



Master's Lectures – 24

わが国の抗感染症薬開発史を辿る(前編)

北里大学大村智記念研究所 客員教授

やぎさわ もり まさ
八木澤 守 正
Morimasa YAGISAWA

はじめに “製薬”から“創薬”への変遷

筆者は1998～2013年の15年間にわたり、薬学部の教壇に立つ機会があったが、その間に「製薬」と「創薬」の両領域の講義を行ってきた。一般の人たちは、「創薬」は「製薬」の一部であると思われるのであろうが、薬学を学ぶ人たちはそれら二つの領域の間の、研究姿勢の基本的な相違を認識すべきであることを啓発してきた。ちなみに、「製薬」と「創薬」の英語訳は drug manufacture と drug discovery であって、“医薬品を製造”することと“医薬品を発見”することの相違があり、両者は異なる目的に対する異なる取り組みであると理解される。もちろん、「製薬」には pharmacy という薬を巡る総括的で広範な意味を表す英語訳があり、「創薬」はその範囲に含まれるという定義付けは妥当である。

わが国の「製薬」の歴史は古く、江戸時代末期の寛政4年(1792年)に江戸城内二の丸に製薬所が設けられ、文久元年(1861年)蘭方医伊東玄朴が21種の“洋薬”の製造を開始したことが記録されている。それら21種の“洋薬”とは、硫酸、硝酸、亜鉛華、硫酸亜鉛、ヨード鉄、甘汞(カンコウ)、昇汞(ショウコウ)など、従来の和漢薬とは異なる薬効を示す西洋からの輸入医薬品であった。江戸城内の製薬所においては、輸入する“洋薬”に品質が類似する模倣医薬品を製造していたため、「製薬」の用語には後発医薬品を製造するというイメージが払拭されず、その後、明治時代の初期に大阪道修町の和漢薬の薬種商が“洋薬”の輸入販売に転じて「製薬

会社」を名乗り始めた後も、新薬の創製を意味する「創薬」は芽生えていなかった。

わが国の「創薬」の歴史をたどると、“和薬”と見なすことができるトリカブトなどの矢毒や健胃剤のセンブリなどがあるが、史実として確実であるのは、華岡青洲がチョウセンアサガオなど数種の薬草を配合した麻酔薬「通仙散」を創製し、1804年に同薬を用いて世界初の全身麻酔による手術を成功させた業績である。これは、近代麻酔の祖とされる英国のウィリアム・モートンによるエーテル麻酔下手術の成功の40年前の業績であり、目的とする薬効を示す新薬を創製した、わが国初の「創薬」であったと考えることができる。

近代薬学における「創薬」は、1884年(明治17年)にドイツから帰国し、東京大学医学部製薬学科教授に就任した長井長義が、1885年に製薬長として兼任していた国策会社大日本製薬株式会社において、“漢方”の麻黄の気管支拡張作用の本質であるエフェドリンを結晶として単離し、ぜんそく治療薬として創製したことが端緒であるとされている。長井長義は、1887年(明治20年)に日本薬学会の初代会頭に就任したが、1890年の日本薬学会10周年記念講演において“薬学の使命は、新薬物の創製にあり”と述べている。

日本薬学会では、太平洋戦争が終結し平和国家として再出発した1945年を“創薬の黎明期”と位置付け、同学会が1964年に発出した「薬学研究白書(宮木高明委員長)」では“医薬の創製”を提唱しており、1984年に「21世紀薬学創造委員会(野口照久委員長)」から“創薬科学”の確立が提唱された。

I. 抗感染症薬の創薬前史

1. 結核の新治療薬ツベルクリン

わが国における抗感染症薬の開発研究の歴史は、1890年（明治23年）8月にベルリン大学のローベルト・コッホが、万国医学会で予報的に発表した、肺結核治療の新薬ツベルクリンの導入に端を発している。コッホが結核新薬¹⁾について発表したのは同年11月13日のドイツ医学週報であったが、同年12月に、内務省衛生局長の長與専齋はコッホ研究室に留学中の北里柴三郎にツベルクリンの知識を学ばせるために、留学期間を延長する財資として皇室費よりの下賜金を得ている。翌1891年1月刊行の大日本私立衛生会雑誌には、長與専齋が「古弗氏肺癆療法の大発明に就いて」という題名で前書きし、コッホの論文の全文訳が掲載され、続けてドイツの医師らによる臨床試験成績報告が掲載されており、新薬の効能が詳しく解説されていた。そして同年3月末には、ツベルクリン液40滴（約10mL、2グラム）が内務省衛生局東京衛生試験所長の中濱東一郎（ジョン万次郎の長男）の手元に届いており、4月の大日本私立衛生会常会において、2,000倍希釈液を注射した結核モルモットで結核菌接種部の潰瘍がほとんど消失したことが報告されている。

国内におけるツベルクリンの臨床試験は、帝国大学医科大学（東京大学医学部から改称）の佐々木政吉、青山胤通、佐藤三吉、弘田長、伊勢錠五郎、三浦謹之助、エルビン・フォン・ベルツ、ユリウス・カール・スクリバの8教授が個別に行った。それらの臨床試験成績は、何れも同年4月の官報に報告されているが、例えば4月18日のベルツの報告では、対象患者15名中、肺結核の診断が確実である10名の中の1名が2mg注射で反応し、7名は多量を用いて反応したが、2名は全く反応しなかったとしている。4月23日のスクリバの報告では15名の患者に投与して1名は結核が治癒し、5名はかなり軽快したが、6名は症状に変化なく、3名は肺または腺に新たな患部が認められたとしている。4月25日の青山胤通の報告では、対象患者17名の中の結核

患者9名と結核の疑い有る患者4名であり、3名は1mg投与に反応し、1名は増量により潰瘍が縮小したとしている。これらの報告が、同年3月末に中濱の手元に届いた試料を用いて半月ほどの期間で行われた臨床試験成績であり、現在の結核の診断基準や標準治療における病態の判断基準には合致しないとしても、不治の業病として恐れられていた結核の治療法が開発されたことに対する、驚きと喜びがあったことと推測される。

一方、帝国大学では同年3月に、ミュンヘン大学に留学中の医科大学助教授の坪井次郎をベルリン伝染病研究所のコッホの下に赴かせ、新療法の伝習を受けるように命じた。坪井は同年5月に文部大臣に報告書を提出しているが、官報に掲載された同報告書には、ツベルクリンの発明の背景、薬液の製造法、性状、成分、注射法、注射量、保存期間などと併せて臨床試験成績が記述されており、内科的結核患者1,061人において治癒13人、著しく快復171人、快復傾向194人、無効586人、死亡46人という成績であり、外科的結核患者708人においても治癒15人、著しく快復237人という成績であって、わずか数か月の間の治療において、治癒した症例や著しい快復症例が多数報告されていたことは、驚きであったことと推測される。

ツベルクリンの導入について、中濱東一郎の関与が大きかったことは注目し得る。1891年4月20日の官報に「東京衛生試験所長中濱東一郎より報告したるコヒ結核治療薬『トベルクリン』試験成績の第一は左の如し（内務省）」と題して、結核菌の産出した有機物であるが、有効成分が未詳の試料の物理化学的性状の解析結果と、結核患者の痰を接種して結核症状を呈する印度豚（モルモット）の作成について報告されている。続く4月22日と4月27日の官報に「トベルクリン」による「結核性印度豚」の治療試験の成績が報告されており、治療により結核性潰瘍はほとんど全治したが、治療しなかった対照群は病勢が危険となり、潰瘍が増大したことにより「トベルクリン」の治療効果が証明されたと結論している。さらに興味深いことは、翌1892年1月11日の官報に報告された「コヒ結核治療液『ツベルクリン』製造法に付き東京衛生試験所長中濱東一郎

よりの報告左の如し（内務省）」と題する記事に、コッホはツベルクリンの製造法を公表していないが結核菌の産出物であることを明言しているので、衛生試験所でも試験製造したところ、その性状と動物試験による治療効果検定で、コッホのツベルクリンと同等の製剤を得たことを確認したと報告されていることである。その品質については、コッホの助手であるリベルツに問い合わせしており、製品間の誤差範囲の相違にとどまっていることを確認している。この中濱東一郎による「国産ツベルクリン」の製造は、上述の江戸城二の丸製薬所における“洋薬”の製造と同様に、わが国における“製薬”の歴史の一里塚であると考えられるし、近代薬学における“後発医薬品製造”の端緒であったのではないかと思われるのである。

ツベルクリンは、1891年5月2日の官報に内務大臣西郷従道の名前で内務省令第3号として「コッホ結核病治療液（テュベルクリン）は官立府県立病院に限り之の使用することを得…」として限定的な使用が許可されたが、1892年5月までに570例ほどの治療例が報告されており、全治50例、軽快266例という記録が残されている。しかしながら、その副作用の強さや欧州におけるウイロヒョウらによるツベルクリン排斥の動きから、国内での使用がなくなり、自然に消滅してしまった。ドイツにおいて排斥されたコッホが、アフリカで再起を期した経緯や、ツベルクリンの成果を土産として帰国するはずであった北里柴三郎の苦境など、ツベルクリンを巡る逸話は多いが、ここでは割愛する。

一方、ツベルクリンの結核菌罹患患者に対する皮膚反応の診断的価値については、1907年にオーストリアのピルキットが検査法を確立しており、1910年代初期にはわが国の小学校や軍隊での集団検診に用いられており、ツベルクリンは結核治療薬から結核診断薬へと変貌を遂げたのである。

2. アフリカ睡眠病治療薬アトキシール

アフリカの赤道付近の土着病であるアフリカ睡眠病の原因がツエツエ蠅の媒介する原虫のトリパノゾーマ感染であることが1902年に解明され、同年に亜ヒ酸ソーダが治療効果を示すことが示唆された

ことから、ヒ素誘導体を対象とする探索研究が行われ、1863年に合成されていたアトキシールのアフリカ睡眠病に対する有効性が1905年に確認され、治療薬として開発²⁾された。わが国では1907年12月に三共薬品合資会社（後の三共）からアトキシールが発売されたが、熱帯病であるアフリカ睡眠病の治療薬アトキシールが温帯の日本で発売された意義に疑問が呈されている。しかしながら、鎖国により中断していたわが国の南洋進出が明治初期に復活し、1895年に日清戦争に勝利して日清講和条約が締結されると共に旺盛になり、1905年の日露戦争終結後にはマレーのゴム栽培や、タバオを中心とするマニラ麻栽培など現地事業の興隆があり、一層旺盛となったことから、マラリアなどの熱帯病の罹患者が増加していたという、社会情勢を反映していたと理解することができる。

わが国において実用化された抗感染症薬の第一号は、江戸時代後期のマラリア〔瘧（おこり）〕に対する蘭方医薬のキナの樹皮（キニーネ含有）であったかも知れないが、近代薬学において実用化された第一号の抗感染症薬は、ドイツから輸入されたアトキシールであったと考えることができる。

3. エールリッヒ・志賀によるトリパンロートの発見

フランスのパストゥール研究所のラヴェランが、1902年にアフリカ睡眠病を起因するトリパノゾーマの動物接種に成功しており、トリパノゾーマ接種マウスをもらい受けたドイツの実験治療研究所のパウロ・エールリッヒは、抗トリパノゾーマ化合物の探索研究に着手した。折しも、伝染病研究所の北里柴三郎の命により1901年にエールリッヒの許に留学した志賀潔は、その探索研究の助手に任じられ、エールリッヒが最も得意とする色素剤、特にアニリン系の多種多様な化合物を探索源として実験治療を行った。治療効果が高く、動物に対する毒性が低い化合物の探索研究が1年半続けられ、数百種の化合物の評価を経て、1904年春に赤色のベンチジン誘導体が選択され、トリパンロートと名付けられた。

トリパンロートは実験感染においてトリパノゾーマに有効であるが、試験管内では無効であり、この現象は生体内でトリパンロートにより増殖を止めら

れたトリパノゾーマが、白血球の貪食作用により死滅すると説明された。同年6月のベルリン臨床週報にエールリッヒ・志賀の名前で「トリパノゾーマ病に対する色素治療試験」と題する研究成果報告³⁾が行われ、世界の学界に大きな反響を呼び起こした。世界に先駆ける感染症に対する化学療法剤の発見であった。

ところが、トリパンロートは十数種存在するトリパノゾーマの中のカデーラ・トリパノゾーマに対してのみ有効であり、ウシなどの起因原虫であるナガナ・トリパノゾーマには無効であり、全てのトリパノゾーマ病に有効な治療薬とはならなかった。ヒトのトリパノゾーマ病であるアフリカ睡眠病に有効な色素剤は、ドイツのバイエル社で1916年に発見されたスラミン（ゲルマニン[®]）が最初に実用化された治療薬となった。

II. 抗感染症薬の創薬第一号 サルバルサン

ローベルト・コッホがアフリカ睡眠病の治療にアトキシールを用いたが、副作用として失明が多発⁴⁾したことから、共同研究者のパウロ・エールリッヒは副作用の少ないヒ素誘導体の研究を進めた。志賀潔の実験によれば、トリパノゾーマ感染マウスはアトキシールで一時的に救命されるが、再発により斃死することが認められており、再発が起こらない誘導体も探索対象とされた。再発は、病原体トリパノゾーマがアトキシールに耐性化したためであり、病原体が耐性化し難い誘導体の探索研究は、現在においても抗感染症薬の創製研究の主要な観点の一つである。

一方、梅毒の起炎菌であるトレポネーマ・パリダムは、1905年にドイツのシャウデンとホフマンにより発見されたが、当初は螺旋状のスピロヘータの仲間であると判定されず、原虫のトリパノゾーマの仲間であると報告されたことから、エールリッヒの興味を引いたことが、エールリッヒ・秦による梅毒治療薬サルバルサンの創製へと繋がった。

志賀潔はトリパンロートの発見を終えて1904年春に帰国の途についたが、その交代として北里柴三

郎の命により秦佐八郎が1907年にベルリンのコッホ研究所に留学し、翌1908年にエールリッヒの研究所に移籍した。秦佐八郎の探索研究はトリパノゾーマに対するトリパンロートの追試から始まり、青色のトリパンブラウ、紫色のトリパンヴァイオレットと続き、ヒ素化合物はエールリッヒがデザインし、カッセラ社の化学者が既に合成していた400に近い化合物を、片っ端しから感染マウスで評価を行った。

一方、細菌が発見された当初から螺旋菌の存在が知られており、1835年にスピロヘータという名称が付されたが、病原性のスピロヘータとして最初に同定されたのは、回帰熱スピロヘータ（現在はボレリアと呼ばれる）であり1873年に発見されている。秦佐八郎は、マウスおよびラットにおける回帰熱スピロヘータの実験感染系を用いて、膨大な数の色素化合物とヒ素化合物の評価を行い、“アルゼノ化合物”の中の606号と名付けられた化合物を選択した（図1）。606号は実験感染マウスを全治するには800倍希釈溶液が必要であり、マウスに致死的な毒性を示さない溶液は250倍希釈であるので、治療(C)/毒性(T)=800/250=3.2となり、化学療法係数(C/T)は3.2と表示された。これを、2,000倍溶液として3回の複数回注射を行うとマウスは全治するので、化学療法係数はC/T=2,000/250=8.0となり安全な治療法であると考えられた。さらに、秦佐八郎は他のスピロヘータ感染で606号の効果を試すために、鶏のスピロヘータ病の治療試験を行い、筋注投与で化学療法係数がアトキシールの10倍であることを確認している。

梅毒の病原スピロヘータ（トレポネーマ）は1905年に発見されたが、現在でも試験管内で培養するこ

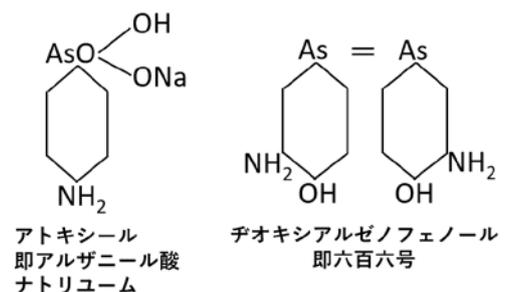


図1 アトキシールとサルバルサンの構造
秦佐八郎著「化学療法の研究」より

とが不可能であり、1908年にイタリアのパロージが開発した、ウサギの睾丸に接種する方法で継代培養されている。秦佐八郎は、パロージの報告の直後にイタリアに赴き、接種法を修得すると共に接種ウサギを持ち帰り、旺盛な治療試験を繰り返した。当時のフランクフルト周辺では、全ての雄ウサギが秦佐八郎の実験に提供されていたと伝えられている。1909年8月、エールリッヒ・秦は606号ヒ素化合物が梅毒スピロヘータに対して特異な効力を有する事を確認した。それらの基礎的な実験成績は、ドイツ各地の臨床家による梅毒治療試験の成績と合わせて、1910年4月にウィスバーデンで開催されたドイツ内科医学会の席上で発表⁵⁾され、その臨床的な有効性が示されたことから、感染症治療における化学療法剤の第一号であると考えられている。この606号ヒ素化合物は、ヘキスト社が1910年12月から製造販売することとなり、その化合物名を同社が既に登録していたサルバルサンと名付けたが、その意味はラテン語で“健康を助ける”であり、当時の梅毒がいかに深刻な業病であったかを思わせる命名であった。かくして、実用化された抗感染症薬の創薬第一号であるサルバルサンが誕生したのである。

III. 国産サルバルサンの製造

秦佐八郎はサルバルサンの学会発表を終えて1910年8月に帰国し、伝染病研究所において日本国内での化学療法研究の遂行を啓発すると共に、サルバルサンの臨床研究の総括責任者を務めた。当時の梅毒は社会的に大きな問題であり、特に若い男性の集団である陸海軍では、戦力の弱体化に繋がる深刻な課題であった。筆者の祖父の八木澤正雄陸軍一等軍医は、陸軍省医務局長森林太郎（鷗外）の命により伝染病研究所に派遣されており、サルバルサンの臨床研究に参画して研究成果を報告⁶⁾（図2）している。

サルバルサンはドイツのヘキスト社から三共合資会社が輸入販売（商品名「駆黴剤サルバルサン」）していたが、当時は梅毒罹患者が著しく多く、死亡症例も多かったため多用された。ただし、1回の注射が20円（現在の40万円に相当）と高価であった

ので、庶民の治療薬とはならなかった。

1914年に第一次世界大戦が勃発し、敵国となったドイツからの医薬品の輸入が途絶えたことに伴い、輸入サルバルサンに代わる国産代替薬品の製造が行われた。三共株式会社は東京帝国大学農科大学鈴木梅太郎教授が合成⁷⁾したアルサミノールおよびネオアルサミノールを、秦佐八郎の協力を得て製品化した。一方、南満州鉄道中央研究所の慶松勝左衛門はサルバルサンの合成に成功し、その名称を「アーセミン」と登録して事業化に乗り出しアーセミン商会（後の第一製薬）を設立した。同社はアーセミン、ネオアーセミンおよびタンバルサン（東京帝国大学医科大学薬学科丹波敬三教授が合成）を製品化した。

東京帝国大学医科大学長青山胤通の要請を受けた同大学理科大学化学科松原行一教授は、大学院学生岩垂亨理学士にサルバルサンの合成を指示した。その合成に成功した岩垂亨は、東京帝国大学山川健次郎総長の承認の下に萬有舎製薬株式会社（後の萬有製薬）を設立し、その化合物をエーラミゾールおよびネオスチバスサンとして製品化した。

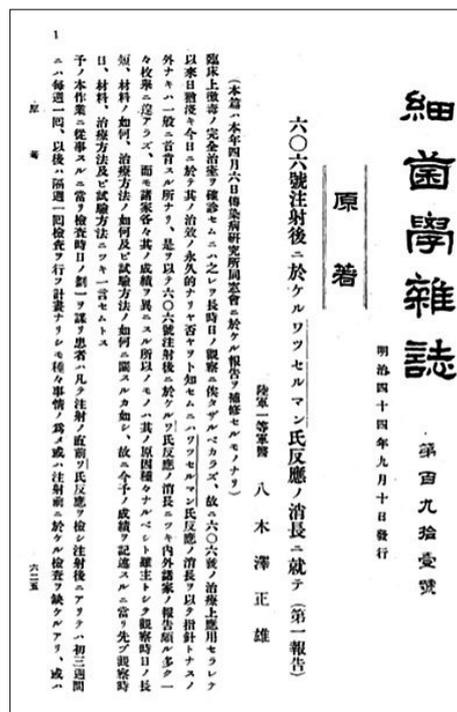


図2 日本国内におけるサルバルサンの臨床研究
(文献6)より転載)

当時のわが国におけるサルバルサンの存在意義は、その後に存続する大手製薬会社2社の創設を促すほど大きなものであったことを物語っている。さらに、当時の世界の最先端の合成化学技術を誇っていたドイツに劣らない、高品質の医薬品を国内で製品化できるという製薬技術が培われたことは画期的なことであった。

IV. 第二次世界大戦中の サルファ剤の製造

1914年7月末に始まった第一次世界大戦は1918年11月半ばに終戦を迎えたが、この1918年の3月から人類史上で最大のパンデミックと言われているインフルエンザ“スペイン風邪”がまん延し始め、1920年2月に第3波が終息するまでの間に世界人口18～19億人の27～33%に相当する4.9～6.3億人が罹患し、4,000～5,000万人が死亡したと伝えられている。戦後の混乱に乗じてコレラ、赤痢、チフス、発疹チフス、ジフテリア、マラリアなどの伝染病が流行したが、消毒と患者隔離程度の対応しかできず、有効な治療法は存在していなかったが、南方からの帰国者により持ち込まれる再帰熱（回帰熱）に対してサルバルサンが有効であった記録が残されている。

第一次世界大戦の終戦後も世界各地で小規模な戦争が勃発しており、戦傷者の化膿症、破傷風、肺炎、敗血症など感染症は深刻な問題であった。英国のアレキサンダー・フレミングによる1929年のペニシリンの発見には、負傷兵の創傷を消毒する事が白血球の貪食作用を阻害するので、消毒剤に代わる治療薬が求められていたという背景があった。さらに、ドイツのゲルハルト・ドーマクが1932年に赤色プロントジルがレンサ球菌感染症に有効であることを見出し、服用量などの検討後の1935年に世界初のサルファ剤系合成抗菌薬として発表した。赤色プロントジルの抗菌力の本質が部分構造であるスルファニルアミド（スルファミン）であることが解明され、世界各国でスルファミンが合成され臨床使用され始めたが、わが国では1937年に第一製薬が商品名テラポールとして発売したのを端緒に、山之内製薬、武田薬品など数社が製造販売した。1939年の

第二次世界大戦勃発後は、軍陣薬学としてスルファピリジンと共に大量に生産され、傷病者の治療に使用された。しかしながら、わが国独自のサルファ剤研究による新規化合物は開発されなかった。

V. ペニシリンの再発見と日本における “碧素”の創製

第二次世界大戦は軍人2,500万人と民間人5,500万人の犠牲者が出るほど過酷なものであったが、軍事目的で膨大な資金と人智を集約して研究開発された技術や製品が、戦後の民生品の供給に多大な恩恵を与えている。その最たる例がペニシリンの実用化であると言われているが、英国オックスフォード大学のハワード・フローリーとエルンスト・チェインらのグループが、傷病兵の治療薬の探索研究においてリゾチームの殺菌力に注目し、リゾチームの発見者であるフレミングが1929年の英国実験病理学雑誌に公表していたペニシリン発見の論文を読み、追試を行った。そして、1940年のLancet誌にペニシリンが細菌感染症治療薬となる可能性を提唱したことが“ペニシリンの再発見”と呼ばれている。フレミングはペニシリンの発見の当初から化学療法薬としての開発研究を進め、1936年までに数報の論文を著述しているが、St. Mary病院の狭い研究室において、一人で化学的に不安定なペニシリンの単離・精製を行うことには限界があった。ペニシリンを生産するペニシリウム・ノタツムの純粋培養菌株をフローリーたちに渡した後は、多人数のグループ研究により一挙に研究が進展した。ペニシリンの開発研究は、戦火が激しい英国から静かな米国へ受け継がれ、短時日のうちに工業的な大量生産が可能となり、医薬品として戦地に届けられて多くの傷病兵を救命した。

フローリーたちによるペニシリンの研究成果はマンフレッド・キーゼにより1943年8月7日号のドイツ臨床週報に紹介されていたが、その雑誌が戦火を潜り抜けて同年12月に文部省科学局調査課の長井維理（“日本薬学の父”と称される長井長義の次男）に届いており、陸軍軍医学校研究部への協力を依頼に訪れた稲垣克彦軍医少佐に貸し出された。その夜に開かれた同研究部の会議には東京帝国大学医

学部微生物学教室の梅澤濱夫助手、同物量内科の鳥居敏雄助手、中央気象台の増山元三郎技師、根津化学研究所佐藤弘一嘱託の4名の研究協力者が出席しており、キーゼの総説論文が論議の中心となり、同総説を梅澤濱夫が翻訳することとされた。

梅澤濱夫の翻訳文は1944年1月5日に稲垣少佐に提出され、1月18日には同翻訳文を付して陸軍省医務局に対してペニシリン研究開始の意見具申が行われた。陸軍省の決定は迅速であり、同月27日に陸軍大臣より陸軍軍医学校に対して「ペニシリン類化学療法剤の研究」の依命通牒が発出された。2月1日には第1回「ペニシリン委員会」が開催され、医学領域は田宮猛雄（東京帝大）、小林六造（慶大）ら8名、薬学領域は柴田桂太（岩田研）、石館守三（東京帝大）ら6名、農学領域は坂口謹一郎および藪田貞治郎（共に東京帝大）、片桐英郎（京都帝大）ら6名、理学・工学領域は久保秀雄（名古屋帝大）、大槻虎男（東京女高師）ら7名、陸軍軍医関係8名の総勢35名からなる学際的な委員会が組織され、さらに各領域の協力者約20名が委嘱された。

同委員会の委員の研究室ではペニシリン生産菌の探索、抗菌力検定法の確立、活性物質の抽出・精製、化学構造の解析などが懸命に行われ、2か月に1回の委員会において各個の研究成果が報告された。そして、わずか8か月後の10月9日の小委員会において東北帝大医学部細菌学教室の黒屋政彦らが、独自に調製したペニシリン試料による外科および皮膚科領域の感染症6例の治療成績を報告し、東京帝大伝染病研究所の細谷省吾研究室で得た粗抽出液

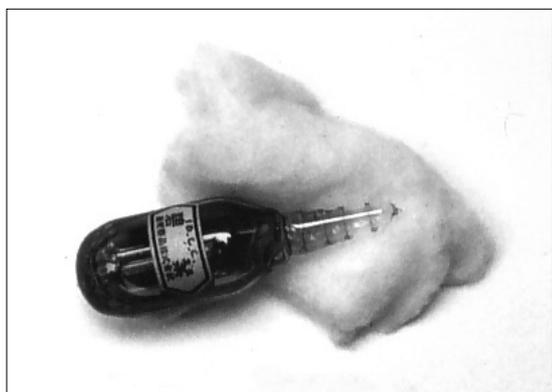


図3 現存する“碧素アンプル”
(八木澤行正撮影)

を用いて東京帝大槻外科の塩田時夫医師が東京養育院で蜂窩織炎を含む4例の治療成績を報告しており、既にわが国独自のペニシリン製造の兆しが得られていた。

さらに、同年10月30日の第6回委員会では、梅澤濱夫が藪田研究室で研究が進んでいたY176株を用いた培養から得た濃縮液から、兄の梅澤純夫（慶應義塾大学工学部）がペニシリンのバリウム塩およびカルシウム塩を得て化学分析を行ったところ、その分析値がキーゼの総説に記述されていた値と合致した。梅澤濱夫の回顧録によると、その純度は20%程度であったが、委員会において国産ペニシリンの創製研究が完成されたことが確認され、次の段階として実用化に向けた工業生産の検討が始められたとされている。

なお、同年12月7日に「ペニシリン」は英米の名前であり「敵性用語」であると見なされ、和名として生産菌の着色に基づく“碧素”を用いることが決定された。大量生産に向けての工業化の検討が進められ、12月23日の第7回委員会には森永食糧工業より精製碧素液（50単位/mL）の1.5L分のアンプル製品が提出された。この“碧素アンプル”の1本が現存（図3）していて岐阜各務原市川島の「内藤記念くすり博物館」に展示されており、国立科学博物館の「重要科学技術史資料第00276号（2019年9月10日）」として指定⁸⁾を受け（図4）、日本化学会の「認定化学遺産第065号（2024年2月）」の一部分として指定されている。森永食糧工業における生産能力は1945年2月に月産1.5kgの粉末であったと報告されているが、乾燥法が確立されておらず含有量の半分以上は失活していたようである。

森永食糧工業に続けて、萬有製薬や山形合同食品（明治製菓の傘下）なども陸軍軍医学校からの要請に応じて“碧素”の工業生産に着手し、中国大陸の日本軍の駐屯地でも現地生産を行い前線の傷病兵の治療に用いたことが記録に残されているが、“碧素生産”は最重要の軍事機密であったため1944年11月の工業生産開始時点から1945年8月の終戦までの間に生産された“碧素”の数量の記録は残されていない。

その一方で、“碧素”製品の含有力価を検定する

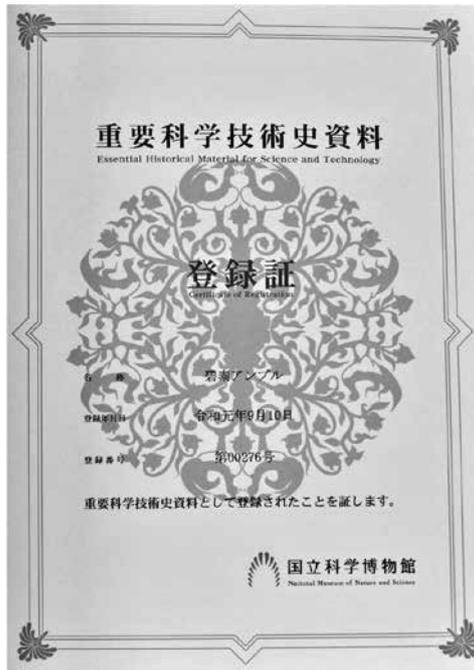


図4 “碧素アンプル”の「重要科学技術史資料」への登録証

(画像提供：日本感染症医薬品協会)
(文献8)より転載)

方法の確立と臨床で治療に用いる用法・用量の検討が行われた。それらの全てが初めての検討事項であり、乏しい情報の下に独自に進めた検討において蓄えられた技術と知見が、戦後のわが国の抗生物質研究の基礎となったのである。なお、戦時中の“碧素”の創製については角田房子著「碧素・日本ペニシリン物語」⁹⁾に詳細に記述されている。

(前編終わり、後編に続く)

文献

- 1) Koch R:「ツベルクリン」の新剤に就いて。細菌学雑誌, 1897; 1897(18): 285-296. DOI: 10.14828/jsb1895.1897.285
- 2) 摘録(佐藤): 睡眠病研究独逸派遣員の終結報告。亜弗利加ウガンタに於いて コッホ(4月25日附及9月5日附)(D.M.W. No.48, 1907)。細菌学雑誌, 1908; 1908(109): 112-113. DOI: 10.14828/jsb1895.1908.109
- 3) エールリッヒ P, 志賀潔:「トリパノゾーム」病の色素治療的研究。細菌学雑誌, 1905; 1905(117): 471-483. DOI: 10.14828/jsb1895.1905.471
- 4) 北里柴三郎: 欧州視察談。細菌学雑誌, 1909; 1909(170): 876-884. DOI: 10.14828/jsb1895.1909.170_876
- 5) 秦佐八郎:「スピロヘーテ」病の化学療法に関する実験的研究。細菌学雑誌, 1910; 1910(176): 561-567. DOI: 10.14828/jsb1895.1910.561
- 6) 八木澤正雄: 六〇六号注射後におけるワッセルマン氏反応の消長に就いて(第一報告)。細菌学雑誌, 1911; 1911(191): 625-650. [秦佐八郎博士の附記がある] DOI: 10.14828/jsb1895.1911.625
- 7) 高野六郎: 鈴木氏製「アルサミノール」の臨床実験報告。細菌学雑誌, 1916; 1916(243): 153-168. DOI: 10.14828/jsb1895.1916.153
- 8) 八木澤守正, 松本邦男, 加藤博之, 岩田敏: “碧素アンプル”の「重要科学技術史資料」への登録。化療会誌, 2020; 68(3): 330-344
- 9) 角田房子著「碧素・日本ペニシリン物語」, 1978年; 新潮社