

日本化学療法学会 特別企画学術集会【ペニシリンの半世紀】

開会の辞

河田 幸道

岐阜大学医学部泌尿器科教授

【河田】 おはようございます。本日は皆さま、日本化学療法学会の特別企画「ペニシリンの半世紀」に多数ご参加いただきましてまことにありがとうございます。

フレミングにより青カビからペニシリンが発見されましたのが、1929年のこととされております。我が国に初めてペニシリンが紹介されましたのは、昭和19年1月27日の新聞報道であります。その見出しは「チャーチル命拾い」というものでして、当時のイギリスの首相チャーチルの肺炎がペニシリンの使用によりわずか2日間で治癒したことが報じられております。また我が国でペニシリンが発売されましたのは戦後間もない昭和21年1月18日のことで、この日に厚生省告示により500単位30円の公定価格が決められております。

今年は、この時からちょうど50年、半世紀を経過した記念すべき年にあたります。ペニシリンは単に感染症の治療に大きく寄与したばかりでなく、原因療法を可能にした薬剤であること、その後開発された多くの抗菌薬の出発点となったこと、さらに戦後の日本復興のための平和産業の原動力にもなったという点で特筆すべき役割を果たした薬剤であります。

「ペニシリンの半世紀、市民公開講座」は、さる11月13日に日比谷公会堂において開催され、おかげさまで盛会裏に終了することができましたが、本日の会合は医学、薬学関係の方々を対象とした学術集会として企画されたものです。我が国でペニシリンが使用されてから50年を経過したこの時に、皆さま方とともにペニシリンの歩んできた道、そしてこれからの進むべき道について考えてみたいと思っております。

最後になりましたが、本日の学術集会をご後援賜りました厚生省、日本医師会、日本抗生物質学術協議会、岐阜県医師会、岐阜県薬剤師会、日本経済新聞社、日経メディカル、またご協力を賜りました関係各位に心から感謝申し上げます。開会のあいさつとさせていただきます。ありがとうございました。

第一部：ペニシリンの歩んできた道

1. ペニシリンの開発と当時の感染症

司会：清水喜八郎

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター教授

【清水】 第一部の「ペニシリンの歩んできた道、ペニシリンの開発と当時の感染症」ということでラウンドテーブルディスカッションを行いたいと思います。私の個人的な考えでラウンドテーブルということになっておりましたが、本日は多くの大先輩の先生方にご参加をいただいておりますので、貴重なお話が得られると思いますので、各先生方にお話をお伺いし、その後時間が許しましたらご質問をお受けするという形に変えさせていただきました。

このプログラムをごらんいただきますと、我が国におけるペニシリンの当時の開発状況、さらにそれを大量生産にもっていく過程の話、そしてその当時のいまで言う臨床治験を行ったというプロセスでお話を進めていきますので、私が前置きをする必要はありません。お話を伺っていれば当時の流れがよくわかると思います。

最初に稲垣先生にお話を伺いますが、ペニシリンの話が出てきますと稲垣先生のお名前がよく出ております。先生は明治44年のお生まれで、昭和11年に東京大学医学部をご卒業になられ、陸軍省の衛生部軍医学校に入られました。昭和12年に軍医学校をご卒業になりまして、北支へ行かれます。昭和17年に軍医学校の教官になられ、昭和18年に内閣に出向されまして、総力戦研究所の研究員になり、12月15日に軍医学校の教官として現職に復帰されました。そこからペニシリンの開発が始まってくるわけです。それでは稲垣先生、よろしくお願い致します。

①開発の経緯

稲垣 克彦

イナガキクリニック

【稲垣】 昔話をさせていただきます。戦争中の昭和16年に内閣総力戦研究所というのができました。これは

各官庁、民間の大企業の若手の幹部を集めて戦況および国情を研究して対策を考えるということが目的でありました。私は昭和 18 年の 4 月から 12 月まで約 1 年間そこにおりました。ここはやや神がかったようなところもありましたが、そこで得た仲間達は、優秀で仲よく勉強しておりました。その仲間達はその後の私の仕事にいろいろと手を貸してくれたり、忠告してくれたりしたことを、まず申し上げたいと思います。

戦況が悪くなり、昭和 18 年 12 月 15 日に研究所は解散となり、私は軍医学校に戻りました。その時、副官室に「Fortune」といったと思いますが、外国の雑誌がありまして、それを開きますとペニシリンの戦場における活躍が出ておりました。その時私は初めてペニシリンのことを知ったわけですが、それより前に日本でペニシリンの話をした人は小泉親彦という厚生大臣でした。陸軍出身ですから軍医学校の卒業式に出席し、そこで「外国ではペニシリンというすごい薬が出ています」といわれていたことをあとで聞きました。

私は軍医学校に戻りまして「研究部」という組織をつくりました。「お前が大事だと思うことをやれ」ということで小さな部屋をもらったわけです。私は総力戦研究所におりました時に「日本の科学研究は成績があげられない。この解決のためには科学動員をしなくてはならない」と思っておりました。そのためにはセンターを作って、組織や情報を扱っていくわけですが、一番大事なことはセンターが緑の下の方力持ちとなって皆さんのお手伝いをするのであったと考えました。

そして、「研究部」のブレンとして増山さんという統計をやっている私の一高時代の友達と、佐藤さんと言って根津化学研究所で研究されていた方、この方は大変人脈の広い方でした。それから鳥居君という私の大学時代の親友と、もう 1 人梅沢さんという新進の細菌学者を私の方からお願いしてブレンになっていただきました。都合 4 人です。

その他に実動部隊も必要です。当時学徒動員の多くは筋肉労働で「これではいけない、少し頭を働かせる動員でなくてはいけない」と思っておりましたので、厚生省と交渉の末動員学生をいただくことになりました。私は第一高等学校に「文科系、理科系ごったで 30 名ください」とお願いして、頭脳労働で力になってもらいました。

昭和 18 年 12 月 21 日という日は、私にとっても、日本のペニシリンにとっても運命の日でした。その朝、私は軍医学校に復帰した挨拶に文部省に参りまして、科学官の長井さんという方に「研究部」のお話をしました。長井さんの机の上には数冊の外国雑誌が載っておりました。それを眺めておきますと、長井さんは私のほうにそれを押しやって「稲垣さん、これはドイツから潜水艦で送られてきたもので、今朝私のところに

着きました。もしよかったですらご利用ください」と仰っていただきましたので、その本を預かってきました。

ちょうど、その晩はブレンの方たちとの初の会議がある日で、早速その雑誌を回覧したところ、皆さん大変感激しました。その中にキーゼのペニシリンに関する論文が掲載されておりました。それを読み進むうちに「研究部の仕事は科学動員としてペニシリンをやるのではないか」という意見が自然にまとまりました。

ちょうど、正月休みの時でしたので、梅沢君に「この論文を訳してくれないか」と頼みました。そして訳したものを印刷にして全国の大学、研究所の主なところにばらまいて同志を求めたわけです。

一方、その印刷物を 1 月の初めに陸軍省の医務局長という軍医の親分のところに提出して「ペニシリンの科学動員をやるのではないか」と申請したのですが、なかなか決定してくれませんでした。ところがさきほど河田先生のお話にありましたチャーチルの事件が朝日新聞に載りました途端、医務局長から電話がかかってきて「稲垣、さっそくペニシリンをやれ。タイムリミットは 8 月、6 か月間でやれ」ということでした。今までじらしていたのが急に風向きが変わりまして「研究費として 15 万円やる」ということになりました。

その次の日、2 月 1 日ですが、早速第 1 回の委員会を開催しました。各機関のトップ以下 50 名ほどの学者が集まりました。医科系の方が中心ですが、理科や農芸化学の人達もおりました。まず、実行することはカビを集めてその抗菌力を調べることでした。最後には臨床実験だとか、化学構造を決めるというようなことをめざして委員会は活動を始めました。

バイ菌に対する抗菌力を調べる作業は、最終的にはそんなことに慣れている医科系の者がすることになるのですが、理学部や農芸化学、薬学の方はカビを集めて精製する作業を始めました。この時に学徒動員の一高生が大変役に立ちました。精製した培養液の抗菌力はオックスフォード単位に従って、800 倍に希釈しても有効ならばよいだろうという目標を設定しました。

夏になり、だんだんとカビの生育も悪くなり、抗菌力の力価も低くなってきました。委員の中にも病気になったり、召集されたりした人もいて研究室は菌が抜けるように人手が足りなくなってきました。そのような施設には学徒動員の高等学校の生徒を助手に派遣しました。

夏！だんだんと研究環境も悪くなってきましたが、当時この委員会には同じ陸軍の 731 部隊を率いている石井という中将閣下が毎回参加しておられました。その方から、私にこの研究は自分の方の部隊でやるからお前は手を引けという申し出を受けたこともありました。そして、私たちの委員会で送って貰って研究しようとしていた例えば台湾から来るはずの有望な菌株が、

私共の委員会の方にはこないで、何時の間にか石井部隊関連の他の研究所に送られていたというようなこともありました。その上、化学器材やマウスなどもどこかに持って行かれて、私共の委員会の方には回らないということもありました。

当時のことを表1にまとめてあります。12月21日、この日がさきほども言いましたようにペニシリンのこと始めです。2月1日に第1回委員会がありました。先ほども言いましたように、キーゼの論文にしたがって、抗菌力が800倍もあればよい薬品が得られるということを目標に菌株の選定をしていきました。精製法としては大体エーテル法で抽出しておりましたが、その後名古屋の久保さんという方から「鶴見先生のところでやっている凍結乾燥法を使ってみたらどうか」というアドバイスがありました。

第2回目の委員会では、力価が5倍ぐらいのものが報告され、第3回の委員会では1,600倍のものが報告されましたが、夏期になるにつれ力価はダウンしてきました。ところが秋風が吹いてきますと、岩田研究所や藪田研究所などから250倍、320倍、640倍という力価のものが報告され出しました。

このように調子が上がりました頃、坂口謹一郎先生の発案で伝染病研究所を中核研究所にして、そこに各研究施設で選定した質のよいカビを最終的にその1か所に集めようということになりました。それで田宮先生、細谷先生、梅沢さんがおられる伝研が中核研究所となっていったということです。戦況は沖縄に米軍

が上がってきたころでした。さきほどエーテル法のことを申しましたが、凍結乾燥法とか、あるいはアセトンと炭素を用いて抽出することをしておりました。

10月、第6回の委員会を開催する頃、東北大の黒屋先生のところでは、私たちとは別にペニシリンの研究をしておられて、臨床実験に成功したという発表がありました。私の方は抗菌力が800倍までいったら発表しようという目標を持っていたものですから「してやられた」と細谷先生などは大変お怒りになりました。しかし、私は「人の真似をして研究するよりも、私共の研究を着実に進めればよい」と考えておりましたので、怒られてもそれほど悲しくはありませんでした。

10月に入って岩田研究所の柴田先生のところで力価が1,000倍のものが出てまいりました。また、梅沢さんのところでは兄弟でバリウム、カルシウムの塩を造りまして、その化学構造式がHeilbronの式に一致したということもできましたので、「ここまでくれば一応科学動員はできた」と言ってもよいだろうと考えておりました。

それから大量生産に入ったのですが、タンク培養をするには昭和発酵という施設にクエン酸を造っている大きなタンクがあるということで、それを見せてもらったのですが、ペニシリンを扱うには粗末で駄目だということもありまして、大量生産はしばらく後回しにして、数をもって補う瓶培養による大量生産をすることにしました。

12月の研究会では、ペニシリンの力価はOxford単

表1 戦況とペニシリン委員会の経過

委員会	月日	菌株	力価	テーマ	委員会	戦線
1	12・21 1・30 (2・1)				キーゼ論文 P生産命令 (予算15万円)	
2	3・1 (3・8) 3・23	坂口 N 120	5 ×	抗菌力 800 × のものを基準とした	合成委員会 3・18 文部省技術院より申し入れ	
3	(5・16)	坂口 梅沢 H 9	100 × 1,600 ×	凍結乾燥法紹介される		ドイツ壊滅
4	(7・4)	夏期抗菌力一般に低下す				サイパン
5	(9・1)	岩田 No. 50 藪田 P 176 " P 233	250 × 320 × 640 ×		伝研を中核研究所と指定	沖縄 (10/10)
6	(10・31)	岩田 No. 50 梅沢 176	1,000 × P Ba Ca 塩精製 Heilbron の式に一致	大量生産に入る 森永万有医校へ納入	10/2 東北大黒屋近藤発表 11/16 医務局発表 陸海合同	レイテ (10/20)
7	(12・23)	森永 3gP Ca/100L	1,600,000 ×	寺島株を Oxford 単位決定菌株とす		
8	2・28	菌株 2,000 株以上を検討			集合教育	3・10 大空襲

位の Heatley 株になぞらえて、ブドウ球菌の寺島株で測定することにしました。間もなく森永が 100 l の培養液から 3 g のペニシリンカルシウムを作って、委員会に持ってきたということもありました。それを臨床に使用したところ非常に熱が出て痛いのです。しかし大変よく効きました。力価はキーゼの論文に出ている使用量に比べますと 10 倍から 100 倍ぐらい、あるいはもっと高かったかもしれません。非常に有効でした。

しかし、使用量からいうと極めて微量で素晴らしい効果をあげたということで、それは不思議としかいいようのないものでした。その頃のペニシリンはまだ「緑の薬」と言っていたと思いますけれども、茶褐色の色素が混じっていました。当時は夾雑物が多く混ざっていたために排泄が遅れ、それで投与量が少なくても素晴らしい効果を生むのだと委員たちは勝手に喜んでおりました。黄色い色素が何であるかが問題になったこともあります。それがペニシリンの本態であると考えていた面もあり、よく分かりませんでした。いま考えると精製法が未熟で、アメリカのような立派なペニシリンができなかったのかもしれませんが。

当時のペニシリンを使用した例はテレビで放映されたこともあります。沼津の河口君という 12 歳の子供が敗血症になって、死を前にして彼の叔父と私が偶然駅前のバス停で出会ったことから、私がちょうど手許に持っていたペニシリンをその叔父にあげまして、2 週間ぐらいのうちに回復したということがあります。他にもいろいろありますけれども、すべて経済的なことは考えずに、効けばよいということでペニシリンを分けていました。軍需だけでなく民需にも使っていたということです。また、中国の河北省の戦場で日本のある薬剤中尉がペニシリンをつくった例もありました。

このようにして私たちのペニシリンの科学動員は終わりました。科学動員に寄与された委員の家族の方々も一緒になって試験管洗浄などをしていただきました。また、さきほど言いましたようにマウスがほとんど買い占められて入手困難になった際、御家族の方が金を出しても買えないので、着物と交換して農家で飼育していたマウスを買ってきたということもありました。

最後に梅沢さんのことを一言申し述べます。梅沢さんは生化学の研究でも名をあげた父純一氏の薫陶はもとより、その友人の北大教授の木下良順先生、この方は病理学者で私も存じ上げております大変豪快な人のよい学者ですが、その方に家族のごとく愛されて、学者のものの考え方を幼くして見聞し、またその方の奥さんがアメリカ人であったので小学校に入る前から英会話にも慣れ親しんでいたようです。飛び級で武蔵学園に入り、Freundlich のもとで勉強してこられて帰朝早々の玉虫文一先生に長期間親しく指導を受け、大学ではお父さまの純一さんの先生である柿内三郎先生の

教室で勉強されていたようです。

私はある日、電車の座席で彼が化学実験のノートを整理しているのを見かけ、その一心不乱の姿を見て感じ入ったことがあります。学生時代のことです。頭脳がよく整理されて、私は最近車の中でナビゲーターというのを見ましたけれども、彼の頭はちょうどナビゲーターのような具合に知識の構造がなっていたのだと、今になって考えております。

ペニシリンのプロジェクトでは、彼は研究者一同から愛され、昼は自分の研究室、夜は私の研究部に参っていろいろな情報を集め、楽しみつつ成功したように思います。その後も輝かしい未来を自ら開いていきました。理想的な秀才教育の例と考えるべきだと思います。これをもって私のお話を終ります。ありがとうございました。

【清水】 ありがとうございました。ペニシリンの初期の開発の時点のいろいろのご苦勞のお話を伺いましたが、このお話の中に出ておりましたが国産のペニシリンが開発された以上、大量生産にもっていかねばならないということで、これらのものを森永、萬有などの企業が戦時中も大量生産、そして戦後にペニシリンが先ほどのお話にありましたように平和産業の 1 つとして大量生産に入っていったわけです。そのご苦勞のお話を岩垂会長にお話を伺いたいと思います。

岩垂先生は昭和 12 年に東京大学理学部化学科をご卒業になられ、そのまま大学院でご研究をなされ、同時に萬有製薬にも入社されております。17 年に学位を取られまして、18 年から東京大学工学部講師、理学部講師に就任されております。同年 5 月から萬有製薬の取締役、20 年から取締役副社長にご就任され、この頃からペニシリンの大量生産に取り組みされました。その後萬有製薬の社長、会長、そして現在名誉会長でおられるわけです。それでは岩垂先生、どうぞよろしくお願いを申し上げます。

②開発当時の状況

岩垂 孝一

萬有製薬株式会社名誉会長

【岩垂】 どうも過分なご紹介をたまわりありがとうございます。昭和 19 年 10 月頃梅沢先生から「だいぶできたからペニシリンをやったらどうか」というお話を受けて、私は合成化学のほうの薬は多少つくったことがあったのですが、このようなものはわからない。わからないけれど何か非常におもしろそうに思えたもので、すぐに「やらせてください」と申し上げてしまったの

です。初めてのことなので、培養とかいうことはわかりません。梅沢先生やその他の方からまさに手を取って教えていただくようなことから始めたので、なかなかペニシリンの実際の生産はあがらなかった。それでも何回か稲垣少佐殿のところにサンプルをお持ちしたような記憶があります。

そのうちに、いくらかでもペニシリンができてきたので厚生省にもいろいろ許可申請を致しておりましたところ、昭和20年8月22日付をもって許可証が届いたのです。昭和20年8月というのはご存知のように終戦が15日ですから、8月22日は1週間あとなのです。その時分にどうしてあのような許可証が届いたのか、いまでもとても不思議で、また感激も感謝もしているところでもあります。あのようなお役所は戦後処理で秘密書類を焼くとか、私どもでさえ焼くのにずいぶん苦勞して、大切な本まで焼いてしまった人がいるぐらいですから、厚生省では大変だと思ったのですが、そのような時でもきちんとした許可証が私どもに届きました。

ただし、あの時分は公定価格が、いまは薬価といっていますが、これは別に薬だけではなく何にでもあったのですが、それが決まったのがちょっと遅れて昭和21年1月8日でありました。その時の許可は1,000単位、2,000単位、5,000単位、1万単位の4種類で、1,000単位が公定価格で53円、1万単位が450円といったようなところでした。

ここでペニシリンと占領軍について申し上げます。上記公定価格の決まった1月8日からすぐあとの1月23日には占領軍から「いまのような小さな単位ではいけない。最低1管5,000単位にするように」という申し入れがありました。それを追うように2月初旬「一切のペニシリンを販売してはいけない」という禁止命令が出たのです。これは私どもにとっても、ペニシリンを一生懸命にやっていたので残念だと思ったのですが「研究はしてよい」ということなのでいくらかは安心したような次第でありました。

それからさらに2か月あまりたちました昭和21年4月24日に、今度は1管中最低3万単位ということになりました。3万単位のものにするということで、製造販売が許可されたのです。小さな単位のを売ってはいけない。さらに単位も会社で検定するだけではないから、きちんとした公的機関で検定するようにということでした。

その後、その線に沿って努力し、おかげさまで私どもは、その3万単位の製品第1号を6月に出荷することができたのです。これは配給先が占領軍によって決められ、ほとんどが性病関係の病院でした。要するに占領軍というものは、全体で見れば日本を占領しているのですから、日本で暴動だとか、ゲリラ戦などを起

こされては一番占領軍としてはまずいわけです。しかし、こと私どもの関係している占領軍衛生部に限って考えれば、衛生部としては日本にいろいろな疫病が流行って人がたくさん死んだり、病気が蔓延したり、さらにそれが占領軍の兵士などにうつったり、そのような人から死者が出たら一番まずい、一番点数が下がってしまうわけです。

そのようなこともあるかと存じますが、とにかく他のもっとよい意味もあったと思うのですが、占領軍はペニシリンは非常によい薬だから日本でおおいにつくらせようということを考えました。それによって病気を防ごうということ、占領軍衛生部としては重要な政策にしたわけです。それでさきほど言ったような耐性の問題も心配して、最低3万単位にしたのだと思います。

それからしばらくして、占領軍は私どもに「まず製造しようという会社に、政府の影響のもとにペニシリン製造業者の協会のようなものをつくらせよう」ということを強く申し入れてきたのです。それは占領軍の言った言葉では *government sponsored penicillin manufacturers' association*, そのようなものをつくれというようなことを指導してまいりました。たぶんこれを通じて製造法を教えたり、その他の指導をしようとしたのだと考えております。

この意向を受けて、21年7月10日に日本ペニシリン協会設立準備委員会がつくられ、5日後の7月15日には早くも同協会の設立趣意書を、厚生省の小川技官や、私ども萬有製薬の社長が占領軍衛生部に提出に行きました。占領軍もそのようなところは早いので、翌日の7月16日に一部訂正のうえ承認しました。そして21年8月15日、すなわち敗戦のちょうど1周年の日に日本ペニシリン協会の創立総会が開かれ、次いで8月26日には日本ペニシリン学術協議会が発足するというように占領軍の意向もあり、まことにすみやかにことが運ばれました。

占領軍は自分の勧告どおりにペニシリン製造業者の協会ができたのを喜んで、アメリカからペニシリン培養その他にきわめて実的な知識を持った元メルク社員で、その当時はテキサス大学教授をしておりましたフォスター博士を、昭和21年11月に来日させることにし、11月13日から15日までの3日間、午前午後にわたる大講演会を開き、これが私どもペニシリン製造業者にははなはだ役に立ったのだと思います。

この講演は、私どもがすでに始めていた表面培養に関することより、むしろその次に始めなければならなかったタンク培養についての話が多く、その培養のみならずタンクや抽出装置の設計などにもおよぶ非常に幅の広いものでした。この講演はそれを聞いた時にもおおいに教えられるところが多かったのですが、さら

に私どもがその後ペニシリンの製造につき経験を積むにつれ、その重要さがわかっていくといったような、非常に重要なものであったと存じます。

占領軍はフォスター博士を通じ、アメリカが50年前のその時に持っていたノウハウ「それはその時のドルで2,000万ドルかかった」とか言っておりましたが、それを我々に教えてくれ、その他さらにアメリカで実際のペニシリンを製造するのに使っている種菌もくれたのです。この種ないし、これから改良したものが、我が国のタンク培養に使われたわけですが、この種は当時私どもが持っていた種よりもよいもので表面培養にも用いられました。

このようにあの時アメリカは、日本でペニシリンがつかれるようにするためにできるだけのことをしてくれたのだと思います。その後占領軍がペニシリンに関して私どもに直接に申し入れてきたようなことは特になかったと思いますが、もちろん厚生省などとはいろいろ連絡を取っておられ、生産方式に関する注意とか、時には戦後の資材不足のおりから優先的にこれをペニシリンに割り当てるといったようなこともしてくださるように思われます。

ところで占領軍の衛生部長のサムス大佐という人が終戦後すぐにやってまいりまして、この人はたぶん少なくとも4年ぐらいは日本にいて、その間准将に昇進した人ですが、この人やこの人の部下が日本でペニシリンをつくるように大いに努力したのだと思います。それは、日本の衛生状態をよくするということが自分たちの仕事だと思ったからだろうと思います。

そしてこのサムス准将が昭和24年のペニシリン協会創立3周年の式典に招かれて、そこで祝辞を述べたものがあります。それが本に書いてあったので、それから要約すると「日本で非常に短時間でペニシリンが成功したことをお祝いする。日本はペニシリンを自給できる世界で3つの国の1つである」と言ったのですが、私はとても恥ずかしいような気がしていましたが、まだ十二分にできたとは言えなかったのですが、それでも一応そう言ってくれたことはたしかです。

ついでにその人は「ドイツでも試みたが、3年後のいまもできていない。ロシアも共産主義」……。どうしてここで共産主義が出てきたのかわかりませんが「ロシアも共産主義第一主義を唱えているが全然成功していない。日本はよくやった。今後の目標としては、早く輸出を考えるとよい。そうすればドルやポンドのような外貨を持っているところからは外貨を稼ぎ、それでたとえば食料が輸入できる。ドルのない国からは、その国の鉄鉱とか、その他必要なものとバーターすればよい」ということまで言って喜んでくれました。さらにその話のあとの部分では「第二の抗生物質としてストレプトマイシンというものができたし、オーレオ

マイシンというものもできた。将来これらのものを製造する会社が出たら、そのようなところもペニシリン協会に入れ、抗生物質全部を1つの団体でやるといい」ということまで言ったのです。以上がサムス准将の祝辞でした。

この後段のほうはサムス准将の提案を受けるまでもなく、日本ペニシリン学術協議会はじきに日本抗生物質学術協議会となって、その後非常にたくさんの抗生物質がつくられるようになっております。また前段の我が国のペニシリン製造量ですが、昭和24年はわずか1t、2年後の昭和26年には10t、そして昭和29年には最大の35tに達しました。これなら十分自給できたといえると思います。

いまならアメリカからなぜ輸入しないか。それを妨げるような規制はけしからんというようなことになるので、当時は日本には輸入しようと思っても外貨がなく、このことは日本だけではなく占領軍も頭を悩ませていたのだと思います。したがって、衛生部長官としては自分の職責ではないと思われるペニシリンの輸出のことまで言ったのかもしれませんが。いまから考えるとまったく夢のような話ですが、これが50年の歳月というものかと存じます。このようなところで失礼させていただきます。どうもありがとうございました。

【清水】 どうもありがとうございました。ペニシリンが大量生産で臨床応用に持ち込まれていく過程をお話いただきましたが、そこで今度は実際にペニシリンが開発された初期の時点で臨床応用として、当時の感染症あるいはそれをどのように使ったかということで、最初に河盛勇造先生にお話を伺いたいと思います。

河盛先生は昭和10年に大阪大学医学部をご卒業になられまして、昭和24年に大阪大学第三内科の助教授、昭和32年から熊本大学内科の教授をされておられます。私どもも化学療法学会でいろいろご指導を受けたわけです。その後国立泉北病院の院長を歴任され、現在にいたっているわけです。昭和41年には第14回日本化学療法学会の総会を主催されました。本学会の大先輩であります。どうぞよろしくお話をお願いしたいと思います。

③臨床的検討

河盛 勇造

日本化学療法学会名誉会員

【河盛】 大変身にあまるご紹介をいただきまして、まことに恐縮に存じます。私は昭和18年6月に2度目の召

集に応じまして軍務に服しておりましたが、昭和 20 年 7 月の終りに西部軍管区防疫部に転属になりました。そのまた第三支部というのが鹿児島県の大隅半島の防衛にあたっておりました第三軍の軍司令部のあります日豊本線の都城から鹿児島県にちょっと入ったところがありまして、そこで新しい支部を開設するべく準備をしておりました。ところが、8 月 12 日の夕刻になりまして、軍医部の高級医官がわざわざ隊にみえまして「河盛軍医はいまからすぐに出発して東京へ行け。東京の軍医学校で 8 月 15 日から「碧素の講習会」が始まるからそれに出席するように」という命令でした。

私は非常に喜んで出発したのですが、喜んでという意味は私は碧素というのはペニシリンの日本名であるということも知っておりましたし、ペニシリンには実は自分がやっておりました研究上非常に興味があったのです。しかし、すでにその時は九州には空襲が続いておりました、昼間は列車は全然運行しませんでした。日豊本線も鹿児島本線も途中で鉄橋が落ちておりました、徒歩連絡が続くというようなことで、やっと 8 月 15 日に大阪までたどり着いたところ、その日に終戦になってしまいます。東京の軍医学校に行くまでもなく、また鹿児島へ引き返したのです。

この講習会がもう 2 週間早く始まっていたら、私はペニシリンのその当時の最新の知識を持つ機会であったのにと、実はいまでも残念ですが、幸いなことに復員が早かったので 9 月上旬には大学の教室へ帰っておりました。しかしもう研究室は荒廃しておりました、人間が食べるものもないのですから、動物実験ができるはずもありませんし、培地をつくる材料も十分に整わないという状態で、いきおい留守中の外国文献を読もうとしても外国雑誌はまったく入っておりません。

鬱々悶々の毎日を送っていたのですが、ちょうど幸いなことに昭和 20 年 10 月か 11 月ごろだったと思うのですが、進駐軍の大阪軍政部に Dr. McGill というたしか軍医大尉だったと思いますが赴任してこられまして、この方が非常によい方で外国雑誌の自分が読んだものを、ちょうどその時教室の先輩で英語の非常に堪能な先生が大阪府の衛生部と進駐軍との折衝係のようなことで出向しておられました。その先生のところへ自分が読んだ雑誌を回してくれまして、その先生からまた教室へ貸していただいて、もうむさぼるようにそれを読んだことを覚えております。

それよりも少し遅れたと思うのですが、昭和 21 年に入った頃には進駐軍が日本の各都市に、たしかアメリカ文化センターと称したと思うのですが、アメリカの種々の方面の雑誌を自由に閲覧できるような施設をつくりました。大阪にもちょうど大学病院から歩いて 15 分ぐらいの非常に便利なところにあったものですから、ほとんど毎日昼からはそこで文献あさりをしたのです

が、いきおいペニシリンの問題、その時分の JAMA にはほとんど毎週ペニシリンの記事が載っておりましたが、それを読んでおりました、約 100 編ぐらいに達していたと思うのですが、それをどこで聞きつけたのか「日本臨床」のその当時の編集をしておりました田代君がやってまいりまして「それをまとめてくれないか。日本臨床に載せたいから」と申ししてきました。

まことに粗末な文献ばかりの、論文とも言えないようなものですが、分類して一応表題と雑誌名と、その中で 1 つ、New dosage forms of penicillin という、1945 年にアメリカの FDA から出ました新しい指針のようなものがありましたので、それを詳細に抄録いたしました (表 1 参照)。このようなものは雑誌に載せてよいのかと聞いていたのですが、案外評判がよく、問い合わせが方々からありました。その中でも驚きましたのは、大阪に本社のある紡績会社から「自分のところでもペニシリンをつくろうという企画があるので」ということで、相当熱心に聞いておいでになったことがありました。

そのようなことをしているうちに、研究室でも少しは実験ができるようになりまして、昭和 21 年に入ると今度は先ほどもお話がありましたように進駐軍のペニシリンが正式のルートで放出されるようになり、また萬有さんがつくられた 3 万単位の日本製のペニシリンも臨床応用ができるようになりまして、少しずつ臨床経験も積めるようになりました。

その当時、どのような感染症が日本で注目されたかということ、50 年前のことですから十分に思い出せないのですが、大体考えてみますと復員軍人が持ち帰ったというか、復員と関係のあるものとして一番恐ろしかったのは発疹チフスでした (表 2 参照)。それから熱帯熱マラリア、アメーバ赤痢などの南方の感染症が復員軍人と一緒に入ってきたのですが、幸いなことに

表 1 ペニシリンに関する最近の文献紹介
河盛勇造 編及抄 日本臨床: 4, 114, 昭和 21 年 (3 月)

I. 実験的研究に関するもの	11
II. NOTATIN 等に関するもの	6
III. 各種菌種・菌株の感受性に関するもの	4
IV. 臨床的事項に関するもの	8
V. 吸収・排泄・血中濃度等に関するもの	18
VI. 投与方法に関するもの	8
VII. 経口投与に関するもの	15
VIII. 吸入療法に関するもの	4
IX. 肺炎および各種呼吸器疾患の治療	13
X. 髄膜炎治療	2
XI. 心内膜炎治療	3
XII. 淋病治療	8
XIII. 外科的疾患治療	7

New dosage forms of penicillin.

Keefer, C. S. a. o. : J. A. M. A., 128, 1161, 1945

表2 昭和21, 22年ごろ日本国内で注目された感染症

発疹チフス・熱帯熱マラリア・アメーバ赤痢 細菌性赤痢・腸チフス 肺炎球菌性肺炎 (淋菌性尿道炎)

は DDT を非常に熱心に進駐軍が散布した結果、発疹チフスもうまく防ぐことができましたし、熱帯熱マラリア、アメーバ赤痢は風土の差が影響したのか自然に消滅しました。

その他、腸管系の伝染病として細菌性赤痢、腸チフスは、これはもちろんペニシリンの治療対象にはなりません。細菌性赤痢は昭和20年代前半の日本伝染病学会の総会の演題で非常に重要な部分を占めていたように記憶しています。これもその後のクロラムフェニコールの使用で消失しております。

内科的な疾患として一番注目されたのは、肺炎球菌性の肺炎ということになるわけですが、大体急性肺炎というのは大学病院に入ってくるものの少ない疾患で、開業医さんが往診で治療なさって、その間に自然のクリーゼがくるのを待つというような治療法が主体だったのですが、そうは申しまして、急性肺炎の患者にペニシリンを投与した経験があるはずなのですが、私がそれによって非常に鮮烈な印象を受けたという記憶がどうしてもありません。その原因を考えてみますと、間で1つサルファピリジンが大変よく効いたという印象があるのと、文献の上でペニシリンが非常によく効くのを読みすぎて文献ほけのようになってしまって、あまり感激がなかったせいかもしれないと思っております。

しかし、実際に急性肺炎の臨床が、ペニシリンの出現で一変したということは事実です。それよりも一番ペニシリンの恩恵を受けたのは淋菌性の尿道炎と申しますか、淋疾と申しますか、その方面の疾患だったようで、これはもちろん内科の領域ではなく、その専門の病院には進駐軍の正規の放出のペニシリンの配分も多くなっていたし、またヤミルートでペニシリンが使用されていることもある程度進駐軍のほうで黙認していたのではないと思うぐらいでした。大阪では、その専門医さんがわざと道路から見える窓枠の外に進駐軍のペニシリンの空き瓶をずらりと並べて、自分のところではペニシリンで治療してやるぞということでデモンストレーションしておられる。それを進駐軍は黙認しているというような状況であったようです。進駐軍としても、自分のところの将兵の健康管理のために必要であったのかと思います。

そのようなことで臨床経験も積めるようになりまして、また実験室内の研究も少しは進みますと、当然研究会あるいは学術集会というようなことになってくる

わけですが、その当時京都大学でこの方面の研究に非常に熱心に取り組んでおられましたのは外科の青柳安誠先生、皮膚科の山本俊平先生、小児科の水井秀夫先生、内科の菊地武彦先生、また大阪では大阪大学の微生物病研究所の教授から大阪市立大学の生化学の教授に移られました大谷象平先生、その阪大のほうの後継者であられました川俣順一教授、それから私どもの内科の教授からその当時学長に変わっておられました今村荒男先生らが熱心でした。

昭和23年4月に堂野前先生が千葉大学から阪大の私どもの教室の教授に着任されましたが、先生は東京の学協の発足当時から関係しておいでになりましたので、その後も東京の集会にご出席になりました。それに前後して、それよりも早かったと思うのですが、学協の関西支部が発足したのは昭和23年はじめか、22年の終りぐらいではなかったかと思えます。関西支部の臨床部会というのは、昭和23年4月に始まっておりまして、それから2か月毎に集会をやっております。これはまったく文字通りのラウンドテーブル方式で20人から30人ぐらいが集まりまして、自由に発言して2時間から3時間お互いに臨床経験なり、実験成績を発表しあいながら勉強したという記憶があります。

東京の学協にも堂野前先生のお供をして私も2~3回出席させていただいておりますが、いずれにしても抗生物質学術協議会の関西支部の発展に貢献をしていただきましたのは、昭和23年の終りか24年のはじめ頃だったと思うのですが、鳥居敏雄教授がその当時はまだ東大の物療内科においでになったのですが、川上教授、小島博士と3人でわざわざ大阪まで出向いていただき、2日がかりでご自身らが考案されました寒天重層法による血中濃度なり、体液中の濃度を測定する方法を講義および実習で伝授していただいたことでした。

これは阪大微生物病研究所の学生の実習室を使いまして、2日間講習をしていただいて、近畿の各地から30~40人の実際にその方面の研究をしている者が集まりまして、講義を聞き、実習をいたしました。これがその後の関西方面の抗生物質の臨床的研究に非常に役立ったと思っております。いまでもおおいに感謝をしている次第です。以上、まことに雑駁な話で、ことに自分中心の話でまことに申しわけありませんでしたが、一応これで終らせていただきます。

●当日の討論の中で述べる予定にしていたことを以下に追加として記す。

話の冒頭で、私が特にペニシリンに強い関心をもっていたと述べましたが、それは私が恩師今村先生から肺炎球菌、特に第三型菌に関する研究を命ぜられ、肺

表 3

The specific action of a bacterial enzyme on pneumococci of type III.

Avery, O. T. & Dubos, R.

Science: 72, 151, 1930

Decomposition of the capsular polysaccharide of pneumococcus type III by a bacterial enzyme.

Dubos, R. & Avery, O. T.

J. Exp. Med: 54, 51, 1931

Factors affecting the yield of specific enzyme in cultures of the bacillus decomposing the capsular polysaccharide of type III pneumococcus.

Dubos, R.

J. Exp. Med: 55, 377, 1932

表 4 Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus

I. Preparation of the agent. Its activity in vitro.

II. Protective effect of the bactericidal agent against experimental pneumococcus infections in mice.

Dubos, R. J.

J. Exp. Med., 70, 1 & 11, 1939

炎球菌に関する文献を集めている間に、表 3 と表 4 に示したロックフェラー研究所の Dr. Dubos らによる研究を知ったことに始まっています。

表 3 に示した研究は、1930 年、すなわちに Dr. Fleming によるペニシリンの最初の報告の翌年に Science 誌上で詳しく記載されていますが、かえて彼らが研究してきた肺炎球菌の菌型・毒力などに関係の深い肺炎球菌の莢膜多糖類 (SSS) を分解する酵素を産生する菌を土壤中から分離したというものでありました。

表 4 に示した論文は、やはり土の中から分離した桿菌が、肺炎球菌、ブドウ球菌などグラム陽性球菌に対して、試験管内殺菌力を有し、またマウスを用いた動物実験で、感染防禦力を有する物質を産生することを認めた報告であります。

これらはペニシリンよりも、3 年後に発表されたストレプトマイシンをはじめ、多くの土壌内微生物由来の抗生物質が続いて発見されたことと考え合わせると興味深い。なお、Dubos らの表 3 の研究に用いられた土壌は Waksman から送られたニュージャージー州の果樹園のものであるとして、著者は謝辞を述べています。

2 つの研究に試みられている土壌内細菌の培養方法で興味をもったのは、継代用の培地組成であります。窒素源として硫酸を、また燐源として燐酸カリおよび燐酸ソーダの少量を含んでいるが、炭素源としては表 3 の研究では III 型肺炎球菌の莢膜多糖類 (SSS) を、また表 4 の研究では肺炎球菌、ブドウ球菌などの生菌を用い、他には炭素源となるものは加えていません。Dubos らはこの方法を Starvation phenomenon (飢餓現象) と呼んでいますが、この培地を種々な間隔で繰り返して

て添加し、2 年以上培養を続けた結果、前述の桿菌を分離し得ています。

私は、1939 年の論文を読んで、大変感銘を受け、昭和 16 年の春頃から追試実験を始めましたが、簡単に成功するはずもなく、失敗を繰り返すうちに再応召となってしまうのであります。その後、Dubos らによるこの分野での新しい研究報告はみられず、化学療法物質としては取り上げられておりません。

Antibiotics という呼称がまだ出現していなかった時期で、微生物と微生物の間の拮抗現象として取り扱われていた頃の話ですが、その後、抗生物質探究時代に入ったことを考えると、興味を覚えるのであります。

【清水】 どうもありがとうございました。ではもうお一方、臨床の立場からお話をいただきます。藤井良知先生をお願いいたします。藤井先生はまだ現役でありまして昭和 15 年東京大学をご卒業になり、その後帝京大学小児科教授、現在は母子化学療法学会研究所の所長としてご活躍中です。では先生、どうぞよろしくお願ひします。

③臨床的検討

藤井 良知

日本化学療法学会名誉会員

【藤井】 清水先生から前もって簡条書をいただきまして、これを 15 分間でしゃべれというのを準備してまいりました。しかし皆さま方に申し上げておきますが、このようなディスカッションの最後のスピーカーには決しておなりにならないように。もう時間が切れておりますね。それをどれだけ短くできるのか、その辺もひとつ…… (笑)。

私は稲垣先生が卒業された年に入ったのです。そして私は海軍です。海軍の研究所に 3 年間いましたけれども、残念ながら海軍では陸軍さんがペニシリンをやっているなんていう話は全然漏れてきませんでした。ですから、戦後帰ってまいりまして東大で訛摩先生とご一緒にペニシリン研究会です。学協の臨床部会です。それに出ているうちにすっかり先生に抗生物質関係を任されてしまいまして、それでいままでも 50 年間続けているという状況になってしまいました。

さて稲垣先生とか、岩垂先生がお話しくださいましたように、初期短期間にごく少数の専門家とはいえ総力をあげて日本で碧素の開発をおやりになりました。それが一体日本に何々を残したかということを簡単に申し上げたいと思います。それは当時を知っている方も少ないと思いますが、大工場は全部爆撃でなくなっ

たのです。そして残った重工業の機械は全部持っていかれました。そして何も残らない焼け野原の戦後の日本に残されたわずかの施設と資材を利用して皆さんが始めたのはペニシリン、すなわち碧素の上に立ち上がったと言いますか、それが実にそのころ 80 社あったそうです。

しかしその製品に問題がありまして、さきほど岩垂先生が言われたように GHQ から文句が出まして、そして製造関係のペニシリン協会であるとか、学術関係は厚生省の諮問団体ということもあって、学術協議会ができた次第です。その年にさきほどもありましたがワックスマンの弟子のフォスターがまいりまして、先ほど、2,000 万ドルとおっしゃいましたね。たしかにそうなのですが、戦争が始まった年にアメリカにフローレーなどがイギリスから行きまして、大量生産の研究を始めておりますので、41 年から 6 年間の研究費用です。そのノウハウと Q-167 というタンク培養の大量生産に適した株、それを日本にただでくれたわけです。

GHQ がこの処置をとったのは、さきほど軍人が日本人から何か病気を移されるのが怖いということももちろんであるでしょうけれども、しかしながら終戦で疲弊した日本の再起の平和産業としてはペニシリン産業しかなかったわけですね。これがなぜ日本でできたかということ、それだけ言いたいのです。

それは稲垣先生たちの研究は梅沢先生によってペニシリン生産というものが日本ではかなりできていて、その受け皿があった。その受け皿があったことを GHQ のサムスあたりも進言して、日本に自立のためペニシリンの生産を許したのだと思います。ですから当時そのような受け皿があったことと、ララ物資などでわかりと思いますけれども、やはり GHQ の好意ですね。ことにマッカーサーの好意があったからこそ、日本にこれが与えられたのであって、たとえば同じ戦敗国のドイツとか、イタリアをごらんください。あそこでペニシリン工業が起きましたか。起こらないですよ。その辺をひとつ考えておかれるとよいと思います。

ついでながら 23 年 6 月ごろ、当時結核の死亡者が 1 日に 500 人ずつあったのです。それを救おうということでストレプトマイシン研究会が始まりまして、アメリカはストレプトマイシンの生産のノウハウと菌株をくれたのですが、同時にストマイはワックスマンが 2.5 % のパテント料を持っているのです。その製品の 2.5 % のパテント料を全部日本にくれたのですね。研究のためにです。ご来場の皆さまには現在の日米関係から見まして、これは想像もできないことではないかと私は考える次第です。

さてペニシリンの生産につきまして、さきほど岩垂先生からもありましたけれども、21 年 12 月に厚生省の検定に合格して出ましたのが 28 g です。その次の年

には 8 kg、それから 178 kg、24 年にはさきほどのように 1,105 kg です。1 t を超したのです。それ以後は 5 t、9 t、14 t、20 t、30 t とだんだん上がって、30 t が一番頂上となります。この間 25 年に朝鮮戦争が起きました。そしてそれに対する需要が非常にありまして、軍需として日本のペニシリンが流れたわけです。かなり高かったのですが、日本で使い切れないものを全部そちらで引き取ってくれたということが、日本の抗生物質工業の生産研究投資に結びつきまして、日本が将来世界の抗生物質王国になる基礎になったのです。

さて、臨床に話を戻します。戦時中の米国でも、日本の碧素研究でも、これはもともと軍陣医学のものなのです。ですから、まずグラム陽性桿菌のガス壊疽、脾脱疽、破傷風などが目的だったのです。ところが一般的にはやはりグラム陽性球菌の肺炎球菌、溶連菌、黄色ブドウ球菌とグラム陰性球菌の髄膜炎菌、淋菌、ならびにトレポネーマパリヅムが目標でありまして、これは現在のベンジルペニシリンとまったく変わりありません。

さきほど日本ペニシリン学術協議会ができたことを申し上げましたが、実に膨大な多数にわたる専門家集団であります。そのうち臨床に関するものとしましては 21 年 10 月 10 日、第 1 回の内科外科合同部会が開催されました。それはサンプルを能率的に検討するという目的がありまして、内科部会ではその対象を肺炎、敗血症、髄膜炎に絞ろうということにそこで決まっております。この頃の内科外科合同臨床部会の構成は佐々貫之先生、安藤晝一先生の司会のもとに国立、私立の大学教授を主とした 20 人程度の規模でありまして、各科を網羅しておりました。

機能は、その抗生物質サンプルの配布と文部省の化学試験研究費の分配とともに、ほとんど毎月あるいは隔月に研究会を開いて、各自の抗生物質を使った成功談あるいは失敗談というようなこと、研究成果などが紹介されまして、まったく形式ばらない知識の交歓会というものでした。幹事の中には碧素以来の梅沢濱夫、鳥居敏雄両先生がおられまして、部会員は有名教室の教授の集まりですが、その後だんだん若手に入れ替わりまして、その中には日本化学療法学会に関係しておられる先生が、いまここにもおられますけれども、創立の功労者となった皆さんご存知の方がたくさんおられたわけです。

何も東京だけが中心ではなく、関西にも同じような会合が続いてできました。そして時がたちますと「東西合同部会をやるのではないか」という話が関西のほうから出まして、24 年 11 月に初めて第 1 回東西合同部会が東京で開かれました。こうなりますと、プログラムを決めた学会形式に変わらざるを得ないのです。それで従来の内科外科臨床部会の同好会的なノウハウ

の交換といったような、また制限された人々の集まりから、開かれた多数の人々が自由に参加できる学会形式の要望が濃厚となりまして、28年5月に第1回日本化学療法学会が東京で盛大に開かれたわけです。

なお佐々先生が公式に約束されましたように、日本化学療法学会は早くも翌年第43分科会として日本医学会から正式に承認されております。一方、学術協会の臨床部会は、その後もサンプルと研究費、このころは厚生省と企業の研究費に変わっておりますけれども、その配分を行ってまいりました。しかし研究発表の場としては力をまったく失いまして、41年177回の会を開いた以後は自然消滅しております。しかし学協の臨床以外の製造あるいは基礎部門の研究会は、現在もなお活発に続いていることを申し上げておきます。

昭和24年、日本医師会から「適正なペニシリン療法」という小冊子が出ております。それをごらんになりますと、当時のペニシリンGの使い方がよくわかります。初期のペニシリンの使用説明書にも、肺炎は普通48時間以内で解熱すると記されております。たしかに肺炎球菌によるクループ性肺炎は著効がありました。しかし小児科領域では麻疹肺炎とか、百日咳肺炎をはじめとしまして死亡率の高い肺炎がたくさんありました。

クループ性肺炎に対するペニシリンGと同様に小児科領域の致命的肺炎に著効を示してくれたのが、昭和24年のオーレオマイシン、テラマイシン、クロラムフェニコールの登場以後のことです。当時年間37,000例ありました乳児の肺炎死亡が、0歳児の平均寿命と1歳児の平均余命が等しくなる私の言うターニングポイント、T点。すなわち女性が1968年、男性が1970年の時点で約3,300人に減りまして、現在ではわずか114例で、小児科医で死亡診断書に肺炎と書く人は非常にまれになっているのです。

ペニシリンは、肺炎球菌と溶連菌、特に当時多数を占めたりウマチ熱と溶連菌感染後の腎炎の発生防止には大変役立つと思っております。しかし肺炎でおわかりのように、小児に多いインフルエンザ菌による肺炎には、これは無効でした。また乳児の第三の死亡原因でありましたグラム陰性菌による下痢腸炎も、ペニシリンでは管理できなかったのです。現在、開発途上国ではすべてT点以前、それから西欧諸国ならびに先進国はすべてT点以後という状態です。T点ここにいるまでは、小児の感染症の死亡の制御が第一の道なのでした。

当時のこととて、オーレオマイシンの憶出は梅沢先生に私は言われました。23年の終りごろですか。「藤井君、これが最近レダリーから送られてきたもので、グラム陰性桿菌にもよいそうだが何か使い道を見つけてくれ」と言って、1瓶渡されたのでした。小児は感染症が多いのに使用量が少なくて済むところから、限定さ

れたサンプルの対象には大変能率的だったのでした。しかし、私は必ず新薬というものは自分に試してみたら臨床に用いる方針でしたから、薬物動態検査の血液採取のために私と私の仲間たちの肘の中央静脈はガスのゴム管のようにかちかちになっていたのです。

おかげさまでテトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシンなどは小児科領域で優先的に使用させていただきまして、多くの発表をしておりますが、ペニシリンに関しましては記憶にあるのは、夜中も3時間ごとに注射して回る当直医泣かせということと、それから筋注の痛みですね。その解決、そのために開発された多くのlong acting penicilinの薬物動態、および当時きわめて多かった先天梅毒児のペニシリン療法の完成ぐらいが私のペニシリンの主な仕事でした。

27年2月には、臨床部会幹事会で私ども7人が作成した抗生物質使用基準とか、選択順序が日本医師会雑誌に発表されまして、3月には日本医師会により21学会代表が抗生物質療法指針を作成するように命じられました。私はさきほどのいきさつでテトラサイクリン系、クロラムフェニコールなど広領域抗生剤の総論と小児科の臨床部門を分担して、これが28年1月に出版されております。

同時に社会保険における使用基準は、昭和28年4月に厚生省から発表されております。これが昭和36年医師の処方権を侵す制限診療であるといつて日本医師会の猛反対を受けまして、有名無実となりました。同時に進行した国民皆保険の実施で、当時高価であったこれら経口、広域、輸入3剤の消費が急上昇しまして、ショックで使われなくなったペニシリンに代わり上位を占める日本独特の状態がその後十数年続くことになるのです。

私は、耐性菌発生と抗菌剤使用頻度の相関を考えて、昭和21年から今日まですべて抗菌薬の年間消費重量、これは処方箋枚数と同じ意味になりますので調べてきました。累積量が50tに達すると学会に耐性菌副作用の問題が報告され始めまして、累積100tになりますとそれが一般化するのです。

ペニシリンについて見ますと、昭和28年、50tに達した時期に石山、上田両先生が、初めて複数例でペニシリンアナフィラキシーショック例を発表されております。100tに達した2年後の昭和30年には、ショック死の多発で一般臨床家がペニシリンを離れ、広領域をはじめとする他の抗菌剤に流れまして、ペニシリンの使用量は激減して半量に下がります。

当時、同様にペニシリンアナフィラキシーショックが問題化したアメリカでは、経口ペニシリンVがより安全性が高いというので、ペニシリン消費量の85%を占めたのですが、日本ではペニシリンショックを起

こした患者が経口剤でも同様にショックを起こしたという報告と、当時はショックに対する応急対策の知識が一般に乏しかったこともありまして、ペニシリン V も米国と異なりあまり省みられなかったのです。

この時期には、またペニシリン耐性黄色ブドウ球菌による致命的肺炎が多発して大きな問題となっております。無痛と持続をよくする対策としてプロカインペニシリンが昭和 23 年につくられて、さらに 1 日 30 万単位、1 回筋注で済む油性プロカインペニシリンが出始めてから、日本のペニシリン製剤といえは 300 万単位、2% アルミニウムモノステアレート加油性ペニシリンが中心で、全ペニシリンの 80% 程度を昭和 25 年ごろから占め続けました。これはいまから考えますと、強力なアジュバント効果を持っておりまして、ペニシリンアレルギー付与に力があつたと思われ、同時に万能と考えられたペニシリンは、局所用としても全消費の 5% を示していましたから、これもペニシリンアレルギー付与に無関係とは言えないと思います。

その後のペニシリンの運命は、次のセッションの持ち分なのですが、経口 3 剤の優位が 1975 年に崩れると、以後 3 年間、日本の消費の第 1 位をペニシリンが占めることになります。しかしながら 1978 年には急激に上昇してきたセファロsporin に 1 位を譲って、現在でも下がりながら 2 位を保ってはいますが、全消費量のわずか 18% (重量) を占めるにすぎません。この点は、ICAAC で発表されている新抗生物質開発状況を見ても、この 10 年間ペニシリンの新製品はほとんどなきに等しく、新しいペニシリンはその終焉を迎えたように考えられます。しかしペニシリン G を基幹とする従来の在来のペニシリンというものは、developing countries ではもちろんのこと、先進諸国でもなお一部の病原微生物に対しては必須のものであることには変わりはないのです。

ご清聴ありがとうございました。

【清水】 どうもありがとうございました。本来であれば、これから先生方にもっと細かいお話を伺いたいと思つていましたが、予定の時間ですので、このセッションを終わりたいと思います。諸先輩の先生方が、その時代、時代にペニシリンをはじめ多くの抗生物質の開発に大変ご苦勞をいただいたお話を伺いました。私も研究者、あるいは抗生物質に関連する方々が、これらの貴重なお話をもとにして、現在でも抗生物質の開発に関しては世界のトップレベルを行く我が国において、この方面の研究がさらに発展することを願ひして、このセッションを終わりにしたいと思います。ご清聴ありがとうございました。

2. ペニシリンからセフェム系薬開発までの道のり

司会：副島 林造

川崎医療福祉大学教授

【副島】 引き続き「ペニシリンからセフェム系薬開発までの道のり」ということで、藤沢薬品開発本部長の高谷隆男博士からお話をお伺いすることにします。

ただいま「ペニシリンの道のり」ということでお話を伺っておりますと、隔世の感がありますが、改めて 50 年という歳月の長さを感じました。ただいまお話をいただいた河盛先生がちょうど熊本においでになりましたころ、1950 年代の後半から 60 年代の初めにかけて、日本でもセファロリジン、セファロシンなどの臨床研究が始まりました。セファロリジンは 1964 年に、セファロシンが 1965 年に日本で上梓されたわけですが、ちょうどその当時ペニシリン耐性ブドウ球菌の増加という問題がありました。さらにただいま藤井先生も触れられましたペニシリンショックが問題になりました。このようなペニシリンの欠点を補う新しい抗生物質としてセファロsporin 系の抗生物質というものに大きな関心が集まっていったと思っています。

ちょうどそのような時期の 1961 年に藤沢薬品では、英国の研究公社である NRDC から、その当時のお金としては非常な大金を投じてセファロsporin の株を購入され、セファロsporin 系抗生物質の開発を始められたと聞いています。その結果、非常に大きな苦勞を重ねられて、日本で最初のセファロsporin 系抗生物質であるセファゾリンの開発に成功されたわけです。それを契機として、日本でたくさんのセフェム系抗生物質が開発をされてきたことは、皆様方ご承知のとおりですが、そのようなことをもあり、今日は藤沢薬品の研究本部長である高谷博士からお話を伺うことになりました。

簡単に先生のご略歴をご紹介させていただきます。先生は昭和 43 年に大阪府立大学工学部の大学院を修了され、翌 44 年から 45 年にかけて米国のアラバマ州立大学、続いてミシガン州のウエイン州立大学の化学科にご留学になっています。翌年にお帰りになりまして、藤沢薬品に入社されています。ちょうど入社されました昭和 46 年は、藤沢薬品でセファゾリンが上梓された年になります。以来、藤沢薬品の研究部門でお仕事を続けておられまして、その間にセフィキシム、セフジニール、さらにセフチゾキシム、セフォセリスというようなものの開発を手がけてこられました。そのような優れたお仕事に対して、近畿地方発明表彰ならびに大阪発明大賞、日本薬学会の技術賞を受賞しておられます。

それでは先生、よろしくお願ひします。

ペニシリンからセフェム系薬開発までの道のり

高谷 隆男

藤沢薬品工業株開発本部長

【高谷】 フジサワのこれまでのセフェムの研究開発の歴史を通じてセフェム系薬の歩んできた道のりを述べます。

セフェム系薬は、その優れた有効性と高い安全性から細菌感染症の治療に繁用され、現在、国内の抗生物質売上高の約半分を占めるまでになっています。この優れた性質はまさにセフェム母核が持つ特性かもしれません。セフェム系薬のほとんどは天然物のセファロsporin C (C-C) から誘導されています。したがってセフェムの研究は C-C の発見に遡らなければなりません。(表1)。

1945年、イタリアの細菌学者 Brotzu はサルジニア島の港の下水口から分離した新しい菌、*Cephalosporium acremonium* の研究を行い、その菌が弱いながらグラム陽性菌から陰性菌まで幅広く活性を示す物質を産生することを見いだしました。当時抗菌剤に旋風を巻き起こしつつあった天然型ペニシリンはグラム陰性菌には効かなかったため、弱いながらもグラム陰性菌にも活性を示したことに Brotzu は興味を持ったと思われます。Brotzu は研究職を辞するにあたり、この発見を世に知らせるべく学術誌に 1948 年に発表しました。しか

表1 セフェム系抗生物質の開発の歴史

1945年	Giuseppe Brotzu (イタリア) が <i>Cephalosporium acremonium</i> をサルジニア海岸の下水排出口から発見【天然セファロsporin】
1948年	Brotzu, "Lavori dell' Istituto d' Igiene di Cagliari" に公表
1949年	National Research Development Corporation (NRDC) 設立 (イギリス)
	NRDC からの菌株の導入
	1956年 Glaxo
	1958年 Eli Lilly
	1959年 Squibb
	1960年 Merck, Pfizer, S. K. F., CIBA, Famitalia
	1961年 Fujisawa
1961年	Abraham, Newton (Oxford 大学) が3成分の構造決定
	・セファロsporin N (ペニシリン N): グラム陽性および陰性菌の発育防止
	・セファロsporin P (ステロイド構造): グラム陽性菌の発育防止
	・セファロsporin C: ペニシリン耐性菌に有効でグラム陽性および陰性菌の発育防止
1962年	Morin らがセファロsporin C から 7-ACA の誘導に成功
1968年	Fetig, Peter, Bickel, Vischer が 7-ACA のより安価な大量供給の工業的生産法を確立
1971年	Merck, Lilly の研究陣がセファマイシン C を発見

しその学術誌は誰の目にも止まらないような非常にローカルなものでありました。彼は一方で、英国の衛生官である知人にこの研究の重要性を訴えたことから、この研究は再スタートすることになりました。その衛生官は、当時ペニシリン研究の第一人者であったオックスフォード大の Flory や Abraham に Brotzu の研究について知らせたのであります。イタリアの細菌学者の情熱が英国での組織的な研究に発展し始めました。

Abraham は苦労の末 1954年、*Cephalosporium acremonium* の産生する3つの抗菌物質を単離することに成功しました(図1)。その1つがセフェム系薬の原体になった C-C であった。C-C はペニシリンと違ってその活性は弱いものでしたが、Brotzu が報告したようにグラム陽性菌だけでなく陰性菌にも抗菌活性を示しました。しかも C-C はペニシリン耐性菌にも安定であるというペニシリンにはない大きな長足を有することも明らかになりました。さらに、C-C はペニシリンよりもマウスに対して毒性が弱く、ペニシリン耐性の黄色ブドウ球菌に活性があり、しかもマウスの感染実験で有効であることが Flory により確かめられました。ここに至って彼らは、C-C はそのままでは抗菌活性が弱すぎるため薬にはならないが、ペニシリンの研究に習って側鎖の変換を行えば、優れた薬剤になる可能性を持つという感触を得たと思われます。一方、英国議会は有望な発明発見を支援保護するために 1949年に研究公社 NRDC を設立していましたが、セファロsporin の研究もその対象に取り上げることを決定しました。さっそく NRDC は C-C の工業所有権を先進諸国の製薬会社に売り込むことに力を入れ、これによりセファロsporin の研究は、一大学での研究から製薬会社での企業化も視野に入れた世界的規模に急拡大していった。最初から参加していたグラクソは別にして、1958~1960年にかけてリリー、メルク、ファイザー、SKF、スクイブ、CIBA、ファルミタリアそして 1961年、最後の9社目にフジサワが契約しました。

NRDC からの話は、フジサワがビタミン剤や導入口に頼っていた時代からようやく自社品の創製を目指し

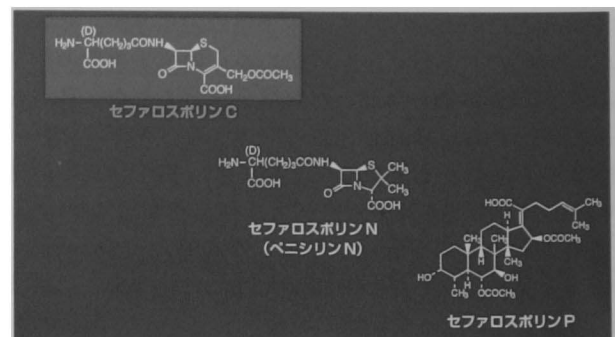


図1 *Cephalosporium acremonium* から単離された活性物質

始めた転換期に当たっていました。C-C の研究から製品が生まれなくても、少なくとも自社の発酵、合成、生物活性評価の技術の向上につながるの判断から NRDC の菌株の導入が決定されました。フジサワが研究を開始したころ、ペニシリン耐性ブドウ球菌やグラム陰性桿菌が治療上問題になっていました。研究が先行していたリリーとグラクソは、世界初のセフェム系薬として CET, CER を開発しつつあり、それらは先の問題をかなり克服していました。そこで当然ながらフジサワの研究目標が両剤の短所の改善に置かれました。すなわち (1) CET のように体内で代謝されないこと、(2) CER よりも腎毒性が弱いこと、(3) 半減期が両剤よりも長いことでありました。

NRDC から導入した菌株を改良し C-C の力価向上を検討するグループ、C-C から誘導体合成に必要な、いわゆる 7-ACA を合成するグループ、7-ACA を用いた誘導体研究のグループ、さらに評価グループと研究所での最大部隊となりました。研究を進める中でもっとも大きな障害は、誘導体研究および開発の鍵中間体である 7-ACA の合成法の確立でありました。そこで、リリーから技術導入まででしたが大量生産に適さなかったため、研究所の化学研究員の半数が取り組み自社技術を確認しました。それと併行して少量ずつ得られる 7-ACA を用いて誘導体研究を行い、約 2,000 個目の化合物が後の国産初のセフェム系注射剤 CEZ として 1971 年に発売されました (図 2)。

一方、CER, CET は米国などでそれぞれ 1962 年、63 年に発売され、日本では 1965 年に発売されました。これは、Brotzu の発見からちょうど 20 年目に当たり、ペニシリンに比べこれだけ開発に時間を要したのは、C-C の生産効率を上げるのに時間がかかった点と、C-C から 7-ACA への工業的変換技術の確立が困難だったことによります。

セフェム系薬開発の歴史の中でエポックメイキングな薬剤は、7 位側鎖にオキシム基を持つものであります。抗菌薬開発は歴史的に見て、常にその時々耐性菌との闘いと言えますが、多くのセフェム系薬が使用され

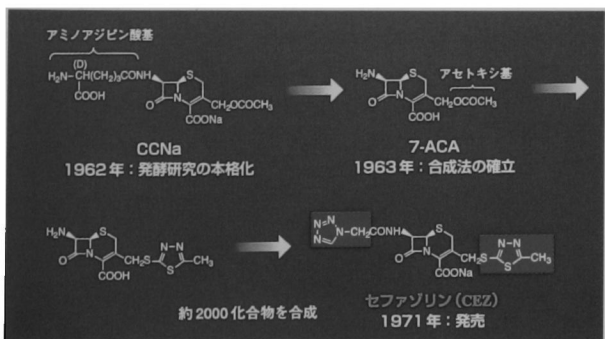


図 2 CCNa からセファゾリンの開発 (R&D の総力をかけて)

るに従い、ペニシリン耐性菌に加えセファロsporin 耐性菌が増加してました。この両方に有効なセフェム系薬として、オキシム系セフェム薬が 1970, 80 年代に多く開発された。

フジサワでは、1971 年に放線菌から β -ラクタム環のみを持つ大変ユニークな抗生物質、ノカルディシン A を発見しました (図 3)。ノカルディシン A が側鎖にユニークなオキシム基を持つことに着目し、これをセフェムの 7 位側鎖として応用した多くの誘導体を合成し、CZX を見出すことができました (図 4)。当時、他社でもこのオキシム系セフェム薬の研究が盛んに行われ、いわゆる第三世代と呼ばれる多くのセフェム系薬が開発された。しかし、これら第三世代セフェム系薬は、ブドウ球菌に対し抗菌活性が十分でないことや使われ過ぎなどもあって、現在問題になっている MRSA の出現を招いたと言われてます。そこで、CZX のグラム陽性菌に対する抗菌活性の改良を目標とした研究に着手し、現在申請中の FK 037 を見出しました。ここに紹介した例は、神様の創造された天然物、ノカルディシン A からヒントを得て行われた研究として、「自然より学ぶ」という点で私の印象に強く残っています。

次に、セフェム系経口薬の開発の経緯について述べます。ABPC や AMPC と同じ側鎖を 7 位に持つ第一世代のセフェム系経口薬は、いずれも類似した生理活性を持ち、グラム陰性菌に活性が弱く、 β -ラクタマーゼに不安定であるという弱点もまた同様でありました

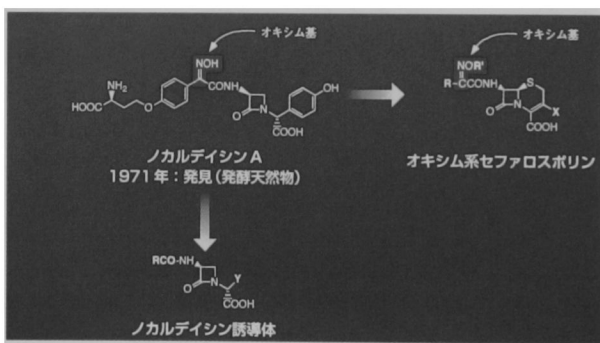


図 3 ノカルディシンの発見と 2 つの研究展開 (自然から学んで)

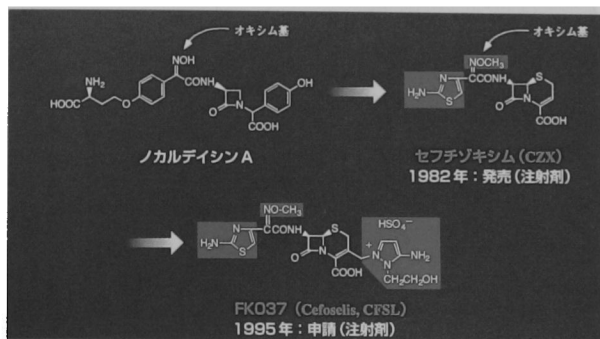


図 4 セフprozime および FK 037 の開発

(図5)。そこで、第三世代注射剤に匹敵する新規経口剤創出のため、以下のような作業仮説とアプローチ法で研究を進めました。経口剤は注射剤とは違って、抗菌活性と腸管からの吸収というまったく異次元の二つの生理活性を同時に満足しなければなりません。1975年、Addison はジ-またはトリペプチドの腸管からの吸収メカニズムに関する研究論文の中で、CEX もこれらペプチドと同様のメカニズムで吸収されている可能性があることを示唆しました(図6)。この論文に刺激され、第三世代のオキシム系セフェムの構造上に、CEX タイプとは異なるジ-またはトリペプチド様の構造を導入することにしました。ペプチドの末端はアミノ基かカルボキシル基の2つしかなく、ラットを用いた経口吸収のスクリーニングで、比較的容易に末端がカルボキシル基のCFIX に到達することができました。1987年、さらにはCFIX がH⁺を駆動力としてジペプチドキャリアー蛋白により、小腸上皮の細胞内に取り込まれることを証明しました(図7)。CFIX は、それまでの第一世代のセフェム系経口薬よりも強い抗菌力を示し、コンプライアンスも良好との評判を得たが、ブドウ球菌に対する活性は満足できるものではありませんでした。したがって、この点を改良することが次の研究目標となりました。CFIX の研究過程で、経口吸収がジペプチドキャリアー蛋白によって行われるのであれば、ペプチド末端はCEX のようなアミノ基でなくても酸性のカル

ボキシル基でもよいという結論を得ていました。酸性基で、しかもブドウ球菌に強い活性を示す7位側鎖はヒドロキシム基であり、このことは注射用オキシム系薬の研究の初期にすでに経験していました。このアイデアから、今度は大変効率よくCFDN に到達することができました(図8)。

最後に、今後克服すべき課題とその解決に向けてのセフェム系薬の研究動向をまとめました。(図9)。現在、治療上問題となっているのは、MRSA、ペニシリン耐性肺炎球菌、バンコマイシン耐性腸球菌等の多剤耐性グラム陽性菌、緑膿菌、そして新種の広域β-ラクタマーゼ産生菌などがあります。近年、耐性メカニズムに関する研究の進歩と相まって、これら多剤耐性グラム陽性菌のPBP に対し高い親和性を有する誘導体や、耐性因子の影響を受けにくい誘導体の研究、また外膜の鉄イオン輸送系に認識されて菌体内に取り込まれるカテコール・ピリドン型抗緑膿菌薬、そして新種の広域β-

薬剤名	発売年	RCO-	Y	薬剤名	発売年	RCO-	X
アンピシリン	1963	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	Na	セファログリシン	1969	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	<chem>CCOC(=O)O</chem>
シクラシリン	1972	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	H	セファレキシン	1970	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	<chem>CO</chem>
アモキシシリン	1975	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	H	セフラジン	1978	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	<chem>CO</chem>
				セファトリジン	1980	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	<chem>CN</chem>
				セファクロル	1982	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	<chem>Cl</chem>

図5 セフェム系経口剤(第1世代)(ペニシリンからの応用)

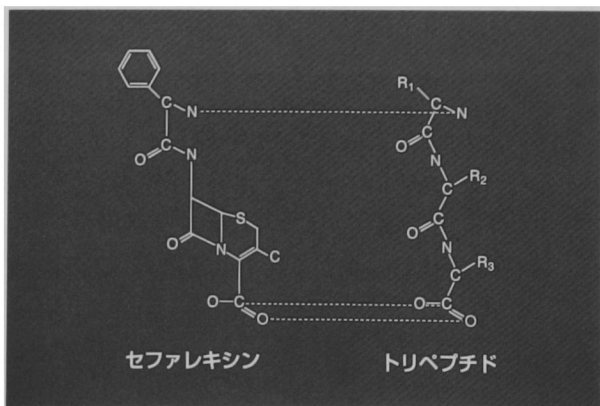


図6

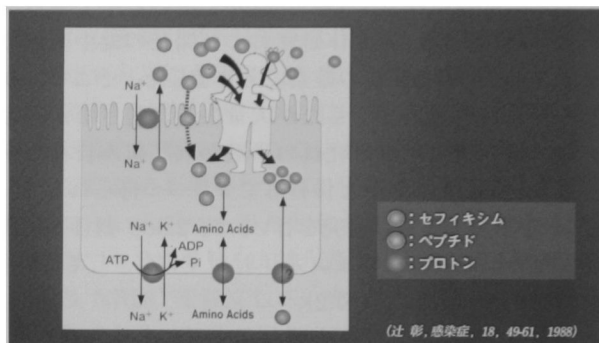


図7 セフィキシムの小腸からの吸収機構

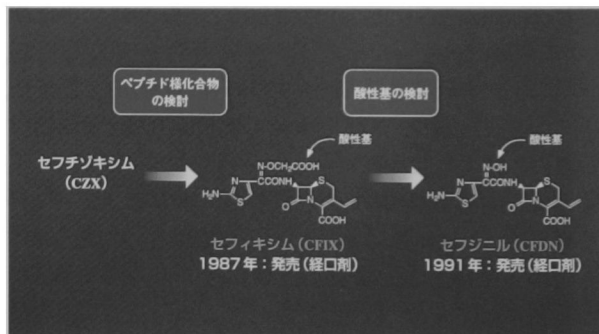


図8 セフィキシムおよびセフジニルの開発

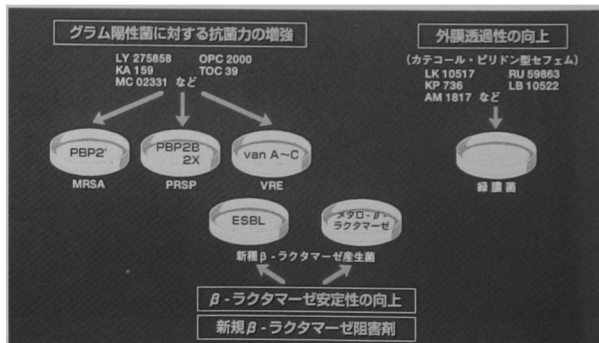


図9 今後克服すべき課題とセフェムの研究動向

ラクタマーゼにも安定な誘導体，新規 β -ラクタマーゼ阻害剤などの研究が活発に行われています。

このような研究を通じて β -ラクタム系抗生物質の新しい道が切り開かれ，今後も細菌感染症の化学療法に貢献していくことを願っております。

【副島】 高谷先生，どうもありがとうございました。先生からは藤沢薬品で手がけられたセファゾリン，オキシム系，セファロsporin系抗生物質の開発の経緯ということを通じて，大変示唆に富むお話を伺うことができました。藤沢薬品でのことが主でしたが，日本での多くの製薬企業が50年という歳月の間に，非常にたくさんの抗菌薬開発の上での知識と技術というものを蓄積してきているということを痛感しました。

感染症の変貌ということが言われて久しく，確かに多くの変化が起こっています。正しい先見性と決断が求められる時代でもあります。しかし，感染症がなくなってしまうということはありません。今後新たな感染症対策ということを含めて，こういったいままでのすぐれた知識と技術が大きく生かされることを期待しまして，終わりにさせていただきます。どうもありがとうございました。

第二部：ペニシリンのこれからの道

1. カルバペネム系薬，ベネム系薬の今後の動向

司会：熊本 悦明

札幌医科大学名誉教授

【熊本】 それでは午後のセッションの初めの「ペニシリンのこれからの道」というタイトルのパネルディスカッションを始めさせていただきます。午前中，ペニシリンの開発からのセファロsporinの開発。いまの現在に至るところまでの β -lactam系のヒストリーについての詳しいお話を伺いましたが，現時点において，この β -lactam系の薬剤の状況と，さらにこれからどのように進むであろうかという点についてのディスカッションをするようにというご命令を受けています。きょうは4人のスピーカーの先生方にお話を伺って，時間の許す限りラウンドディスカッションとしてのディスカッションをしたいと思っております。

いまから100年前の1895年に，有名な小説でクオ・ヴァディス「何処へ行き給うか」という小説があります。内容はサイエンスと関係ありませんけれども，まさにこの β -lactam薬に関して，きょうはクオ・ヴァディスということが問いかけてられているのではないかと思うのですが，これからの展望もディスカッション

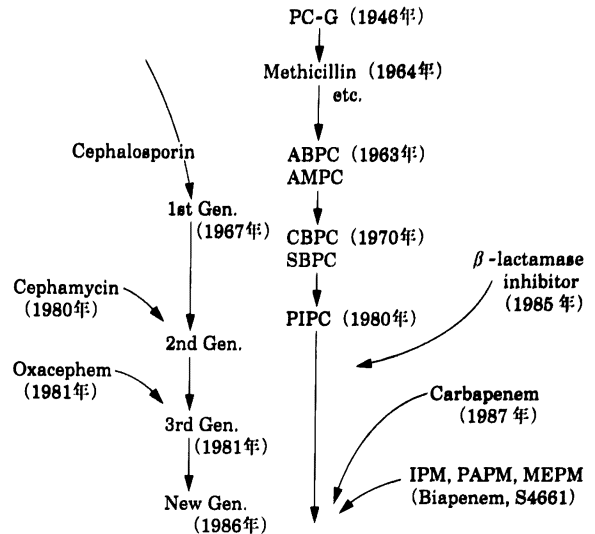


図1 β -lactam薬の歴史

の中に入れながら，現状の分析と，将来に向けての議論をしたいと思っております。

図1は， β -lactam系の薬剤の歴史ですが，さきほど来のペニシリンの開発。そして，ペニシリンが桿菌系に比較的弱かったのが，桿菌にも効くようになった段階で耐性菌が出てきたということで，セファロsporin系の薬剤が開発され，そして現在に至ってきているわけです。

そのセファロsporin系の薬剤がグラム陰性桿菌系には非常に強力であるけれども，桿菌系に弱いということで，改めてこのカルバペネム系とかベネム系の薬が，球菌，桿菌両方に spectrumを広げて登場して，現時点における最先端の β -lactam系の薬剤として臨床応用されているわけです。これが将来どうなるか。“ β -lactam薬のクオ・ヴァディス”ということになるわけです。

そういうことで，現在の使用薬剤である，最先端をいっているカルバペネムとベネム系の薬剤について，まず創薬側のおふたりの先生のお話を伺った上で，臨床系のふたりのドクターからのご意見を戴くようスケジュールを決めております。その後でその4人の方と一緒にディスカッションをしたいと考えております。

それではまず，カルバペネム系の薬剤の創薬の関係の立場としてのお話を三共製薬の生物研究所長であられる岩田正之先生からお話を伺います。それぞれのスピーカーの方の詳しいご紹介をすると，とても時間の関係で触れられないので，簡単にご紹介させていただきますが，岩田先生は北海道大学の獣医学部を34年にご卒業になって，獣医学博士の学位を修得し，いま申しましたように，現在生物研究所の所長として創薬関係のお仕事に活躍しておられます。それでは岩田先生，お願いいたします。