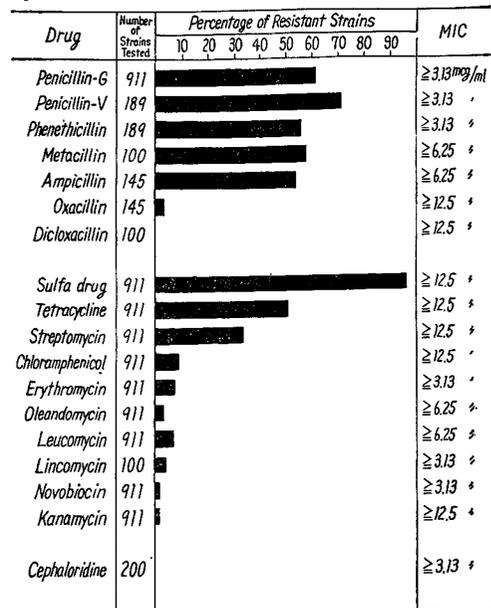
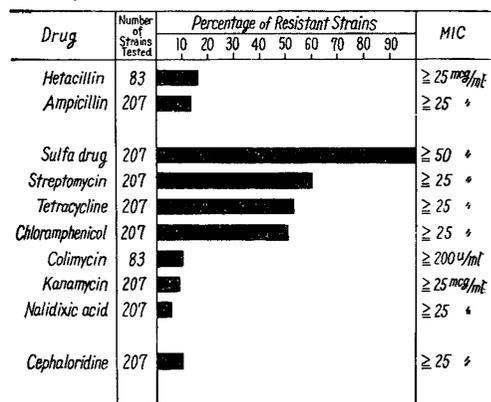
Cephalosporin C 物質がこの 2 年間に日本で急速に普及した理由の 1 つには, この物質の強力な臨床効果以上にそれがアレルギーに関してペニシリンと交叉する可能性が少ないと言う点も大いに関係している。

#### 多剤耐性菌の問題

日本に於ける多剤耐性菌の問題は米国と同様であつて coagulase 陽性菌とグラム陰性桿菌にある。

患者由来の coagulase 陽性菌の感受性分布の日本の現状は 1965 年 New York Academy of Science の Kanamycin に関する Symposium で発表<sup>4)</sup>したが, その後の傾向を当教室の経験について示すと, Penicillinase 耐性 PC を除いて一般 PC 剤に対しては甚だ高い耐性獲得を示している。

Fig. 3 Percentage of Positive Staphylococci Resistant to Various Antibiotics

Fig. 4 Percentage of *E. coli* Resistant to Various Antibiotics

また Penicillinase 耐性 PC に対してすらある程度耐性菌の出現が見られるのであつて, 最近 5 年間の感受性パターン推移をみるとこの種耐性菌の増加傾向と共に, かなり著明に変化が進んでゆくの観察される (第 3 図)。

しかし Penicillinase 耐性 PC を用いなくとも経口剤であつても, また注射剤であつても日本の菌感染症は他の抗生物質によつて容易に処理出来ることが感受性パターンから推定されるし, 事実臨床専門各科の経験はこれを裏書きしているのである。

一方, 最近の臨床由来の gram 陰性桿菌に対する各種抗生物質の MIC を見ると *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*,

*Citrobacter*, *Cloaca*, 感染症を control 出来る抗生物質の中に Ampicillin, Hetacillin, Carbenicillin を加えることが出来る。しかし単に高価であるだけでなく、かなりの数の耐性菌がすでにこれら合成 PC に関して見出されているのである。また他にも使用出来る多くの有効抗生物質がある。ここでは *E. coli* についての当教室の最近の成績を示した (第 4 図)。

*Pseudomonas* 感染症には有効な数少ない抗生剤 Colistin, Polymyxin B に最近有力な Kasugamycin, Gentamicin を加えたが更に合成 PC である Carbenicillin が加えられることになる。

腸内グラム陰性桿菌には R 因子により耐性が伝達されるものがあり、急速に耐性菌が分布する可能性がある。新生児の腸内菌叢がはじめから多剤耐性菌によつて占められる現象が見られるし、従がつて抗生物質投与によりひきおこされる腸内菌叢の変化、菌交代現象も昔の感性菌による時代とすつかり様子があらたまつて来た。

グラム陰性桿菌に対する薬剤は今後も新しいものの出現が望まれるのである。しかしそれが PC 剤である限り現在の日本ではある程度の偏見がつきまとうのではないかと危惧される。

#### む す び

経口 PC とくに penillinase 耐性 PC あるいは broad spectrum PC が日本の治療界で占める地位は日本の医学的、微生物学的あるいは社会的事情に従つて他の国々とある程度相違があるであろう。

日本化学療法学会が総会の検討を経て与えた経口ペニシリンの評価はすでに述べたように欧米各国に於けると同様の高いものであつた。しかし一般臨床家のレベルでは新しい経口半合成 PC が当然うけるべき高い評価が与えられていないように見うけられるが、それにはそれだけの理由があることを説明した。たとえ半合成 PC の使用量が高くなくとも日本の治療医学界は現状について困難を感じることはないのである。

数値の集計については日本抗生物質学術協会 八木沢行正博士並びに万有製薬株式会社学術部に負うところが大きい。ここに感謝の意を表する。

#### 文 献

- 1) 藤井良知：化学療法剤の利用とその範囲，薬局 15：13～16，昭 39
- 2) 佐々貫之，福島孝吉：ペニシリン経口療法，臨床 3：74～82，昭 25
- 3) 鳥居敏雄：抗生物質によるアレルギー殊にアナフィラキシー様現象について，日本医師会設立記念第 7 回医学大会講演集 71～105，昭 29
- 4) 八木沢行正：抗生物質工業界の展望。有機合成化学協会誌，24：501～505，昭 41
- 5) FUJII, RYOCHI: Patterns of organisms in disease and *in vitro* sensitivity to kanamycin in comparison with other antibiotics. Ann. New York Acad. Sci. 132：776～793, 1966
- 6) 藤井良知：小児科領域におけるグラム陰性桿菌感染症 昭 42，日本医学会総会学術講演集 II. 日本医書出版協会 p.157～163

## THE HISTORY AND DEVELOPMENT OF ORAL PENICILLINS IN JAPAN

RYOCHI FUJII

Associate Professor and Chief of Department of Pediatrics,  
Tokyo University Branch Hospital

The history and development of penicillins in Japan with special reference to oral penicillins are described.

The appearance of phenoxyethyl penicillin in 1960 was the beginning of synthetic penicillin in Japan and the ratio of oral penicillin to total penicillin increased immediately to more than 20%. This tendency became marked after the standards for antibiotic therapy in National Health Insurance was revised in 1962. The result was that the total consumption of penicillin increased, and with the return of the consumption to the level of the pre-penicillin shock stage the consumption of oral penicillin increased to 72.5% in 1966.

But the position that oral penicillins, especially penicillinase resistant penicillins and broad spectrum penicillin occupy in Japanese medicine differs to a certain extent from that in other countries due perhaps to medical, microbiological and social circumstances in Japan. The evaluation of oral penicillins by the Japan Society of Chemotherapy, an evaluation properly due these penicillins, may not have been as high as that at the general clinical level but it was explained there were due reasons for this, such as penicillin shocks and other reasons which have been discussed in detail here.