明治・大正・昭和の細菌学者達 5

秦 佐八郎

—梅毒治療薬・606号(サルバルサン)の発見—

たけ だ よし ふみ
竹 田 美 文
Yoshifumi TAKEDA

I. 岡山第三高等学校医学部

秦佐八郎は、明治6年(1873年)石見国美濃郡都茂村(現在の島根県益田市)の山根家で生まれ、明治20年(1887年)に秦家の養子となった。明治24年(1891年)、医学を志し、岡山第三高等学校医学部(現在の岡山大学医学部)に入学した。明治28年(1895年)同校を卒業し、約1年間軍務に就いた後、明治30年(1897年)岡山県立病院に勤務し、かたわら岡山第三高等学校医学部(岡山第三高等学校医学部から改名)の荒木寅三郎の指導を受けた。

荒木寅三郎は、明治20年(1887年)東京帝国大学医科大学(現在の東京大学医学部)を卒業後、明治22年(1889年)ドイツに留学し、シュトラースブルグ大学で近代生化学の祖の一人と言われるホッペ・ザイラー(Ernst Felex Immanuel Hoppe-Seyler, 1825-1910)の下で生化学を学んだ。帰国後、明治29年(1896年)、岡山第三高等学校医学部の生理学・衛生学の教授に就任していた。ちなみに荒木は、後に京都帝国大学医科大学(現在の京都大学医学部)の初代医化学教授に就き、また京都帝国大学総長を務めた。

秦佐八郎が岡山県立病院在任中、荒木寅三郎に生化学を学んだことは、秦の研究人生に大きな影響を与えた。

II. 伝染病研究所入所

明治31年(1898年)8月、秦は北里柴三郎が所長を務める大日本私立衛生会伝染病研究所に入所した。北里柴三郎が香港でペスト菌を発見したのが明

治27年(1894年)、志賀潔が赤痢菌を発見したのが明治30年(1897年)、伝染病研究所は明治25年(1892年)の創立から僅かにして、黄金時代ともいべき時期であった。一方において、「果たして北里が報告したペスト菌は真にペストの病原菌か」という激しい論争が国内の学界で起こっていた最中でもあった。

伝染病研究所で秦が取り組んだのはペストに関する研究であった。「秦佐八郎小伝」(秦八千代著:北里研究所、1952)には、「(ペストに関する研究)後に明治四十年の独逸留学直前まで継続されましたが、その間単に研究室に於ける実験研究に止まらず、屢々ペスト発生の現地に赴いて、防疫の実務に携ったのであります。我国に初めてペストの流行を見たのは、明治三十二年十一月、神戸市に発生したものと記録されておりますが、その際も直ちに北里先生に随つて流行地に赴き、防疫当事者の一人として種々撲滅の方策を講じたのを始め、同三十四年、和歌山県湯浅町に同病が猖獗した折には、危険を冒して長期間現地に踏み止まり、予防、治療の指揮をとつて、その絶滅を図ったのであります。」と記述されている。

III. ドイツ留学

明治40年(1907年)7月、秦はコッホ研究所のワッセルマン(August von Wasserman, 1866~1925)の下に留学した。ワッセルマンは1906年に、先天梅毒児の肝臓抽出液を抗原として、すでに報告されていた補体結合反応を利用した梅毒の血清診断法(ワッセルマン反応)を報告していて、当時の医学界の注目を浴びていた研究者であった。

ワッセルマンの研究室で研究を了えた秦は、1909年(明治42年)1月にエールリッヒ(Paul Ehrlich, 1854~1922)の研究室に移るが、当時の事情について、秦佐八郎の嗣子秦藤樹の「化学療法の始め」(村上栄、金政泰弘監修、細菌学の今昔-温故知新、菜根出版、1988)に以下の記述がある。「化学療法の始祖、Ehrlichは医学生の時より色素に興味を抱き、色素と染色に関する論文で博士号を得ているが、これが免疫学の研究に発展し、やがて化学療法の研究に移って行ったのであるが、いずれも化学物質と生体の関係を調べており、生体組織には色素に染まるものと染まらぬものとがあると同様に、生体に寄生して病気を起こす寄生体にも染まるものと染まらぬものがある事から、organotropと parasitropなる考えを導入し、organotropよりも parashitropの強い色素、あるいは化合物は薬になるであろうと考え、かかる物質を探そうと考えていた。たまたま彼のために1899年Frankfurtに創立された国立実験治療研究所に移り、研究が開始された。丁度彼の友人北里柴三郎の推薦で研究所に留学していた志賀潔がこの研究を担当した(1902年)。まず試験菌として仏国の獣医細菌学者Nocardより分与された、人には無害であるが馬に睡眠病(カデラ病)を起こす *Treponema equinum* をマウスに接種後、Ehrlichから渡される種々の色素を調べてゆき、1904年trypan-rotを発見した。これが実に化学療法の発端である。その後間もなく志賀は帰国したがEhrlichは研究を続けた。その後trypan-rotよりも効くtrypanblauが仏国で発見されている。EhrlichはBechampの合成した砒素化合物atoxylに興味を持ち、弟子のBertheimとともにその化学構造に疑念を抱き、研究した結果、arsanyl酸である事を証明し、これを母核として種々の砒素化合物を合成し、それらの生物活性を調べるために細菌学の専門家を探していた。」

IV. エールリッヒ

秦とエールリッヒの最初の出会いは、「エールリッヒ博士の思ひ出—人及び研究者としてのパウル・エールリッヒ」(マルタ・マルクワルト著、近藤忠雄譯、白水社、1943)に収録されている秦が書いた「フランクフルトの思出」によると、秦がドイツに渡った直後、1907年(明治40年)7月であった。「獨

逸へ往った許りで伯林の第十四回万国衛生及びデモグラフィ総会で、エールリッヒ先生に遭うた場面がそもそも運の始まりである。北里先生の演題で“日本に於けるペストの流行と豫防”と云ふのを持参して、私はまだ獨逸人に通ずるやうに朗讀出来ないと思うたから照内君に代讀を乞うた。其のちのペストの演題について總括的討論があった時、照内先輩が居られんから止むなく下手な獨逸語で答辨をした。(中略)降壇をし前から三列位の席についた。隣席に小さい老學者が居った。會が終つて席を立つと其學者は“ドクトル秦！君はペストの研究を何年したか”と問ふ、“八年程しました”“ソーカそんな長年ペストを研究して何も危険はなかつたか”と云ふ。私は若い元気で、“流行地へ行くのは多少危険を伴ひますが研究室の仕事は危険ではありません。捕へて牢へ入れてある罪人からやられる様な事は監守人の手柄ではありません”と答へたら、“ソーダーケレド”と云はれて別れた。後に誰からか“君は獨逸へ來許りで、エールリッヒからこんな席であんなに親しく話しかけられるのは幸運だ”と云はれて始めて老人がエールリッヒなる事を知った。」

1908年、エールリッヒは「免疫の研究」によってメチニコフ(Ilya Ilyich Mechnikov, 1845~1916)と共にノーベル生理・医学賞を受賞した。そしてその1カ月後、初めての出会いから1年半後、秦はエールリッヒに弟子入りし、スピロヘータに対する砒素化合物の効果の研究を始めた。以下、秦の「フランクフルトの思出」(前出)から、秦の足跡を追う。

ワッセルマンの研究室での研究を終えた秦は、エールリッヒの指導を受けたい一念で、同僚でエールリッヒの弟子であるヤコビーに頼み、再度にわたり依頼状を書き送ってもらった。しかし、その返事は、「今国立実験治療研究所の方には一も席がない又スパイヤー研究所の方には金がないから秦が來ても仕事が出来ん、暫く伯林に止める様にせよ何時になつて都合が出来んかも今見當がつかん」と、断りの内容だった。しかし秦は諦めず、「御都合の如何に係らず私は先生の所へ往きます。尤も今直ぐ参つて仕事が出来んから暫く南獨の旅をして貴地へ参り、まだ都合が出来んなら出来る迄旅行でもして待つ事にします。」と、直接自分で手紙を書き、エールリッヒに送り、南ドイツへの旅に出た。

10日後、フランクフルトに戻りエールリッヒを

訪ねると、「秦君まあ掛け玉へ、一體今頃迄何處で何をして居たのか」との初挨拶にはまた少なからず面食ったが「手紙で申上げた通り、そこらの大學を見物しながら今朝當地へ來ましたから、一寸御都合を伺ひに參りました。未だ御都合が悪からうからも少し旅行して又來てみます」と云ふと先生は變な顔をして“何！旅行(?)！そんな暇はない、君の小使も四五日前に傭ひ入れたそれよりも研究材料が既に一昨日到着して居る…”(秦佐八郎：フランクフルトの思出、前出)と、早速回帰熱スピロヘータについての実験を指示された。

「毎日々々鼠に病毒を植えて色々な化學品を試めず、其内に先生は新しい製品を與へられる。又私から注文して造って貰ふ品もあり、製品は何や彼で千に近く調べた。」(秦佐八郎：フランクフルトの思出、前出)

回帰熱スピロヘータについて見当がついた後、鶏のスピロヘータについて調べ、いよいよ梅毒スピロヘータについて調べるようになった。梅毒スピロヘータは、1905年に Fritz Richard Shaudinn (1871～1906)と Erich Hoffmann (1868～1959)が発見を報告し、兎に梅毒スピロヘータが付くことも分かっていた。「其時に伊太利の大學に兎の陰囊黴毒のよい種がある事を聞いた。手紙で取寄せることはなんでもないが可成は自分で行って接種の様式も見、これ迄の経過も詳しく聞いて種を貰ひ度いと思ふて居る處へ日本政府からローマに開かるゝ國際的労働災害會議へ出張すべしと電令を受けた。これは全く豫期しない一の運であった。早速電報を替を請取りローマへ急ぎ、歸途ヴェロナ大學に寄って接種法も見学し、種も得て歸った。」(秦佐八郎：フランクフルトの思出、前出)

「澤山の牡兎を集めて試験を始めたが、困った事にはフランクフルト市中では暫くすると牡兎がなくなった。各地に手を廻はして集めるのに相當苦心した。」(秦佐八郎：フランクフルトの思出、前出)と回顧している。

V. 606号

1910年(明治43年)9月に帰国した秦は、同年10月14日と11月17日の2回、伝染病研究所研究会に於いて帰国報告を行った。その記録が「化学療

法ノ研究」と題して、細菌学雑誌の181号～184号(1910)に掲載されている。

細菌学雑誌183号には、606号が Diaminoarsenphenol あるいは Dioxydiaminoarsenophenol であることと、動物実験を繰り返し、606号が回帰熱及び鶏「スピロヘータ」に最も有効であることが明らかになった経過が詳細に述べられている。さらに、『兎の梅毒の治療試験には先づ六百六號を用井ました、それは、回帰熱及び鶏「スピロヘータ」病で此砒素劑が最も良効を奏したからであります。充分に發育して中に無数の「スピロヘータ」を有する下疳の出來た兎に體重一疋に就いて六百六號の〇、〇四瓦を静脈内に注入すると已に翌日には「スピロヘータ」は全く消失潰瘍は乾燥し始めます一週間か十日もすれば痂皮は脱落し滲潤は消失し(中略)二三週間を経ると極小さい癩痕を残して全治します。』*1 (秦佐八郎：化学療法ノ研究、細菌学雑誌、183号、1910)と、606号が梅毒スピロヘータ (*Treponema pallidum*) に著効を示すことを、実験データを表示し、説明している。

606号の臨床応用の結果は、細菌学雑誌184号(秦佐八郎：化学療法ノ研究・承前、細菌学雑誌、184号、1910)に詳しく述べられている。『六百六號が動物試験で有効なる事が知れても人の患者では如何なる關係を示すかは勿論知れないから先づ充分注意深い醫師を選んで臨床的實驗を行わしむる必要がありました。』*1

『梅毒患者に就て最初の實驗は従前「アルゼノフェニールグリチン」を試験したる經驗あるウフトスプリングのアルト氏に依頼いたしました氏は専ら神経系統の梅毒で「パラリーゼ」や「ターベス」に試み確かに「アルゼノフェニールグリチン」より遙かに有効なる事を認め殊に斯る患者に於て六百六號を使用した後ちワッセルマン反應の消失し若しくは著しく減弱することを決定しましたが何分にも高度の神經變質を有する患者ですから症状の恢復がはかばかしくない是非第一期や第二期の患者に試みる必要があると云ふのでマゲデブルグのシュライバー氏に此方の試験を依頼することになり多數の患者に試みた處が非常に良成績を擧げ得て第一期硬結は兎の試験に於ける如く二乃至三週間で治癒し殊に第二期の發疹は四五日乃至一週間に消退

*1 原文の「カタカナ」を「ひらがな」で記述した。

し又第三期の「グムマ」も速かに治癒することが知れり』*1 (秦佐八郎：化学療法ノ研究・承前、前出)

1910年4月、Wiesbadenでの第27回ドイツ内科学会において、606号の成果について秦は動物実験の結果を、EhrlichとSchreiberは梅毒患者への投与成績を初めて発表した。この学会発表は、『非常の注意を惹起したから諸方から試験の希望者が出来て来ました始めは勿論充分醫師を選択してナイセル氏ウエクセルマン氏ラッサー氏の「クリニック」等で試みましたが終には獨逸内で百九十人外国で百六十人許の醫師に試験せしむるの止むを得ざるに至り本年九月頃迄に約一萬人の患者に試みられました何れも同様に其効果の迅速且つ確實なることに驚嘆したのであります。』*1 (秦佐八郎：化学療法ノ研究・承前、前出)

Ⅵ. サルバルサン

梅毒治療薬として好結果を得た606号は、1910年ヘキスト社が製造・販売するに際し、サルバルサンと名付けられた。

平成20年(2008年)6月、第56回日本化学療法学会総会を主宰した岡山大学医学部教授公文裕巳は、郷党の先人秦佐八郎の業績を讃え、「秦佐八郎サルバルサン探索99年記念展」を開催した。その記録集のタイトルに「魔法の弾丸99年の歩み」とある。

「魔法の弾丸サルバルサン」は、1950年代にペニシリンが世に出回るまでの約40年間、梅毒の治療薬として、まさに魔法のような効果を発揮し続けた。