

■ 要旨

抗生物質という言葉の定義は、ストレプトマイシンを発見したセルマン・ワックスマンにより提唱されたもので、厳密に言えばペニシリンやストレプトマイシンのように“微生物により生産され、微生物の発育を阻止する物質”とされる。しかし、感染症の治療を目的として、化学合成法により創られた抗菌薬の歴史はさらに半世紀以上も古く、治療薬として重要な役割をはたした。この報告書では両者をまとめ、抗生物質・抗菌薬創製技術の系統化調査とし、その開発の歴史および創製技術の系統化について調査し記載した。また、この調査報告書の中では、抗がん剤や抗ウイルス剤（これを抗生物質に含める記述もある）は除き、抗生物質をあくまで細菌（病原菌）に対する薬と定義している。

古代からほんの70年位前の終戦直後までの長い間、病気と言えはそのほとんどが感染症のことであり、感染症はまさに死に至る病であり続けた。医学者や化学者を中心に多くの人々がこれら病気の克服を目指して、その原因究明に奔走し、闘いの武器を見出しさらにそれを洗練させていった。彼らが発見し開発した抗生物質・抗菌薬は、うまく使えば、感染症を根本から治療してしまう薬である。近年、がんや心筋梗塞、それに生活習慣病と呼ばれる高血圧や糖尿病の深刻さが叫ばれ、その治療薬が注目を浴びているが、長い歴史の視点で考えれば、感染症治療薬が人類の歴史に及ぼした影響はとてつもない重さを持っていた筈である。この領域の薬がどのような経緯で研究・開発され、どのような人々の努力によって開拓されてきたかを第2～6章にまとめた。各章のタイトルは、欧米の著名な科学技術史家が当時の研究者達の働きを克明に調べ書き残した書物の中で、研究者達あるいはその成果に対して使った言葉であり、このタイトルを見れば、本系統化調査の要旨を理解できるものと考えられる。また、系統化の趣旨に従い、創製された薬剤、技術については可能な限り時系列に書いた。第7章1～6項は各論として抗生物質・抗菌薬を6つのグループにまとめて、個々の薬剤の開発経緯を示し、主として日本の研究者が果たした役割について書いた。最後にこれらの薬剤で淘汰される筈であった細菌の逆襲についても短く記した。

本報告書は以下のような構成で作られている。

- 1章. はじめに
- 2章. 感染症の歴史および社会的背景（日本／江戸後期以降）
- 3章. 目に見えぬ物との闘い（微生物の狩人）
- 4章. 魔法の弾丸を求めて（化学療法剤の開拓者達）
- 5章. 奇跡の薬（ペニシリンの発見および再発見）
- 6章. 白いペスト・結核との闘い
- 7章. 各論
 - 7章 1. アミノ配糖体系抗生物質（水溶性塩基性抗生物質）
 - 7章 2. マクロライド系抗生物質
 - 7章 3. キノロン系抗菌薬
 - 7章 4. β ラクタム系抗生物質（ペナム系、 β ラクタマーゼ阻害薬、カルバペネム系など）
 - 7章 5. β ラクタム系抗生物質（セフェム系）
 - 7章 6. その他の抗菌薬と耐性菌の問題
- 8章. おわりに

■ Abstract

The definition of the word “antibiotic” was proposed by Selman Waksman, who discovered streptomycin, and is strictly defined as ‘any substance produced by a microorganism that is antagonistic to the growth of other microorganisms,’ such as penicillin or streptomycin. The history of using antibacterial agents created by chemical synthesis to treat infectious diseases had started well over half a century earlier, and such agents had played a vital role as therapeutic drugs. This report both systematically surveys the technologies of antibiotics and antibacterial agent discovery, and examines and reports on the history of their development and of the systemization of drug discovery technology. In this survey report, antibiotics are defined as drugs targeting bacteria (pathogenic bacteria), excluding anticancer agents and antiviral agents (some descriptions include these in antibiotics).

In the long period of time since antiquity until the end of World War II only around 70 years ago, references to illness almost always pointed to infectious diseases, and such infectious diseases remained mortal illnesses. Many people, especially in medicine and chemistry, strove to conquer these illnesses. They made every effort to uncover their causes, discovered weapons to fight them, and refined such weapons. The antibiotics and antibacterial drugs that they discovered and developed, if used wisely, can cure infectious diseases at the source. In recent years, the gravity of cancers, heart attacks, and lifestyle diseases including high blood pressure and diabetes have been highlighted and their therapeutic drugs have received focus. However, in the context of long human history, the impact of antimicrobial agents has been monumental. Chapters 2 to 6 detail the events in how drugs in this area were researched and developed, describing the efforts of all those who discovered them and pioneered their development. The titles of each chapter are suitable translations of expressions used by well-known Western historians of science and engineering in their books about the researchers or their outcome as they scrupulously researched and wrote down the work of researchers at the time. These titles should give a clear overview of this systemized survey. In line with the purpose of systemization, the discovered drugs, agents, and technologies are written about chronologically as much as possible. Chapter 7-1 to 7-6 discusses in detail antibiotics and synthesized antibacterial agents grouped under six categories, with the history of development of each and the roles played by Japanese researchers. The counterattack by the bacteria which were supposed to be culled by these drugs and agents is also briefly discussed.

The structure of this document is as shown below.

Chapter 1. Introduction

Chapter 2. History of Infectious Diseases and Social Background (in Japan since Late Edo Period)

Chapter 3. The War with Invisible Foes (Microbe Hunters)

Chapter 4. Seeking the Magic Bullet (the Pioneer of Chemotherapy)

Chapter 5. The Miracle Drug (the Discovery and Rediscovery of Penicillin)

Chapter 6. The War against the White Plague—Tuberculosis

Chapter 7. Discussion in Detail

Chapter 7-1. Aminoglycoside Antibiotics (Water-Soluble Basic Antibiotics)

Chapter 7-2. Macrolide Antibiotics

Chapter 7-3. Quinolone Antibacterial Drugs

Chapter 7-4. β -lactam Antibacterial Drugs (e.g. Penams, Carbapenems, β -lactamase inhibitors)

Chapter 7-5. β -lactam Antibacterial Drugs (Cephem Antibacterial Drugs)

Chapter 7-6. Other Antibacterial Drugs and the Problem of Resistant Bacteria

Chapter 8. In Closing

■ Profile

草間 健 *Takeshi Kusama*

国立科学博物館産業技術史資料情報センター主任調査員

1969年 山梨大学工学部発酵生産学科卒業
明治製菓(株)入社 薬品開発研究所配属
1970年 同 開発二室(抗生物質の培養、精製、合成)
1980年 同 生化学室 主任研究員
(バイオ医薬品、タンパク質)
1988年 明治製菓本社 薬品開発企画部課長
(中枢薬担当: SSRI-PL)
1996年 明治製菓本社 臨床開発センター副部長
1998年 日本製薬工業協会(製薬協) 研究開発委員会委員
1999年 臨床開発センター長(SSRI承認取得)
2000年 明治製菓ロンドン事務所所長
2003年 明治製菓退職
2009年 英語塾主宰
2011年 グローバルスクエア講師コース
2012年 3WST 英語公認講師(TOEIC: 975)
2016年 横浜若葉台 CS 英語講師

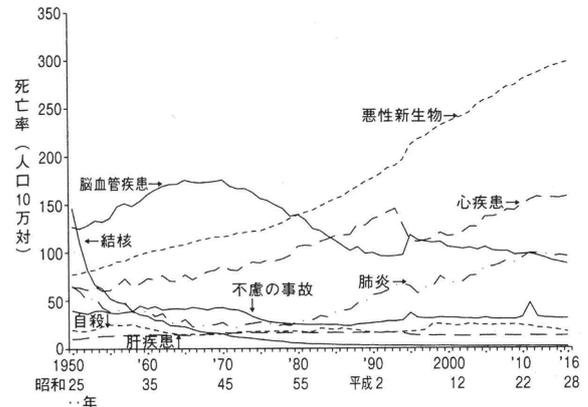
■ Contents

1. はじめに	210
2. 感染症の歴史および社会的背景 (日本/江戸後期以降)	213
3. 目に見えぬ物との闘い (微生物の狩人)	220
4. 魔法の弾丸を求めて (化学療法剤の開拓者達)	228
5. 奇跡の薬 (ペニシリンの発見および再発見)	237
6. 白いペスト・結核との闘い	247
7. 各論	254
8. おわりに	310

1 | はじめに

2016年12月5日公表の「平成27年度厚生労働省人口動態調査」における年次別に見た死因順位によると、1958年から2010年までの約半世紀にわたり1位から3位までを独占してきた、悪性新生物（ガン）、心疾患、脳血管疾患の上位三疾患のうち、2011年以降の統計では感染症の一つである肺炎が、脳血管疾患を抑え3位に浮上した（図1-1）。この順位の変動は、脳血管疾患がほぼ横ばいであったにもかかわらず、肺炎が増加したことに起因する。肺炎は戦前の一時期死因のトップであったこともあるが、戦後の衛生状態の改善や抗生物質のおかげで患者数は大幅に減っていった。しかしながら、社会の高齢化が進み、肺機能の低下あるいは細菌に対する抵抗力の低下した高齢者が増えるに従って、肺炎患者数が増加したことが主な原因と考えられている。ちなみに2010年の統計では肺炎死亡者の約97%が65歳以上の高齢者であり、さらに高齢になればなるほど肺炎による死亡率が高くなる傾向が認められる¹⁾。また、同様の傾向は2014年の統計においても認められている（図1-2）。

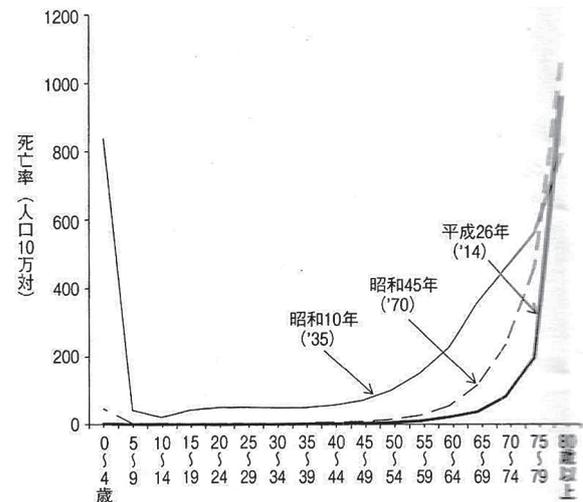
歴史を通して病気の推移を見てみると、1347年から1352年にかけてヨーロッパで大流行し、全文明世界で約7,000万人もの死者を出したといわれるペスト²⁾、また1918年から1920年にかけて流行し約4,000万人もの死者を出し、第一次世界大戦を終了させた影の主演との説もある「スペイン風邪」と呼ばれるインフルエンザ、更に1822年から数回にわたって世界的流行を引き起こしたコレラなどが有名である。即ち、ごく最近まで病気とは感染症のことであった。当時の人々が抱えた感染症に対する恐怖は、患者自身の経験する病気の症状の激しさ、病体の醜さ、死亡率の高さだけではなかった。これらに加え、介護者を筆頭に患者以外の身近な人々に広がっていく“何か目に見えない物”に対する感覚的な恐ろしさであり、それに起因する社会的影響は時として人類の歴史をも変えてしまうこともあった。現在では感染症が「微生物（細菌）が人の身体に入って引き起こす病気」であるという誰にでも理解しうる概念も、顕微鏡を見たことのない時代の人々にとっては想像することさえ難しいことであつたらう。後述するようにレーウェンフック（1632～1723年）が自作の顕微鏡下に初めて微生物を確認し、コッホ（1843～1910年）やパスツール（1822～1895年）が病原菌としての微生物、発酵・腐敗菌としての微生物を発見するまでは、感染症と病原微生物の関係は明らかではなかった。



資料 厚生労働省「人口動態統計」
注 1) 平成6年までの死亡率は旧分類によるものである。
2) 平成28年は概数である。

平成27年度厚生労働省人口動態調査より⁷⁾

図1-1 主要死因別にみた死亡率（人口10万対）の推移



資料 厚生労働省「人口動態統計」
注 昭和10年と45年は、肺炎と気管支炎である。

平成27年度厚生労働省人口動態調査より⁷⁾

図1-2 肺炎の年齢階級別死亡率の（人口10万対）の年次比較

そんな状況下でも、産褥熱が医者汚れた手によって伝染することを見出したハンガリー人医師ゼンメルワイス（1818～1865年）、石炭酸を殺菌剤として使うことを実践したイギリス人医師リスター（1827～1912年）³⁾、ロンドンに発生したコレラの疫学的検討を行い、特定の井戸と疾患に深い関係のあることを解明した英国人医師ジョン・スノー（1813～1858年）など、未知の“目に見えない何か”と正面から対峙し、問題解決に取り組んだ多くの医者・研究者がいた。彼らの思想・行動の中には物事を客観的に見るという自然科学の概念が既に取り入れられている。

19世紀の終わりにかけて、コッホやパスツールら

によって感染症の原因となる病原細菌が次々に明らかにされる一方、その病気に対する解決策としての治療薬の開発は遅れていた。発想そのものが無かったというほうが正確かもしれない。感染症治療薬の先駆けとなる物質を発想し、実際に開発して見せたのは“化学療法の父”とも呼ばれるパウル・エールリッヒである。彼は1878年に24歳で医学博士の学位を取得しているが、彼の論文は『組織学的染色の理論及び実用への貢献』というタイトルであり、この論文の中には既に、細菌に特異的に結合する色素が存在するのであれば、その中に細菌だけを殺す薬剤（色素）があるのではないかと、との思想の萌芽が見える。これこそが彼が生涯の研究テーマとした化学療法の基本となる“選択毒性”の考えであり、危険な寄生生物のみを標的とし、宿主である人間の細胞には障害を与えないことのない“魔法の弾丸”を求める長い旅の始まりであった。

医者で細菌学者でもあった明治の日本人は感染症の領域で驚くほど早い時期から世界で活躍している。エールリッヒの下に留学した志賀潔は、1904年動物の感染症に有効な色素トリパンロートを発表したのが、これが世界で初めての合成化学療法剤である。また秦佐八郎もエールリッヒと共同して梅毒の治療薬である化合物606号（サルバルサン）を見出し、1910年に発表している。彼らは明治の人であり、誠実で我慢強いという日本人の特徴を持っていた。一方で、彼らを迎え入れた医学先進国ドイツも、これら極東からの客人を驚くほど対等に扱っている。

その後も魔法の弾丸を見つける努力が多くの研究者によって重ねられた。ドイツのIGファルベン染料会社のドーマクは1932年、合成法により最初のサルファ剤となる赤色プロントジルを見出した。1928年フレミングによってカビから発見されたペニシリンは、1940年にフローリーらによって再発見されると、即座に大量生産が試みられ、第二次世界大戦に参戦していた多くの兵士の命を救った。当時、この物質はその優れた有効性と毒性の低さから、エールリッヒの求めた魔法の弾丸に最も近い物質であった。その後1943年にはワックスマンにより放線菌からストレプトマイシンが発見され、続いて同じく放線菌から、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の有用な抗生物質が次々と発見された。また、これら微生物由来の物質探しとは別に、サルファ剤に次ぐ全合成による抗菌薬探しも営々として続けられた。そのうち、ピリドンカルボン酸類というまったく新しい構造の一連の合成抗菌薬が検討される中で、それまでの類似体に比べ抗菌活性と体内動態が劇的に

改善した薬剤ノルフロキサシンが、1978年世界に先駆けて日本の製薬会社から発表され、ニューキノロンという新規な抗菌薬群の幕開けをもたらした。

しかしながら、それまでに開発された様々な薬剤の、効き目の良さ、使いやすさから多くの有用な抗生物質・抗菌薬に“使い過ぎ”という問題が生じ、結果として多くの耐性菌、多剤耐性菌を生み出した。現在では、もはや新しい抗生物質・抗菌薬の開発を目指すだけでは、耐性菌に対応できなくなっている。ペニシリンの再発見者であるフローリーは、1944年の時点で既に、ペニシリンを無差別に使用すべきでないと提言し、医療従事者に感染を媒介しないよう予防手段を取るよう訴えると同時に「最終的な解決は新しいより広範な攻撃力を持つ抗生物質の開発を待つしかないが、たとえその時でもそうした新薬を賢明に、かつ慎重に管理したうえで使用する必要がある。」と述べている⁴⁾。また、抗生物質・抗菌薬の売り上げは近年低迷しており、薬品メーカーにとって商業的な魅力の少ない分野になってきている。

一方で、2000年9月には極度の貧困と飢餓の撲滅計画「ミレニアム開発目標」が国連において採択され、世界三大感染症としてエイズ、結核、マラリアが取り上げられた。同時に熱帯病の撲滅が目標に挙げられ、WHOを中心にアフリカなどの貧しい国々での活動が活発化している。このような環境下、北里大学の村智らは感染者数1.2億人といわれる寄生虫疾患リンパ系フィラリア症、年間4万人の失明者を出すというオンコセルカ症の治療薬として、マクロライド系抗生物質のアイバメクチンを実用化し、2015年のノーベル生理学・医学賞を受賞した。この薬剤は現在、南米、アフリカを中心に年間3億人が治療や予防に服用している⁵⁾。

今日、病原体による感染症は決して克服されたわけではない。ウイルス感染症を別にしても結核、マラリアが世界三大感染症に入り、肺炎は死因3位となった。また主に寄生虫を病原体とする「顧みられない熱帯病：Neglected Tropical Disease=NTDs」はアフリカ、東南アジアを中心に今も10億人もの患者を抱えている。長命であった志賀潔が後年自伝の中で「あの頃（明治の時代）は自分の研究を進めることが、国の未来を拓くことに直接結びつくと感じられる時代であった」と感慨を述べているが⁶⁾、現在のグローバル化し競合の激しい複雑な研究・開発環境はナイーブなそれを許さない。新しく有用な抗生物質・抗菌薬の研究・開発は今後も必要であるが、並行して耐性菌を新たに作らない抗生物質・抗菌薬の適正な使い方について

での検討を、国際的な視野に立って進める必要性もある。しかし、近年、新たに提示された問題を考慮したとしても、長い間人々を恐怖に陥れてきた感染症の治療を可能にした化学療法の成功は、20世紀の科学技術が人類にもたらした最大の恩恵であることは疑いのない事実である。

本報告書は学術論文・学術書の類ではない。もちろん、治療の参考を目的に書かれたものでもない。様々な文献を調査し、筆者の知識の及ぶ範囲を可能な限り経験に基づいてまとめた物で、この領域のすべての薬剤を網羅しているものでもない。また、本報告書は調べうる限り実名を入れて書いた。技術は人によって創られ、継承されるものと考えからである。この領域に基礎的な知識を持たない読者でも、第6章までを読んでもらえば、この領域の薬が如何に重要なものであったのか、そして、それを創り出す作業がいかに危険で苦勞の多いものであったのかを理解することは可能であろう。

<抗生物質と抗菌薬の定義>

「微生物が作り微生物の発育を阻止する物質を抗生物質 (antibiotics) と呼ぶ」という定義がワックスマンにより提案され、抗生物質という言葉が生まれた。このため、サルファ剤やキノロン系抗菌薬は合成抗菌薬と呼ばれてきたが、キノロン系抗菌薬は抗生物質を対照薬として臨床試験が進められたように、抗生物質と合成抗菌薬の区別は無意味になっており、今日では両者を合わせて「抗菌薬」と呼ばれるようになってきた。この報告書では広い意味で「抗菌薬」を使うが、歴史的な記述では抗生物質の方が用語として適切な場合があり、その場合は「抗生物質」を使用する。

また、微生物の生産する制がん作用や抗ウイルス作用を示す物質を抗がん抗生物質、あるいは抗ウイルス抗生物質と呼ぶ場合もあるが、この報告では、抗細菌物質の創製技術に限定して記載する。

参考・引用文献

- 1) 平成26年度 日本における人口動態, p115, 厚生労働省大臣官房統計情報部, 2015年
- 2) 立川昭二: 病気の社会史, p88, 岩波書店, 2007年
- 3) シャーウィン・B・ヌーランド著, 曾田能宗訳: 医学をきずいた人びと (下), 河出書房新社, 1991年
- 4) レナード・ビッケル著 中山善之訳: ペニシリンに賭けた生涯, p269, 佑学社, 1976年
- 5) 日本経済新聞: 2015年12月4日記事
- 6) 志賀潔: ある細菌学者の回想, p23, 日本図書センター, 1997年
- 7) 国民衛生の動向・厚生指標 増刊・第63巻9号, p69, 厚生労働協会: 2016年8.31

2 | 感染症の歴史および社会的背景 (日本／江戸後期以降)

古代から中世に至るまで、多くの人命を奪った感染症の歴史については、2015年の「技術の系統化調査報告 22号」の中で梅津浩平が担当した「医薬品創製技術の系統的調査 p90～：感染症の歴史（古代～1800年）」の中に、世界史におけるペスト、マラリア、天然痘、結核、コレラ等個々の感染症について詳しく述べられている。従って、この報告書では1800年（江戸後期）以降1945年の敗戦までの日本に限定して、感染症の歴史および社会的背景について記述する。なお、太平洋戦争中および終戦後の社会環境および感染症については第5章「奇跡の薬」、第6章「白いペスト・結核との闘い」の中に記載する。

2.1 感染症の歴史

2.1.1 江戸後期

1639年（寛永16年）のポルトガル船入港禁止以降、1854年（嘉永7年）の日米和親条約締結までを「鎖国」の時代と呼んでいる。しかし、実際には江戸幕府は長崎で清国やオランダと、また対馬藩を通して朝鮮国と貿易を行っていたし、薩摩藩は琉球国を通して清国と、松前藩も蝦夷地のアイヌを通して大陸と交易を行っていた。鎖国のような政策が感染症の蔓延にどの程度の効果を持つものかは、今ひとつはっきりしない。しかし、コレラを例にとると1822年（文政5年）の最初の世界流行の時、鎖国下にも関わらず下関に上陸したコレラは瞬く間に広がり大阪で大流行した。一方、1829年に始まった2回目の世界流行時には日本は無傷であった。鎖国が終わった1858年（安政5年）の3回目の世界流行は長崎に始まり大阪、江戸、東北と全国に広がっている。また、1863年に始まった4回目の世界流行は1877年（明治10年）に初めて日本に至り、鹿児島、長崎、横浜に上陸した。さらにその2年後には愛媛に再度上陸し、九州、西日本、東日本にも広がり、酒井シヅの「病が語る日本史」にはこの年の患者数は162,637人、死者が8,027人であり、我が国の統計史上最高値を記録したとある¹⁾。しかし、同じ年のコレラの流行を記述した北里柴三郎の「日本におけるコレラ」（1887年）によれば「それは近年で最大の大流行だった。162,637人が罹患しそのうち88,319人が男性、74,318人が女性だった。死者数は105,786人（65%）にのぼった」とあり²⁾、その他の資料を見てもこの105,786人という死者数が正確であると思われる。

これ以降もコレラは数年おきに流行し、明治初期の衛生行政に次々と課題を投げかけ、結果的に衛生システムの整備を促した。また、江戸時代を通してはコレラのほかに天然痘、梅毒、赤痢、麻疹、結核等の感染症が繰り返し発生し日本各地で記録されている³⁾。

この鎖国と呼ばれる時代にも長崎出島のオランダ商館を窓口にして、蘭学と呼ばれる医学・自然科学が日本に入ってきた。1641年以降オランダ商館には、ドイツ人医師シーボルトを始めとする合計63名にも及ぶ西洋人医師が駐在し、当時のヨーロッパ医学を日本各地から集まった漢方医に教示した。

200年以上続いた鎖国状態の中で、徳川幕府の様々な機構・組織が徐々に機能不全に陥り始めた頃、ロシアをはじめとする西洋諸国が通商を求めて日本に来航し始めた。1840年に起こったアヘン戦争において、イギリスの暴挙という他ない一方的な開戦にも関わらず、清国があっけなく敗れ去るのを見て多くの知識人は衝撃を受けた。日本を開国へ向かわせた直接のきっかけは、1853年のアメリカ東インド艦隊司令官ペリーの来航、いわゆる黒船ショックであったが、清国の惨状を見た幕府が開国と同時に採ろうとしたのは、外国船及び外国人を打ち払う“攘夷”の思想であった。攘夷の必要性を感じた幕府は諸外国の強力な軍事力に対抗するため、近代的な海軍の創設を目指してその支援を以前から交流のあったオランダに求めた。これに対しオランダは軍艦の製造を引き受けるだけでなく、海軍教育に必要な教官を日本に送った（1855年）。続いて幕府は第二次教官隊として日本に医学を教える軍医の派遣を要請したが、この中に海軍軍医ポンペ（Pompe van Meerdervoort）がいた。ポンペは1857年長崎に着いて西洋医学の講義を始めたが、日本人学生に西洋医学の知識がまったくないことに気づき、幕府にベッド数が120床程度の病院と医学伝習所の新設を要請した。この病院には伝染病患者のための隔離室が用意されていたが、1858年（安政5年）アメリカの軍船によってコレラが持ち込まれた時、ポンペは感染した乗員をこの施設に隔離収容し治療にあたった⁴⁾。日本における西洋医学の本格的な開始である。

2.1.2 明治

のちに明治維新が起こり、時の明治政府が選んだのはオランダ医学ではなく当時世界最高水準にあったとされるドイツ医学であった。東京（帝国）大学医学部

(医科大学)にはミュルレル (Benjamin Karl Leopold Muller) やホフマン (Theodor Hoffmann) ら多くのドイツ人教師が着任したが、国は同時に東京大学医学部の初期の卒業生の中から優秀者を選び、ドイツに国費留学生として送り出した⁵⁾。後に彼らが帰国して後進の指導・教育に当たるようになり、日本の医学が自立への道を歩むようになるのは1886年(明治19年)頃とされる。なお、当時の医学の中で最も華々しかったのは衛生学の一部とされていた細菌学であり、これを始めて我が国に輸入したのは、後に東京大学医学部の初代衛生学教授になった緒方正規とされている。彼は明治13年にドイツに渡り4年間生理学、衛生学、細菌学を学び帰国したが、当時ベルナル (Claude Bernard) の唱えていた「実験医学」の思想を日本にもたらした。緒方の指導法について述べた北里柴三郎の言葉によれば「(北里ら)後進者に、医学は必ずこれを実験的になさねばならぬ、ことを示されて指導された。」とされている⁶⁾。ベルナルは1865年に「実験医学序説」を刊行しその中で、近代医学とは比較実験を必要とする実験医学のことで、比較実験こそは実験的科学医学の「絶対必要な条件」であると書いている⁷⁾。なお、当時の国力差から判断して当然のことかもしれないが、1870年から1914年の間にドイツの大学で医学を学んだアメリカ人は約15,000人にも及ぶと推定され⁸⁾、この事実からも当時のドイツ医学が最先端にあったことが分かる。

幕末の動乱を過ぎ元号がそれまでの慶応から明治に変わったのが1868年、明治新政府は新しい国家体制を目指して翌年、政治の中心を京都から東京に移した。この時の革命と言ってもいいほどの大規模な変革は社会に様々な痛みをもたらしたが、その中で明治政府が最も力を入れたのが諸外国との不平等条約の改定である。財政難に苦しむ明治政府にとって「関税自主権」の回復は逼迫する財政の改善問題に絡む重要な政治課題であった。同時に、コレラが伝染病であることが誰の目にも明らかであるにも関わらず、不平等条約を理由に患者の乗る外国船の船舶検査を自ら行うことが許されず、その結果として、みすみす国内に多数の犠牲者を出してしまっているという自国の置かれた状況への危機感が、庶民や政治家の間で急速に高まって来たことも不平等条約を一日でも早く改正しようとする重要な動機の一つになった⁹⁾。

一般に不平等条約と呼ばれる修好通商条約が江戸幕府とアメリカ・オランダ・ロシア・イギリス・フランスとの間で結ばれたのが1858年であるが、条約改正にあたっては岩倉使節団はじめとして長年に渡り多大

な努力が払われたにもかかわらず全て失敗に終わった。条約の改正が難航した最大の要因は、当時の日本の経済力、軍事力が当該諸国に比べて余りに貧弱で国際的な存在感に乏しかったせいである。その後1894年に日英通商航海条約が明治政府とイギリスの間で結ばれたのをきっかけに、1899年によくその他の国との不平等条約が解消されたが、これは日清戦争に勝利した1895年以降のことであり、不平等な条約を失効させるのに約40年もの年月を要した。当時は国連のような国際的な調停機関があるわけではなく、欧米列強に対して国力が対等であることを見せつけられないかぎり、条約の改正などおぼつかない時代でもあった。

明治政府は欧米列強と対等の軍事力、経済力を持つ近代国家の成立を目指して富国強兵と殖産興業を国是としたが、開国したばかりの国に重工業が短期間に移植できる筈もなく、富国は繊維産業などの軽工業に頼らざるを得なかった。ちなみに1859年から昭和の初期まで、生糸は日本の輸出品の首位を占め続け明治前期には輸出の35~40%を占めた。また、同時期の輸入品もほぼ30%を綿製品が占めた¹⁰⁾。当時の繊維産業は労働集約型産業の典型であり、その主役は若い女子労働者で、特に農村出身の女子が出稼ぎ労働者として集められた。近年、世界文化遺産に登録された民営化前の「官富岡製糸場」などで紹介されている女工の労働条件などは例外と言ってよく、多くの製糸工場、紡績工場などの職場環境・労働条件は劣悪を極めた¹¹⁾。日本の綿工業や製糸業の国際競争力は女子労働者の低賃金と過酷な労働によって支えられていたと言える¹²⁾。労働者の密集化が進み、栄養不足、長時間労働、特に昼夜二交代制の12時間あるいは16時間ともいわれる労働の強制により結核、胃腸炎などの感染症が広がりを見せ始めた。特に結核は潜伏期が長く、労働不適格者として解雇された瀕死の労働者が出身地である農村に返されたため、田舎でも結核が広がる結果となった¹³⁾。

また、富国強兵策と殖産産業の振興は兵営、工場、学校など、人がたくさん集まる場所を生みだした。一方で、国家が富国強兵を目指すとき「衛生」の普及は不可欠でもある。国民一人ひとりが健康でなければ富国も強兵もあり得ない。しかし、現実には近代化が進み産業が発展すると並行して、また、農村では地租改正の副作用として農民の急速な階層化が進み、家族全員で働いてかろうじて最低生活を維持できる貧民層が次々と形成され、小作農民の離農や都市への流入が目立つようになった。人口の稠密化、不衛生な環境と

十分な栄養も取れない食生活のもとで、重労働に携わる貧民から病人が多く出たのは自然の成り行きであった¹⁴⁾。これに加え、外国との交流が盛んになることは皮肉にも様々な伝染病の蔓延を促すのに格好の場所を提供することになる。

この時代には結核以外にもコレラ、天然痘、腸チフス、赤痢等の急性伝染病がたびたび大流行し、庶民層に“貧困と疾病の悪循環”を引き起こした。他方、軍隊内では日清・日露戦争において当時は伝染病の1つではないかとも思われていた脚気（後にビタミン欠乏が原因と判明する）により、戦死者を上回る一万人とも数万人とも報告される病死者を陸軍内に出すに至り、軍においても蔓延が予測される伝染病（結核、コレラ、赤痢・疫痢、腸チフス、天然痘等）の原因解明および対策は喫緊の課題となっていく。このような事態に対応するため1880年（明治13年）には内務省により伝染病予防規則が制定され、続いて1897年（明治30年）には伝染病予防法が制定された。これらは治療というより、患者を隔離し病原菌を封じこめて蔓延を防ぐという性質のもものではあったが、1900年代に入りようやく急性伝染病の流行が抑制され始める。

2.1.3 大正

ドイツ医学の普及により徐々に外国薬品の輸入が増加し始めるなかで、日本の薬品問屋は新薬の輸入・販売に力を入れるとともに、自らも新薬の製造を試みるようになる。第一次世界大戦は1914年（大正3年）7月に始まり1918年11月まで続いたが、日本は日英同盟を口実に1914年8月ドイツに対し宣戦布告した。このドイツとの国交断絶により合成染料や医薬品などの輸入が止まるとともに、それまで40年以上にもわたりドイツを模範として成長してきた日本の医学は一時的に混乱に陥る。しかし株式市場で「遠くの戦争は買い」と言われるように、欧州を中心にした世界大戦の勃発は日本に対し未曾有の大戦景気をもたらすことになる。1915年（大正4年）から1918年（大正7年）までの間に日本の工業生産力は6倍に高まり、初めて工業生産が農業生産を上回るようになる。またこの間に、理化学研究所（1917年設立）をはじめ多くの自然科学研究機関が新設・拡充されている。このような事情により、それまでドイツ一辺倒であった医学研究においてもドイツ以外の西洋諸国や新興のアメリカにも範を求めようようになっていく。

二十世紀初頭のアメリカには著しい貧富の差を科学的に正当化する論理があり、「社会進化論（Social Darwinism）」と呼ばれたが、急激な経済発展の中で

社会は多くの貧しい人々を産み出す一方で、「適者生存」の論理により一代で巨額の資産を築いた人物が続出した。しかし、巨額の富を抱いたまま死ぬことは恥辱であるとの考えもあり、事業を引退して慈善事業に没頭する者もあった。この中でスタンダード石油での独占的な利権により巨額の富を築いたロックフェラーは、1913年にロックフェラー財団を設立し医学に対する貢献を志した。ロックフェラー財団の一部局であるChina Medical Boardが、中国だけでなく日本にも積極的な援助を申し出たことをきっかけに、日米の医学交流が活発になる。そのさきがけとして聖路加病院の創立者でもあるトイスラー（Rudolf B. Teusler）が仲介し、当時の代表的な医学者である三浦謹之助、長与又郎、秦佐八郎らをアメリカ・カナダの医学施設に招待し、彼らにアメリカ医学の目覚ましい発達を見せて日米交流の重要性を認識させた¹⁵⁾。その結果、この頃から日本で刊行される医学雑誌にも英語の論文が多くなり始める。またこの当時、主に戦争による輸入途絶のため高価になった医薬品が原因で、医師の診療業務に支障が生じ始めた。この問題に対処するため、政府は1917年（大正6年）1月に一方的に「工業所有権戦時法」を発令してドイツの持つ特許権を消滅させ、医薬品を自国で自由に製造できるようにした。一例としてサルバルサンを挙げると、東京帝国大学など多くの大学でサルバルサンの合成検討が開始され、東京帝国大学農科大学の鈴木梅太郎のグループをはじめとして多くの大学のグループがこの試作に成功した。このように大正時代は日本の医学・薬学が独自の姿を持ちつつ立ち上がった時期であるが、これは日独が敵対関係になった結果というより、日本人自身の自覚が高まったせいであるとする説もある¹⁶⁾。

第一次世界大戦末期の1918年（大正7年）の春、のちに「スペイン風邪」と呼ばれるインフルエンザの流行が始まり、翌年にかけて世界中に広まった。最初の発生はアメリカで、連合国の援軍として参加した米兵により欧州に運ばれたとされている。欧州戦線で大流行し、特にそれまで優勢であったドイツ軍の被害が甚大であり、第一次世界大戦でドイツ軍を敗北に導いた影の主演ともいわれている。戦時下にあった参戦国では報道管制が敷かれていたため、何も報じられなかったが、当時、中立国であったスペインには報道統制が敷かれておらず、国内での流行が世界中に知れ渡り「スペインだけで流行しているもの」と解釈され「スペイン風邪」という名前がついてしまった。スペイン風邪は日本においても大流行し、1918年（大正7年）8月から1920年（大正10年）7月までの患者総

数は当時の我が国の人口の3分の1に相当する2,380万人にも及び、死亡者数は389,000人を数えた¹⁷⁾。

2.1.4 昭和

昭和前期の病気として特に重要な位置を占めるのが結核である。1900年(明治33年)以来、常に死因別死亡率の首位を独占し続けてきた肺炎・気管支炎に替わって1935年(昭和10年)には結核が死因順位の第1位を占めるに至る。昭和前期の感染症の歴史を述べるにあたっては、日本の「国民病」と言われた結核を中心に概略する。1908年結核菌の発見者であるコッホ(Heinrich Hermann Robert Koch)の来日をきっかけに結核の予防対策が講じられ始めた。日本赤十字が結核予防運動を開始したのと並行して1911年には工場労働者の保護を目的とした「工場法」が制定され、財界の反対などの紆余曲折を経てようやく1916年に施行された。同じ頃、主に患者の隔離を目的とした公立の結核療養所も設置され始めた。1918年から1920年にかけて「スペイン風邪」の流行により統計上は最も高い結核死亡率を示すが、そこで一種の淘汰が起こりその後死亡率は徐々に減少する。しかし、1931年の満州事変以降の戦時体制の中、結核患者死亡者数は再び上昇を始める。戦時体制下、特に10代後半から20代の若者に結核死亡率が多発し、政府、軍隊は官民一体となって防止策を強化する。結核治療への要望は強く、日本結核病学会も化学療法への期待から生まれたものであったが、「結核」第一巻の出された1923年以降、終戦後の1949年にストレプトマイシンが輸入されるまでの約25年間は暗中模索の時代であった。この間、民間薬でなく大学人が作った薬でも50種類ほどあったとされるが¹⁸⁾、有効とされるものは見出されていない。

終戦の直前および直後である1944年から1946年には統計が無く推計になるが、極端な食糧不足の中で多くの結核犠牲者を出したと思われる。この間は戦後の混乱の中、食糧不足と最悪の衛生状態の下、結核だけでなく、赤痢、ジフテリア、腸チフス、発疹チフス、天然痘等の急性伝染病が蔓延した。その後、联合国総司令部(GHQ)の指示により傷痍軍人療養所が国立結核療養所になるなど対策が取られるようになり、1949年ストレプトマイシンが進駐軍を介して輸入され、続いて国産のストレプトマイシンが生産されるようになり結核死亡率は急速に減少していく¹⁹⁾。また、急性伝染病についても国産のペニシリンなどの抗生物質が生産されるようになり、死亡率が急速に減少していく。このように国民の栄養状態が向上するととも

に、国産の抗生物質・抗菌薬が次々に上市され、感染症による死亡率が大幅に減少していくのは1945年の敗戦により第二次世界大戦が終了して以降、数年を経ることになる。

2.2 感染症を取りまく環境

2.2.1 細菌学を志すということ

筆者が若いころ知り合った細菌学教室の教授がある時「俺が細菌学教室を選んだ時に、これで40歳までは生きられないと思った」と話したことがあった。昭和初期に生まれたこの医者でさえこれくらいの覚悟があったことを考えると、明治の時代に細菌学を志した人々はどんな気持ちであったろうか。解剖用のゴム手袋もなくコロジオン(ニトロセルロースとエタノールの溶液:液を蒸発させると透明膜を作る)を手塗って手袋代わりとし、マスクと白衣程度の防御装備のみで、死体の解剖を行ったり、コレラ患者などの吐しゃ物から病原となる菌を見いだす作業などを行ったりした。この時代に伝染病の研究をするということは自分の命を直接死に曝すことでもあった。ちなみに現在でも治療薬がない感染症は非常に恐ろしいものであり、2014年にアフリカのギニア、リベリア、シエラレオネ等で発生したエボラ出血熱の場合、2015年3月の時点で合計患者数(確定患者、可能性の高い患者、疑い患者を含む)は25,000人を超え、死亡者も10,000人を超えた。この3か国では約850名の医療従事者の感染が報告され、このうち、約500名が亡くなっている²⁰⁾。

19世紀の医学における最大の進歩は、多数の病気が微小な生物によって引き起こされることを立証したことであると言われる。また、微生物学はパスツールとコッホによって確立されたとされる。パスツールは“特定の因子が特定の病気を引き起こす”というそれ以前の医学の世界にはなかった「特定病因説」を打ち立て、続いてコッホは結核やコレラの原因菌を発見してその説の正しさを立証した。「特定病因説」は一つの原因に対して一つの結果という科学の論理性に見事に当てはまり、科学的根拠に則った近代医学の地位は不動のものとなる。

表2-1に病原菌の発見者と発見年を示したが、1870年代(明治10年代)から1890年代(明治30年代)にかけて病原菌の発見競争が活況となっている。きっかけはコッホによる炭疽病の原因となる炭疽菌の発見

である^(註1)。コッホは炭疽病が確認できる細菌によって起こる病気だということを証明し「細菌と病気」の関係を「原因と結果」として組み合わせて見せることにより、病原菌が特定できればワクチンのような治療薬あるいは治療方法の確立が夢でないことを証明して見せた。明治時代の日本の細菌学者はこの領域で早くから活躍し、世界的によく知られた研究者が輩出された。この時代に細菌学という分野を志した医者、細菌学者の本音はどこにあったのだろうか。細菌学を語るとき北里柴三郎と並んで必ず出てくるのが野口英世である。野口は梅毒の研究を始め、1911年にはその病原体であるスピロヘータ・パリダの純粋培養に成功したと発表した。またその後、狂犬病と小児麻痺の病原体の純粋培養にも成功したと発表し1913年、1914年と、たて続けにノーベル生理学・医学賞の候補となったが、後年この3つの成果はいずれも誤りであったことが判明している。野口の研究上の誤りはコッホの三原則を無視したためだったとも言われている。近代化への道をひた走る当時の日本には、世界的な英雄が欲しかったと思われる。また当時は細菌学ほど個人の功名心を刺激する研究分野は、他にはなかったと言えるかもしれない。

表 2-1 病原菌の発見者および発見年

発見年	菌名	発見者
1866	炭疽菌	ダヴェーヌ(仏)
1873	らい菌	ハンセン(ノルウェー)
1879	淋菌	ナイセル(独)
1880	腸チフス菌	エーベルト(独)
1880	マラリア(原虫)	ラヴェラン(仏)
1882	結核菌	コッホ(独)
1883	ジフテリア菌	クレープス(独)
1883	コレラ菌	コッホ(独)
1884	破傷風菌	ニコライエル(独)
1886	肺炎球菌	フレンケル(独)
1892	ガス壊疽菌	ウエルチ(米)
1894	ペスト菌	イエルサン(仏)*
1898	赤痢菌	志賀潔(日)
1905	梅毒(スピロヘータ)	シャウデイン(独)
1916	発疹チフス(リケッチャ)	リーマ(ブラジル)

※イエルザンと北里柴三郎が別々に発見したとする意見もある。
(病気の近代日本史：秦邦彦、2011年と、シンガーとアンダーウツドの医学の歴史2巻を参考に筆者が作成)

2.2.2 伝染病研究所

日本で細菌学を学んでいた北里柴三郎は、近代細菌

(註1) ダヴェーヌは炭疽菌の発見者とされているが、炭疽菌の芽胞を発見して土壤中に長期に存続して感染源となることを証明し、純培養も成功させたコッホを発見者とする説もある。

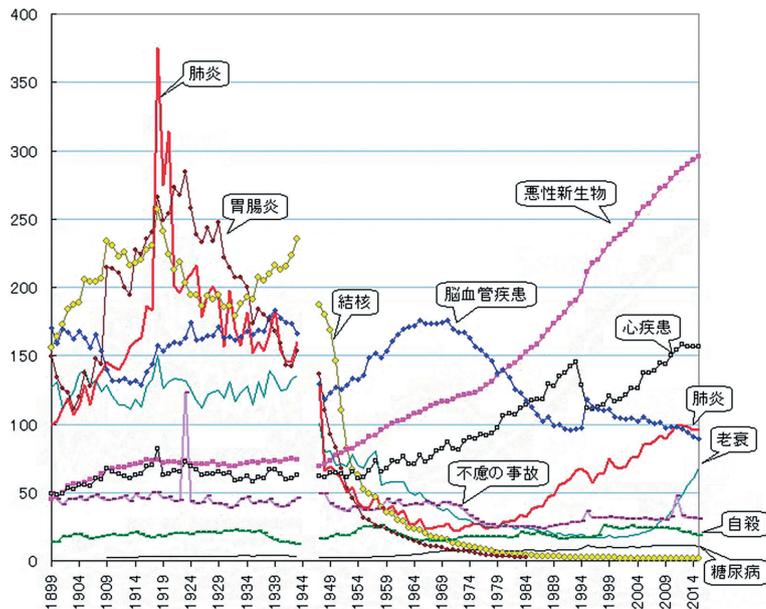
学の開祖と呼ばれていたコッホに師事することを希望し、1886年(明治19年)コッホが教授となっていたベルリンのフリードリッヒ・ウイルヘルム大学衛生学教室の研究室に入る。ここで破傷風菌の純培養に成功し、その毒素の存在も証明した。また、抗血清を作成し今日の血清療法の基本になる研究も成し遂げた。この実績を持って1892年(明治25年)ドイツから帰国した彼は「伝染病研究所設立の必要性」を訴えた。一方、内務省衛生局長の長与専斎はコッホが開発したツベルクリンによる結核の治療研究所を、北里を中心として設立することを考えていた。しかし、1890年(明治23年)に始まった第一回帝国議会では、政府の予算案の大幅な削減がなされ研究所設立の可能性は遠のいた。長与は「適塾」で1年先輩の塾頭であり、当時啓蒙思想家・教育者として成功していた福沢諭吉から結核治療の経緯について尋ねられた際、その悲観的狀況を訴えた。その結果、福沢は芝公園の土地を提供すると共に、実業家の森村市左衛門からの資金提供を仲介し、1892年(明治25年)に東京芝公園の中に小さな伝染病研究所が建てられた。ここでは細菌学の研究だけでなく結核治療の研究、及び少数であるが結核患者の診察・治療も行われた。2年後により広い敷地を求めて、芝の愛宕町に移る。また、ほぼ同時期に福沢の提案により、芝区広尾に日本最初の結核専門病院として「土筆ヶ岡・養生園」が建設され結核患者の治療が行われた。その後、伝染病研究所は1899年(明治32年)内務省所管の国立研究所となり、1906年(明治39年)には芝区白金台の広大な敷地に移ることになる。この研究所は旧伝染病研究所と痘苗製造所、血清薬院を統合したものであり、パリのパスツール研究所、ベルリンのコッホ研究所に匹敵する規模の研究棟を有し、日本における感染症研究のメッカとなった。この間、伝染病研究所は志賀潔、秦佐八郎そして野口英世など著名な細菌学者・医学者を次々と世に送り出すことになる。

2.2.3 肺炎、結核、胃腸炎

2016年に発表された厚生労働省の「人口動態統計」には明治時代中期の1899年から近年2014年までの主要死因別死亡率が載っているが、太平洋戦争以前の死亡率は肺炎、結核、胃腸炎が上位を占めている(図2-1)。

(1) 肺炎

倉敷の大原美術館は事業家大原孫三郎が設立した美術館であるが、その中に画壇の仙人と呼ばれた熊谷守一の「陽の死んだ日」という作品がある。わずか4歳



(注)1994年の心疾患の減少は、新しい死亡診断書(死体検案書)(1995年1月1日施行)における「死亡の原因欄には、疾患の終末期の状態としての心不全、呼吸不全等は書かないでください。」という注意書きの事前周知の影響によるものと考えられる。最新年は概数
(資料)厚生労働省「人口動態統計」

図2-1 主要死因別死亡率（人口10万人対）の長期推移（～2015年）²¹⁾

のわが子が<肺炎>で死に行く姿をその枕で描いた作品だが、幼すぎてこの世に何も残せなかったわが子の無念を思いながら短時間で書き上げた作品と言われている。また、画家は回想の中で幼くして逝った子供のことを考えると40年経った今でも胸が締め付けられると語っている。幼子があつという間に死んでしまうという状況は今日では簡単には起こりえないことであろうが作品の描かれた1928年（昭和3年）当時のごく当たり前に見られた光景であった。内務省保健衛生調査会による1879年（明治12年）から1913年（大正2年）までの乳児死亡原因調査では呼吸器疾患が最上位を占めている。



図2-2 「陽の死んだ日」大原美術館所蔵
(美術館および著作権者の許可を得て掲載)

(2) 結核

結核はヒト型結核菌によって起こる伝染病であり、

肺結核が圧倒的に多いが、結核菌は全身どこにでも到達する全身病でもある。また感染してから発病までが半年から数年と遅いのが特徴である。我が国の結核は1886年頃の明治産業革命の後、急速に蔓延した。紡績業を中心に劣悪な条件で若年女性が働かされたため、1936年（昭和11年）までは女性の結核死亡率が常に男性を上回った。一方、日本が本格的な重工業国となった1930年代以後は男性の結核患者が急速に増加した²²⁾。1899年（明治32年）に初めて肺結核死者数の全国調査が行われたが、この年の肺結核死者数は67,599人に及んだ。その後も増加の一途をたどり1909年（明治42年）には10万人を超えている。1882年（明治15年）にコッホにより原因菌である結核菌が発見されたが、結核そのものの治療が難しく抗生物質が開発される第二次世界大戦後まで死因の上位を占め続けた。因みに我々になじみのある下記の人々が結核で亡くなっている。樋口一葉（24歳）1896年、正岡子規（34歳）1902年、滝廉太郎（23歳）1903年、青木繁（28歳）1911年、石川啄木（26歳）1912年、中原中也（30歳）1937年などである。なお、近年、衛生状態の向上や医学の進歩にも関わらず、社会が高齢化するのに伴い、細胞性免疫の弱まった高齢者を中心に結核患者死者数の減少が停滞している。

(3) 感染性胃腸炎

感染性胃腸炎は、多種多様な原因によるものを包含する症候群であり、旧の感染症発生動向調査ではウイ

ルスまたは細菌による感染性胃腸炎を一括したものである。明治時代の胃腸炎による死亡数の中にはコレラ、腸チフス、赤痢、疫痢など代表的な細菌性胃腸炎以外にウイルス性の胃腸炎が含まれていると思われる。表2-2は1877年（明治10年）から1926年（昭和1年）までの、主な伝染病の罹患者数と死亡者数を示す統計表である（この表からは結核やインフルエンザ等の感染症は省略されている）。これを見ると明治前期に蔓延したコレラのような襲来型の感染症は、明治の後期以降にはその患者数を大幅に減らしているが、赤痢、腸チフスやジフテリアなどの常在型の感染症は常に一定で、しかも多くの患者数を示し長年に渡って日本の社会を脅かし続けている。このうち幼児や小児がかかりやすいジフテリア、疫痢（統計上は赤痢に含まれた）等や最初に示した肺炎などは幼児や小児を持つ親にとって常に恐怖の的であった。読者も法事などで寺に行く機会があったら近くにある墓を見てほしい。没年月日から分かる戦前の墓誌には、如何に多くの幼児・小児の没年齢・戒名が刻まれているか。その死因の多くは感染症によるものである。

表 2-2. 主要伝染病の罹患と死者数²³⁾

	コレラ	赤痢	腸チフス	痘瘡	発疹チフス	ジフテリア	ペスト
明 10	8,027	38	141	653	—	192	—
(1877)	13,816	349	1,964	3,441	—	586	—
	105,786	1,477	2,530	1,295	601	534	—
12	162,637	8,167	10,652	4,799	2,341	1,270	—
	108,405	6,839	13,807	18,678	1,577	1,465	—
19	155,923	24,326	66,224	73,337	8,225	3,265	—
	364	41,284	8,183	11,852	56	3,205	—
26	633	167,305	34,069	41,898	228	5,726	—
	40,154	12,959	8,401	268	49	3,025	—
28	55,144	52,711	37,015	1,284	186	6,100	—
	5,211	1,611	1,125	—	—	—	—
日清戦争	8,481	11,164	3,805	—	—	—	—
	488	23,763	5,697	12,276	23	5,579	1
30	894	91,077	26,998	41,946	58	15,488	1
	231	10,538	5,544	7	2	6,010	122
33	377	46,180	23,846	111	73	17,873	168
	34	3,762	6,280	70	2	3,858	107
38	?	37,981	22,853	278	2	13,153	282
	—	2,654	8,701	—	—	—	—
日露戦争	—	9,669	24,201	—	—	—	—
	1,702	5,872	5,974	211	6	4,245	320
40	3,632	24,940	25,916	1,034	8	14,729	646
	1,683	7,560	6,289	1	1	4,913	—
45	2,720	25,066	31,528	14	1	19,178	—
	3,417	8,148	12,073	729	3	3,801	14
大 9	4,969	12,723	53,756	3,166	66	15,113	22
	13	7,698	8,879	174	4	3,625	4
15	—	17,135	43,951	1,256	36	13,621	8
(1926)	—	—	—	—	—	—	—

〔出所〕厚生省医務局『医制百年史』（きょうせい、1976）、典拠は内務省『衛生局年表』など

〔注1〕下段の数字は罹患者数、上段は死亡者数。

参考・引用文献

- 1) 酒井シヅ：病が語る日本史，p153，講談社，2002年
- 2) 北里大学一般教育紀要 20，p167-173，2015年
- 3) 酒井シヅ：病が語る日本史，講談社，2002年
- 4) 小高健：日本近代医学誌，p5，考古堂書店，2011年
- 5) 東京大学医学部百年史：p24-30，p151-158，1967年
- 6) 小高健：伝染病研究所，p14，学会出版センター，1992年
- 7) クロード・バルナール著，三浦岱栄訳：実験医学序説，p314，岩波書店，1978年
- 8) ジョン・ダフィー著，網野豊訳：アメリカ医学の歴史，p202，二瓶社，2002年
- 9) 立川昭二：病気の社会史，p222，岩波書店，2007年
- 10) 集英社版日本の歴史（17），p181，集英社，1992年
- 11) 小松良夫：結核 p70，清風堂書店，2000年
横山源之助：日本の下層社会，岩波書店，1985年
細井和喜蔵：女工哀史，岩波書店，1980年
- 12) 中村哲：明治維新の基礎構造，未來社，1968年
- 13) 福田真人：結核の文化史，p30～，名古屋大学出版会，1995年
- 14) 新村拓：日本医療史，p249，吉川弘文堂，2006年
- 15) 小高健：日本近代医学誌，p233～，考古堂書店，2011年
- 16) 小川鼎三：医学の歴史：p114，中央公論者，1977年
- 17) 小高健：伝染病研究所，p252，学会出版センター，1992年
- 18) 小高健：日本近代医学史，p338，考古堂書店，2011年
- 19) 岡田晴恵：感染症は世界史を動かす，p202～，筑摩書房，2006年
- 20) 厚生労働省検疫所発表 FORTH，2015年3月26日更新，エボラ出血熱の発生状況（第12週）
- 21) 本川裕：「社会実情データ図録」主要死因別死亡率推移（2016.11.13）
- 22) 青木正和：結核の歴史，p161，講談社，2003年
- 23) 秦郁彦：病気の日本近代史，p80，文芸春秋，2011年

3 | 目に見えぬ物との闘い (微生物の狩人)

3.1 細菌の発見、ワクチン、抗毒素

19世紀の医学における最大の進歩は、多数の病気が病原性細菌と呼ばれる小さな生物によって引き起こされることを立証したことだと言われる¹⁾。微生物学あるいは病原微生物学はパスツールとコッホにより創設されたとされるが、人類の健康に対する貢献という意味で医学に最も影響を与えた功績は、特定の因子(細菌)が特定の病気を引き起こすことを彼らが実験的^(註2)に証明して見せたことである。これにより病原菌を健康な人から遠ざけることを目的として衛生管理や予防対策の実施がなされると共に、一般の人々に対しても衛生観念の教育が実施され、20世紀の初頭には当時の先進国に限られてはいるものの、感染症による死亡率が大幅に減ることになる。続いてパスツールにより、弱毒化された病原菌を繰り返し投与することにより病気の予防が行えることが証明され、炭疽病や狂犬病のワクチンが開発される。さらにこの流れはその後の北里による破傷風の、ベーリングによるジフテリアの血清療法へとつながっていく。

病原性細菌の発見は、それまで死にゆく人間を黙って見守るしかなかった感染症に対しても、これに対する対処法そして治療法が存在することを明らかにし、その後の化学療法の発展へとつながる医学・薬学史上の重要なターニングポイントを作り出した。

3.1.1 細菌の発見

細菌、酵母、カビ等、顕微鏡を使わなければ見ることのできない微小な生物には非常に多くの種類がある。そのほとんどは人に無害で、土壌細菌や発酵細菌のように有益なものもある一方で、ごくわずかだが毒性が強く人に有害なものがある。これが病原菌と呼ばれるもので、17世紀当時にはそんな小さな生き物がこの世に存在することを誰も信じてはいなかった。のちに「微生物」と呼ばれるこの小さな生き物の存在が認められ始めたのは、顕微鏡が発明された後である。凸レンズと凹レンズを組み合わせると、小さな物が大きく見えるという現象が発見され、オランダのガラス磨き職人であったヤンセン親子によって顕微鏡が発明されたのは1590年頃である。この顕微鏡という道具を科学の世界に持ち込んだの

(註2) 実験的とは、ただ自然を客観的に観察することで調べるのではなく、まず事前に自ら仮説を立て、後にこれを検証することにより理論を証明する方法を言う。

は、イギリス人物理学者ロバート・フックと、オランダ人商人アントニー・レーフェンフックであった。フックは彼が顕微鏡下に観察した世界を1665年に「ミクログラフィア：微小世界図説」にまとめ、その中でコルク切片の構造を小部屋 = cell と名付け、後に細胞 (cell) の発見者と呼ばれるようになった。一方、レーフェンフックは、彼の顕微鏡下に「我々人間や動物そして植物の存在している世界は、一方で我々の目には見えない小さな生物で満ち溢れている。」ことを示し、それまでこの世に存在していなかった(目に見えなかった)微生物という生物の存在を明らかにし、最初の微生物の狩人^(註3)と呼ばれることになる。

3.1.2 ワクチン

1776年頃、英国グロスターシャー州バークレー生まれの開業医だったジェンナーは、天然痘の流行をたびたび経験していた。当時、天然痘患者の膿疱から抽出した液を健康な人間に接種する人痘法は既に知られていたが、接種を受けた者の何%かは死亡するなど危険を伴うものであった。1796年、彼は牛痘に感染した「乳しぼり人」は、局所に潰瘍を生じるのみで痘瘡(天然痘)にかからないことを知り、牛痘を使った天然痘の予防接種を思いついた。彼の場合、ヒトの感染症に似た弱い病気(牛痘はヒトにも感染するが天然痘に比べはるかに安全な病気であった)をヒトに起こさせて、より恐ろしい病気の感染を防いだと言える。

しかしこの流れは、その後約100年間ものブランクを生じる。理由はジェンナーの見つけた牛痘のように、ヒトに対しヒトの感染症に似た適度に弱い病気を起こす「もの」は簡単には見つからなかったためである。1870年代後半、パスツールは家禽コレラで死亡した雄鶏から新しい細菌を分離し、サンプルとして保存している間に強毒菌が死滅し弱毒菌に置き換わっているのを見つけた。この経験をヒントに、強い病気を起こす細菌から弱い病気を起こす細菌を人工的に作り出し、これを予防目的で投与する予防接種という方法を考え出した。科学としての「免疫学」はこの時の彼から始まったと言える²⁾。彼は1881年ロンドンの国際医学会議に出席した際、予防接種一般に「ワクチネーション: vaccination」という言葉を使うよう提

(註3) 「微生物の狩人」という言葉は、研究者から伝記作家に転身した米国生まれのポール・ド・クライフが1926年に出版したベストセラーのタイトルから来ている。

案した。その後「ワクチン」という言葉は、予防に用いられる弱毒微生物一般をも指すようになる。しかし、免疫の本体をなす「もの」については明らかではなかったし、ある個体の免疫状態を他の個体に移すこともできなかった。免疫は個の物であった。

3.1.3 抗毒素

ワクチンは有望だったがワクチンでは治療できない病気もあった。のちに北里柴三郎が病原菌の純培養に成功した破傷風と、クレープスによって病原菌が発見されたジフテリアである。これらは病原菌自身が引き起こす病気ではなく、病原菌が産生する「毒素」が原因で起きる病気であったためである。北里は破傷風菌の毒素を薄めて動物に注射するという行為を、少しずつ毒素濃度を高めて繰り返した後、致死量の毒素を注射した。この結果、実験動物は大量の毒素を注射されても破傷風にならなかった。彼は破傷風菌の毒素を中和する何か動物の中に出てきたと考え、血清画分中に存在すると思われる中和物質を「抗毒素」と名付けた（1890年）。抗毒素は現在「抗体」と呼ばれており、この時に血清療法の基礎が確立されたと考えられる。抗毒素は生物の体内で生産されるが、ワクチンと異なり他の個体にも投与することが可能である。彼の師匠であるコッホは、当時同じ研究室でジフテリア菌の研究をしていたベーリングに対して、北里の方法に基づいて同様の研究を行うように指示し、ベーリングもジフテリアに破傷風と同様の現象があることを発見した。二人はこれをまとめ、両名の名で「ジフテリア菌及び破傷風菌の血清療法について」のタイトルで1890年「ドイツ医事週報」に発表している。

3.2 細菌、ワクチン、抗毒素の発見者

3.2.1 レーフェンフック

アントニー・レーフェンフックは1632年、オランダのデルフトで生まれた。彼は16歳の時アムステルダムの織物屋に丁稚奉公に入り、その後故郷に帰って織物店を開いた。また、デルフト市の町役場の収入役でもあった。彼は科学者ではない。レンズを覗くことが彼の唯一の楽しみでも遊びでもあり、レンズの中の小さなそして多様な世界は彼を興奮させた。彼は織物店と収入役をやりながら、眼鏡づくりの職人のところへ行ったらレンズの作り方を教わった。また、錬金術師や薬剤師のもとへも通って、レンズを留めるための金属細工に関する技術を習得しようとした。すべては、より完全な顕微鏡あるいは拡大用のレンズを作るためであった。当時の文

献を見ると、フックの顕微鏡は現在の顕微鏡に近く極めて精巧なものであるのに対し、レーフェンフックの顕微鏡はガラスの小さな分厚いレンズ一つを金属板につけた、虫眼鏡ともいえるべき単純なものであった。顕微鏡の権威であるブライアン・J・フォードはレーフェンフックの顕微鏡を再現するため、ブンゼンバーナーの炎の中で作ったガラス玉を、研磨しないまま金属に固定した単式顕微鏡を作成し、この簡単な器具が驚くほどの解像度を示したことを『ニュー・サイエンティスト』に発表している。その倍率はフックの複レンズ系の倍率約20倍よりはるかに高く、200倍近い倍率を達成しており解像度も優れていた³⁾ (図3-1)。

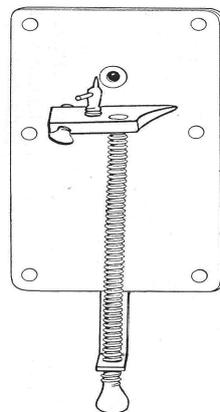


図3-1 ブライアン・J・フォードの描いたルーフェンフックの顕微鏡の再現図⁴⁾

レーフェンフックは疑い深い人であり、また徹底した頑固者と言われたが、それはある意味で研究者としての大切な資質である。例えば、彼は顕微鏡の下に一度見たものをそのまま記載することはなかった。彼の中ではたとえ顕微鏡下であっても、一定の条件の下では常にまったく同じものが見える必要があり、従って彼は時間を空けて何度も繰り返し観察を行い、変化のなかった物のみを記載した。彼にとっても、また彼以外の人間にとっても幸運なことに、彼の才能と技術を見出した人間が彼の近くにいた。レーフェンフックと同じデルフトに住んでいた英国王立協会海外会員の医学者レニエ・ド・グラーフである。彼はレーフェンフックの仕事を確認したのち、直ぐに推薦状を英国王立協会へ送った。後に王立協会の会員となったレーフェンフックは、協会に送った多くの手紙の中で、雨水や井戸水の中で動き回る肉眼では見ることのできない生物について、また、彼が下痢で悩んでいる時の排泄物の中にも「それ」が群れているのを報告している。それまで一般の人々は、チーズに生えた蛆虫を世界で一番小さな生き物だと考えていたし、彼自身も、彼の下痢がこの小動物が原因であろうとは夢にも考えていなかった。

繰り返すが、彼の慎重さ、厳格さは研究者として極めて大切な資質であった。それは彼の登場から数百年の間に、名声を求め多くの研究者によって、何千という種類の微生物がいくつもの病気の原因であるとの報告がなされたが、そのほとんどは間違いであったからである。彼の研究生活50年の間にイギリス王室協会に送った報告書は数百通にも及ぶといわれている。それまで観念的にしか知られていなかった微生物の世界を、初めて目に見えるものとして世に知らせ、結果として微生物学の夜明けを開いた。言葉を変えれば、彼が顕微鏡で見つけるまでは、病原性の細菌を含めた「微生物の世界」はこの世に存在しなかったとも言える。

<近視>

約100冊にも及ぶ「パスツールの実験ノート」を調べ、彼の私的な実験ノートと公開された報告との間の齟齬について書いたプリンストン大学の歴史学教授ジェラルド・ギーソンによれば、パスツールの成功の要因の一つは彼が近視であったことだという。奇妙なことに彼のライバルであったコッホも同じ視覚上の欠点を持っており、更にレーウエンフックも同じ仲間だったと言う。パスツールの共同研究者によれば、近視のおかげで彼の近接視覚は非常に鋭いものがあり、顕微鏡下に対象を見るとき正常な視覚者には見えない物も見えたのだという。ちなみに日本においても、ペニシリン開発の初期から一貫して抗生物質の発見・開発に指導的役割を果たした梅澤浜夫も、自分は若い時から毎日何時間も、時には10時間以上も顕微鏡を見過ぎたので片目が小さくなったと述懐しているが、顕微鏡下には見えない小さな生物と長時間向き合っただけで対処するためには、特殊な資質と特別な持久力が必要であったと思われる。

3.2.2 ルイ・パスツール

1822年フランスの片田舎ドールのなめし皮職人の子として生まれた絵の上手な少年ルイ・パスツールは、父親の勧めに従ってパリのエコール・ノルマル(国立高等師範学校)に入った。そこで化学者デュエマの講義に感激して化学者になることを目指し、26歳の時に酒石酸には光学異性体のあることを発見する。この功績により1854年にはリールに新設された理科大学の学部長兼教授になった。パスツールの微生物との係わりは、このとき甜菜(テンサイ)からアルコールを作る醸造業者の相談を受けたことに始まる。彼は順当にアルコールを生産している樽からは丸い形

をした小さな生物を見つけたのに対し、酸敗した樽からは酵母よりはるかに小さな桿状体の塊を見つけた。後に、丸いものはアルコールを作る酵母であり、桿状体は乳酸を作るバクテリアであることを証明した。更に酵母も桿菌も分裂しながら増殖することを確認する。これをきっかけに「微生物学」という新しい科学が始まるが、基本的に彼は医師ではなく醸造化学者であり病気についてはあまり知らなかった。

パスツールが有名になったのは、いわゆる「自然発生説の否定」である。生物が「親なし」で無生物から発生するという自然発生説については、彼の前にイタリア・レジオ大学のラツアロ・スパランチーニが「微生物は自然に発生するのではなく、どこか別のところからやってきて物の上や液体の中に発見される。」と主張していたが、彼の実験は不十分であるとされていた。パスツールの実験はスパランチーニの弱点を補うものであった⁵⁾。自然発生説の否定は、瘴気(ミアズマ)説が唱えるように伝染病が山や川の自然の悪気により起こるのではなく、病気を起こすには必ず原因(病原細菌)があり、それが増殖することにより病気が起こることを明らかにした。彼の研究は医学分野においては、空気中に浮遊する病原菌の存在を強く認識させることになり、イギリスの外科医であるリスターの消毒法などに理論的根拠を与えることになる。消毒法の発見される前の外科手術が、どんなに悲惨な結果をもたらすものであったかを想像すると、これがいかに重要な発見であるかが分かる。

<炭疽病>

当時「炭疽病」と呼ばれる深刻な感染症があった。時には人にも感染し深刻な事態を引き起こしたが、主に羊や牛などの家畜の感染症である。致死率は極めて高く、このヒツジの殺害者である炭疽病は農業経営者ばかりでなくフランスという国にとっても極めて重大な経済的関心事であった。この病気の年間損失はフランスで推定2000万~3000万フランとされていた⁶⁾。ちなみに筆者が調べた限りでは1881年度のフランス中央政府の税収総額は、年額約30億フラン、直接税で4億フラン⁷⁾で、単純比較することは難しいが、当時のフランスで炭疽病が経済に与える影響は非常に大きなものであったと考えられる。炭疽病という病気がなぜ時を経ても同じ土地に繰り返し起こるのかが「なぜ」とされていたが、1876年にこの菌は孢子を形成し極めて抵抗性の強い「休眠型」に変身し、その土地に土着して次の流行の原因となることがコッホによって報告される。

一方、パスツールは実学における微生物学の応用を目指していた。パスツールのやり方は明快で、微生物病の予防接種（ワクチン）から得られる実利を明示しており、時のフランス政府は彼の研究を金銭面および物質面で援助した。因みに、彼がワクチンの研究を開始した1871年頃の研究費は年に約6千フランであったが、1880年に鶏ワクチンを発見した際には研究所に広い土地と5万フランの追加予算が付けられた。1880年代初期のフランスにおける科学研究に向けられた政府の年間支出費の10%かそれ以上をパスツールは受けていた⁸⁾。

彼は1881年に、生きてはいるが弱毒化された炭疽菌を接種した後で、強毒の炭疽菌を動物（ウシ、ヒツジ）に与えるという大規模な予防実験を行い、ワクチンの有効性を示し大成功をおさめた。この実験は農場の場所にちなんでピュイ・ル・フォールの実験と呼ばれるが、この炭疽病の予防接種はすぐに確立した方法となり、フランスおよび外国で1894年までに340万頭の羊と43万8千頭の牛にワクチンが接種されている。ジェンナーのワクチンとパスツールのワクチンの違いは、ジェンナーのワクチンが自然界から見いだされたものであるのに対し、パスツールの物は実験室からの産物であることである⁹⁾。しかし、この時ライバルであったコッホは「ジェンナーの天然痘ワクチンは、ヒツジよりヒトにとって価値のあるものだった」と皮肉にも聞こえる発言をしている。

炭疽病の予防接種の成功に続いて、パスツールは1885年、今度はヒトでの狂犬病の予防接種にも成功を収める。結核、ジフテリア、腸チフス、コレラ等の死者は年間数万人に上ったのに比べ、狂犬病は稀な病気で死者は年に数十人と少なく、さらに狂犬病動物に咬まれても病気の発症する可能性は高くても60%、低ければ5%とされる。しかし狂犬病の持つ恐ろしい特徴は、その悲惨な症状と必ず死に至ることである。ちなみに1977年時点での米国疾病管理センター（CDC）の記録では、あらゆる人類史上で、発症した狂犬病からの治癒例と考えられるものはわずか3例しかない¹⁰⁾。潜伏期が長いヒトの狂犬病の場合、イヌなどによる咬傷を受けた後でも発病を逃れることが出来ることから治療薬とも考えられ、ワクチンとしてはかなり特殊な性格を持っている。

<伝記>

パスツールは多くの名言を残しており、最も完璧な科学者と呼ばれ偉人伝などにも多く登場する。パスツールの神話のほとんどは1900年に娘婿のルネ・ヴァレリー・ラドにより書かれた「パスツールの生涯」から来ており、パスツール自身も内容をチェックしていたと言われている。しかし近年、孫のパスツール・ヴァレリー・ラドがパスツールの実験ノートをパリの国立図書館に寄贈し、研究者に公開されるようになると、彼の論文に書かれている事実と異なっていることも多く、実験ノートを解読したジェラルド・ギーソン（前記）は「科学者としての彼の偉大さが否定される訳ではないが、偉人伝に伝えられる内容と異なる点も多いようである」と感想を述べている¹¹⁾。ワインの腐敗、カイコの微粒子病、家禽コレラ、ヒツジ・ウシの炭疽病など、狂犬病を除くとパスツールが次々と取り組んだ問題は、全て当時のフランスで成長しつつあった重要な産業を悩ませていた問題ばかりであった。

3.2.3 ロベルト・コッホ

ロベルト・コッホは、1843年ドイツの鉱山町クラウシュタールに鉱山技師の子として生まれた。ゲッチンゲン大学で医学を学び、ドイツ各地を勤務医として渡り歩いた。ドイツの片田舎で町医者をしていたコッホに転機が訪れたのは、彼の妻エムミーが彼の28歳の誕生日に顕微鏡をプレゼントした後であった。その頃ヨーロッパの農民を悩ませていた病気に炭疽病があり、朝方には元気であったヒツジやウシが夕方にはぐったりして死んでいき、なかには全滅する牧場もあった。コッホは炭疽病で死んだヒツジの血液を顕微鏡で観察している時、血液中に棒のような微生物がたくさんいるのを発見し、これらが健康な動物にはまったく見られないこと、増殖すること、胞子を形成し条件さえ適当であれば長期間生きながらえること、さらにこの病原菌だけが炭疽病を引き起こすことを明らかにした。1876年、炭疽病の発見をプレスラウ大学の公開実験で発表したのが、これが「特定の微生物が特定の病気の原因となる」ことを証明する世界で最初の実験となった。

コッホが炭疽菌の研究で病気の原因を証明したとき、その細菌とヒトの病気を結びつけるためには、①病気の患者からその原因となる病原菌が見つかり、その病原体を体外で純粋培養できること、②その純粋培養の病原体

を生体（実験動物、ヒト）に接種すると、その病気を起こすことができること、③その病気を発症した実験動物から同じ細菌を再び単離できることを証明すること、が必要であると述べ、のちにこれは「コッホの必要条件あるいは三原則」と言われるようになった。

コッホとパスツールの違いは、液体の培養基だけに頼っていたパスツールに比べ、コッホは最初はジャガイモ、次にゼラチンや寒天などの固形培地を利用することにより、多くの研究者が長い間探し求めていた画期的な「細菌の純粋培養法」を完成したことにある。彼の開発した方法により、数年のうちに多くの病原菌が明らかになった。ジフテリア、腸チフス、肺炎、ペスト、破傷風等だが、これらのほとんどは彼の弟子たちの仕事である。当然のこととして、病原菌を発見しただけでは病気をなくすことはできない。しかし病原菌の発見により病人を隔離し、汚物を排除し、水や食料の汚染をなくすことにより病気の伝染を食い止めることができる。実際コレラもチフスもこれらの処置により大幅に感染が減っている。

<顕微鏡>

コッホの業績の一つは光学顕微鏡の使い方において、油浸レンズとアッペの集光器を最初に使用したことである。カール・ツァイス顕微鏡会社の光学顧問であったエルンスト・アッペは倍率と分解能の違いを理論的に明らかにして、顕微鏡観察に必須ともいえる最初の油浸レンズを作った。また、アッペは集光機として知られる効率の良いコンデンサーも発明している。コッホは1878年にカール・ツァイス社を訪問し、最初の油浸レンズ顕微鏡を購入している。この関係のおかげでコッホは細菌学者として成功し、カール・ツァイス社は優れた顕微鏡製造会社になることが出来た¹²⁾。

<結核菌、コレラ菌>

コッホはその後、当時7人に1人がこのために命を奪われるという結核の研究に移り、生育が非常に遅いため多くの人が不可能と考えていた結核菌の純粋培養に成功する。彼の仕事ぶりがうかがえるので、クライフの「微生物の狩人」から一文を引用すると『肺病で死んだ人々の舂まれた身体から取った罹患組織を何百というモルモットやウサギ、それに3匹のイヌ、13匹の猫、10羽のニワトリ、12羽のハトに注射した。さらに同じチーズのような材料をハツカネズミやダイコクネズミ、野ネズミやマルモット（モルモットとは違って菌類）に注射した。微生物狩りでもかくまで驚く

べき徹底ぶりが発揮されたのはかつてない。コッホはこの作業をほとんど一人で行った。』と書かれている。実験に対しては愚直で徹底した研究者であった。

結核菌の発見に続き、インドで流行したコレラがエジプトからヨーロッパに広がるのを防ぐため、アレキサンドリアに遠征し、持ち帰った試料からコレラ菌の分離にも成功した。1885年ベルリン大学の教授に就任し、そこで後に細菌学の泰斗となる多くの研究者を育てた。コッホは欧米だけでなく日本の細菌学にも大きな影響を与えている。ベルリン大学では後にサルバルサンを発見するエールリッヒや、日本から留学してきた北里柴三郎を指導したが、コッホから教えを受けた彼らも、のちにドイツと日本において自分達の弟子である志賀潔や秦佐八郎らを育てた。また、ドイツのベルリンおよびヴェルニゲローデにあるコッホ研究所は現在も、感染症のメッカとして世界中から多くの研究者を集めている。

3.2.4 北里柴三郎

北里柴三郎については多くの伝記や書物が出されている。1875年北里は東京医学校（東京帝国大学医学部）を卒業したのち内務省衛生局の技師となった。これは海外留学制度を利用して西洋での医学を学ぶためであったとされている。またその間、熊本の医学所で同級であった東京大学医学部教授の緒方正規の助手となり、細菌学の基礎を学んだ。1886年に選んだ留学先はドイツで、結核菌の発見で有名なベルリン大学のコッホの所であった。コレラ、チフスに関して与えられたいくつかのテーマをこなした後、コッホから破傷風菌の純粋培養をテーマとして与えられる。破傷風は土壌中に存在する破傷風菌が傷口から侵入することにより発症するが、1870年に始まった普仏戦争では、泥田や牧草地など地中を這いまわるために、多くの兵隊が破傷風にかかり死んだといわれている。当時破傷風菌は他の細菌と共生しないと生育できないとされており、純粋培養は不可能であると考えられていた。彼は混在した他の菌はゼラチンの表面で増殖するのに対し、破傷風菌は深部で増殖する嫌気性菌であることを発見した。また70~80度の高温では他の細菌が死んでしまうのに対し、破傷風菌だけは生き残ることに気づき、1889年破傷風菌の純粋培養に成功した。その後、破傷風は菌が出す毒素によって起こること、さらに弱った病原菌や破傷風の毒素を少しずつ動物に投与すると、次第に動物は破傷風に耐性となり、致死量の破傷風毒素を投与しても動物は生き残ることを見出した。血清療法の発見であった（1890年）。

帰国後の1894年香港でペストが流行した時、政府はペスト研究班の一員として北里を香港へ派遣した。彼はそこでペスト菌を発見しランセットに報告したが、なぜかグラム染色の所見を書かなかった。ほぼ同時期にパスツール研究所から派遣されたスイス人研究者アレキサンダー・イエルサンも、グラム陰性桿菌のペスト菌を発見した。北里からペスト菌のサンプルを送られたコッホは、この菌がグラム陰性でイエルサンの発見したものと同じであることを確認している。一方で後日、北里は患者の血液からグラム陽性菌を発見し、これをペスト菌としたため彼の記述には誤りがあったとされ、医学事典などには「北里とイエルサンが別個にペスト菌を発見」とするものと「イエルサン菌＝北里菌」とするもの、「イエルサンをペスト菌の発見者」とするものがある。この辺はパスツール研究所とコッホ研究所の争いのようにも思われる。なお、北里自身はこの経緯について1899年（明治32年）の伝染病研究所研究会の第53回例会において、神戸でペストが流行した際に現地に赴いて菌の検査にあたった経験を踏まえ「ペストに就いて」という題で講演した際、「今日はエルザン（イエルサン）菌がペストの原因となると云う説が正しいと思います」と話している¹³⁾。

ドイツから帰国した北里の努力により1892年東京芝公園の中に建てられた小さな伝染病研究所は、1906年には、パリのパスツール研究所、ベルリンのコッホ研究所、エールリッヒの研究所に匹敵する規模の研究所となり、日本の感染症研究のメッカとなった。その後、彼は国の助けを借りない私立の北里研究所を設立した。また後に福沢諭吉に頼まれていた慶応大学医学部の設立1920年（大正9年）にも携わっている。彼の業績を見れば細菌学の巨人という言葉がふさわしいが、志賀潔が“ある細菌学者の回想”の中で「大学出身（この場合東京大学医学部のこと）でない者を、学究者としての素質を見抜いて自分の門に迎え、鍛え上げて行かれた北里先生の包容力と指導力もまた讃嘆すべきであろう。」と述べているように、実務の教育者としての面も見ることが出来る。

3.2.5 エミール・フォン・ベーリング

エミール・フォン・ベーリングは第1回のノーベル生理学・医学賞の受賞者であるが、日本では翻訳本も含めてベーリングについて書かれたものが極めて少ない。筆者が東京、横浜の図書館で探した限りでは、翻訳本は比較的新しいが、原本はかなり古いと思われる小冊子一冊のみである¹⁴⁾。ベーリングは1854年プロ

イセンのハンスドルフで小学校教師の子として生まれた。彼は医学者になることを目指しフリードリッヒ・ウイヘルム研究所で医学生になったが、代わりに軍医として比較的長い勤務年限を義務付けられた。当時のドイツでは病気治療と並行して病気予防が重要と認識されており、1870年から始まった普仏戦争では、フランス軍が23,000名の兵士を天然痘で失ったのに対し、ドイツは強制的に種痘を導入していたため犠牲者は297人に過ぎなかった。彼は軍医として活動しながら個人の医師としても活動していたが、そこでジフテリアのことを知った。当時ドイツだけでも年間7万人の子供がジフテリアで亡くなり、死亡率は51.7%にも上っていたが、対処方法としては気管切開のみが行われていた。ベーリングは軍医のまま1889年助手としてコッホの下に入る。当時はパスツール研究所とコッホ研究所が激しく競争していた時期で、コッホ研究所のレフラーはジフテリア菌の純粋培養に成功し、一方パスツール研究所のエミール・ルーとイエルサンはジフテリアによる死亡は菌そのものではなく、菌が産生する毒素が原因であることを実証していた。ベーリングはジフテリアワクチンの開発研究ではなく、毒素の中和研究を選んだ。予防法ではなく治療法の研究を選んだことになる。

コッホ研究所の同僚であった北里は、破傷風菌の毒素を少量ずつモルモットに注射した後、すぐ同じ場所にヨウドホルムを接種して毒性を弱めるという方法で、免疫力の高まったモルモットをつくることに成功していた。また、破傷風毒素に免疫を持つモルモットの血清を、破傷風菌を接種した別のモルモットに注射しても、そのモルモットは破傷風の症状を起ささないことも確認していた。コッホの指導もあり、ベーリングは破傷風と同じことがジフテリアでも再現されることを確認した。ベーリングと北里は動物の血清中に存在する何か（抗毒素）が毒素を中和すると考えた（図3-2）。また、各々の毒素を予防用のワクチンとして用いるよりも、この免疫力を持った動物血清を治療に用いる方がよいと考えた。現在でも菌体外毒素を産生する破傷風、ジフテリアや毒蛇の咬傷などに使われている血清療法誕生であった。二人は病原菌の毒素を中和するには大量の血清が必要と考え、血清製造に使用する動物をモルモットからウサギに替えた。ベーリングは次にヒツジ、その次は更に大型のウマに切り替えた。二人は別々に臨床実験を行ったが、北里が患者に少量の抗血清を投与したのに対しベーリングは大量の血清を投与したため、破傷風では限られた効果であったのに対し、ジフテリアでは劇的な効果が認められた¹⁵⁾。

北里は1892年に日本に帰国したが、ベーリングはその後破傷風、ジフテリアの抗血清について様々な検討を実施している。抗毒素は酵素のように触媒的な作用を取らず定量的に作用したため、血清の作成はウマなどの大型動物に頼る必要があった。その後、彼はジフテリア血清の安定供給に必要な資金の捻出のために色素会社ヘキストと契約したり、抗毒素量の正確な測定法を構築するため、同じコッホ研究所にいたパウル・エールリッヒに協力を求めたりして、一貫して血清療法確立に邁進した。また、血清療法をジフテリアだけでなく、結核や肺炎に広げようとしたが効果は認められなかった。後にベーリングベルゲという会社を設立し、ウマを使って大量の抗血清を作り販売するなどもした。1901年の第1回ノーベル生理学・医学賞は「ジフテリアの血清療法に対する業績」に対して与えられたものである。

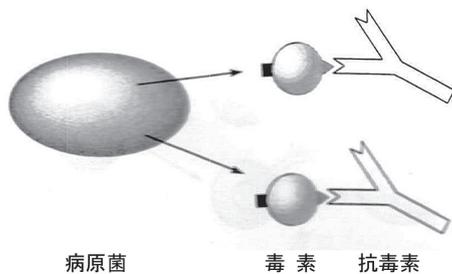


図 3-2 抗毒素による毒素中和の概念図
(文献 15 より引用)

3.2.6 志賀潔

志賀潔は1871年仙台藩士の子として生まれた。のちに仙台藩の藩医である志賀家に養子に入り、養家が医者であることから医者になったが、病人を診るのが嫌いで基礎医学を志し、当時、新興科学の花形であった細菌学を選んだと述べている。1896年に北里の主宰する伝染病研究所に入所したが、のちに自叙伝の中で自分は非常に幸運であったと話している。一つは「細菌学や免疫学を勉強している者は、自分の研究結果が人間の不幸の防止、伝染病の予防や治療に必ず役立つと考えられたこと」、そして彼が細菌学を志した時代が「細菌学、免疫学の勃興期であっただけでなく、個人として日本にあっては北里柴三郎、外国にあってはドイツのエールリッヒから科学の手ほどきを受け、科学的精神と学究者として努力し精進し修養すべきことを学んだ」ことだと言い、研究すること自体が面白くてたまらなかつたとも述べている¹⁶⁾。

赤痢の歴史は古く日本では平安時代に熱痢の一種として書かれている。1897年(明治30年)に流行した赤痢は関東を中心に広まり、患者総数9万人(死亡率

25%)、東京では患者7,000名、死者2,000名を数えた。また、赤痢は一過性に流行するタイプの伝染病ではなく常に存在し毎年多くの死者を出した。赤痢の原因菌の研究は志賀以前にも多く試みられていたが、赤痢は腸内感染症であり、ヒトの腸内には大腸菌をはじめとする多くの桿菌、球菌が常時存在しているため、これらの中から赤痢菌のみを単離することが難しかった。また、当時アメーバ赤痢の病原が明らかにされ、この知識が細菌性赤痢の病原解明をかえって混乱させたようである。また、赤痢菌に対してヒトと同じように感受性を持ち、似たような症状を示す実験動物がなかったことも赤痢菌研究を難かしくしていた。志賀は伝染病研究所に収容された34名の赤痢患者の検体を染色し、顕微鏡検査によってしらみつぶしにあたっていくなかで、ヴィダール反応の応用を思いついた。つまり多くの候補菌の中から赤痢回復者の血清とのみ反応する腸内細菌を探して病原とした。その結果、患者から共通に得られたチフス菌に似た一種の桿菌を発見し、いわゆるコッホの三原則に則って解析を行い赤痢菌の発見に至っている¹⁷⁾。

<若気の至りに>

志賀は治療用の血清を得るための予備試験として、自らの背部に殺菌した赤痢菌の培養液を注射している。彼の記述によれば「投与後7日目には体温が39度9分に達し9日目には注射箇所を切開して膿を出しこの中に一つの菌体も見ず、菌体の産生した毒素による浸潤である。」ことを示している。つまり赤痢ワクチンの最初の人体実験を自分の身体で試みている。のちに少し乱暴な試験であり若気の至りであったとしているが、自分ではやったことに満足していると述べている¹⁸⁾。

参考・引用文献

- 1) 小高健：日本近代医学史、p125、考古堂書店、2011年
- 2) 山内一也・三瀬勝利：ワクチン学、p9、岩波書店、2014年
- 3) ブライアン・J・フォード著、伊藤智夫訳：シングルレンズ、p88、法政大学出版局、1986年
- 4) ブライアン・J・フォード著、伊藤智夫訳：シングルレンズ、p105、法政大学出版局、1986年
- 5) 川喜田愛郎：パスツール、p86、岩波書店、1995年
- 6) ジェラルド・L・ギーソン著、長野敬+大田英彦訳：パスツール(実験ノートと未公開の研究)、p171、青土社、2000年

- 7) ブライアン・R・ミッチェル編著, 中村宏・中村牧子訳: ヨーロッパ歴史統計 1750~1993, p829, 原書房, 2001年
- 8) ジェラルド・L・ギーソン著, 長野敬+大田英彦訳: パスツール (実験ノートと未公開の研究), p54, 青土社, 2000年
- 9) ルイーズ・E・ロビンス著, 西田美穂子訳: ルイ・パスツール, p109, 大月書店, 2010年
- 10) United States Center for Disease Control, 1977 Morbidity and Mortality Weekly Report 26: 275
- 11) ジェラルド・L・ギーソン著, 長野敬+大田英彦訳: パスツール (実験ノートと未公開の研究), 青土社, 2000年
- 12) トーマス・D・ブロック著, 長木大三・添川正夫訳: ロベルト・コッホ, p57, シュプリンガー・フェアラーク東京株式会社, 1991年
- 13) 北里柴三郎, 宮島幹之助, 高野六郎: 北里柴三郎読本 (上) p290, 書肆心水, 2013年
- 14) ハイリッヒ・ザッター著, 岡本節子訳: 免疫学者ベーリングの生涯, 近代文芸社, 1999年
- 15) 石田寅雄: ノーベル賞から見た免疫学入門, p13-14, 科学同人, 2002年
- 16) 志賀潔: 或る細菌学者の回想, p21-23, 1966年
- 17) 細菌学雑誌第一号, 1895年
- 18) 志賀潔: 或る細菌学者の回想, p47-50, 1966年

4 | 魔法の弾丸を求めて (化学療法剤の開拓者達)

19世紀末における様々な病原性細菌の発見をきっかけにして、それまで苦しむ患者を放置するしかなかった感染症に対しても対処法、治療法の存在することが明らかにされた。なかでも血清療法は特に有望と考えられた。実際にベーリングとエールリッヒはこの方法で多くのジフテリア患者を救い、血清療法ですべての病気が治療可能に見えた。しかし、この有望と考えられた療法もジフテリア、破傷風、蛇毒等においては成功したが、その他の感染症に対しては著しい効果は認められなかった。実験動物に特定の細菌あるいはその菌体の一部を接種し、動物側から強い免疫応答を引き出すための注射を一定期間繰り返せば、接種した細菌に対する抗体を含む血清が得られる。この血清をヒトに投与すれば特定の細菌が引き起こす病気を治療することが出来る。理論は簡単だったが、問題は動物に接種した細菌が患者を発病させた細菌と必ず同じでなければならないことであった。血清はあまりに厳格過ぎた。一つの病気を発症する細菌には何種類かの異なった株が存在する場合があります、医師は治療の前に侵入細菌を単離し、培養し、厳格に同定する必要があるが、この操作の間に多くの患者は病状が悪化して死んでしまう。さらに血清療法は費用がかかるだけでなく、異種動物の血清をヒトに投与するため、時にアレルギーを引き起こし危険でもあった。この中でジフテリア血清が良く効いたのは相手が細菌ではなく、細菌の産生する毒素であり、この毒素はすべてのジフテリア患者で同一であったためである¹⁾。

< 19世紀末のドイツを取り巻く環境 >

19世紀半ばまでの欧州では、鯨油や、ミツバチから得られた蜜ローソクなどが照明として使用されていたが、19世紀の末頃、照明用の新しい原料として石炭ガスが広く使われるようになった。石炭を乾留器の中で高温に熱すると可燃性のガスが得られる。ガス灯時代の始まりであった。しかしながら、この時やっかいな廃棄物として大量のコールタールが副生される。しかし、すぐにこの副生物は宝の山であることが明らかになる。コールタールは鉄道枕木の保護材として、あるいは道路の砂利のつなぎ剤として使われた。さらに、この黒色のかたまりはアゾ色素の原料となるナフタレンやベンゼン、アニリンといった芳香族化合物を含んでおり、合成染料の重要な出発原料となることがイギリス人化学者ウイリアム・パーキンにより明らかにさ

れた。彼の発明した合成染料はその色が鮮やかで退色もせず、多様な色を出すことが出来たため注目された。当初、染料工業は英国ロンドン郊外で発展した。

一方、19世紀のドイツは新しい国家であり国内統一がなされたのは1870年代に入ってからで、イギリス、フランスのように植民地帝国となるにはその成立が遅すぎた。また、自国には天然資源をほとんど持たない国でもあり、植民地主義とは別の手段で他国と競争しなければならなかったが、ここで自然科学は重要な手段となった。大学は自然科学研究を奨励し、国もこの分野に国家資金を投入した。また、ドイツの特徴としては、民間企業の寄付金により成立した研究所の存在も重要な役割を果たした²⁾。国が大学と企業との共同研究を奨励し産業の発展をはかる中、特に染料化学は国の重要な競争手段となり、ドイツのコールタール染料はどの国でも非常に人気となった。染料工業はライン川沿いの化学工業地帯で急速に発展し、合成染料の生産が国の主要産業となる。1860年代にはバイエル、BASF、ヘキスト等をはじめ多くの合成化学・染料会社が設立される。

4.1 合成抗菌剤—1 (トリパンロート、サルバルサン、ゲルマニン)

1880年頃、既に顕微鏡は細菌学者の重要な機器であったが、細菌も組織も顕微鏡下ではすべてが透明ないし半透明で、その形を詳細に見ることが困難であった。一方、組織や細胞そして細菌をありのままに染めて識別できれば、生きた細胞や細菌を直接見ることができ、これらの構造・活性を研究するのに有用である。のちにこの問題は新しく作り出された様々な合成染料が解決したが、医学を目指していたパウル・エールリッヒは、当時開発された合成染料のいくつかが動物の神経線維などの組織や、細菌を「特異的」に染めるという現象に興味を持った。その後の研究生活のなかで彼はメチレンブルーがマラリア原虫だけを染め、ヒトの組織は染めないことから「選択毒性」の考えを思いついたといわれている。これは後に合成色素の中から「魔法の弾丸」と呼ばれる化学療法剤を探索するという新しい概念の基となる。

4.1.1 トリパンロート

1899年、フランクフルトの国立実験治療研究所の所長に就任したエールリッヒは、1902年から伝染性

疾患に対する化学療法の研究に着手した。彼の化学療法の研究はアニリン色素から始まっているが、アニリンやナフトレンを出発物質とすれば、療法剤の候補として多種多様な色素の誘導体が合成できる。また、彼が被検菌として最初に選んだのは動物の病原体であり、細菌より大きいカデーラ・トリパノゾーマという原生動物であった。トリパノゾーマは熱帯地方に発生するウシ、ウマ、ヒツジ等の伝染病でツェツェバエにより媒介される。原生動物に属する病原体にはマラリア原虫、アメーバ、トリパノゾーマ等があるが、これを対象に選んだ理由は ①原生動物は細菌より構造が複雑であり、それゆえに弱点も多く破壊されやすいと考えられたこと、また、②それまでに血清療法はジフテリア、破傷風等においては成功していたが、原生動物に対しては有効性が認められなかったこと、などが挙げられる³⁾。

因みに、志賀潔は1902年にエールリッヒの実験治療研究所に入所し、トリパノゾーマ病の研究に従事している。エールリッヒの指導のもと化学者達は数百近い色素を新たに合成し、志賀はこれをマウスに注射して有効性を調べ続けた。その結果、約20か月後の1904年に、ネズミに感染させたトリパノゾーマに有効な赤色のアニリン系色素薬剤トリパンロート（トリパンレッド：図4-1）を見出した⁴⁾。これが合成化学療法剤として動物の感染症に使われ、効果を示した世界で最初の薬剤である。志賀によればトリパンロートはカデーラ・トリパノゾーマに感染したマウスには有効だったが、ウシなどの病気を起こすナガナ・トリパノゾーマには効かなかったとしており、トリパノゾーマ病すべてに有効な物質ではなかった。しかし、その後フランスのグループによりナガナ・トリパノゾーマにも有効なトリパンロートの誘導体であるトリパンブラウ（トリパンブルー）が合成される。そして後述するように当時アフリカ各地で問題となりつつあった、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ゲルマニンの発見へとつながっていく。

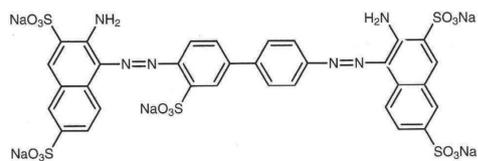


図 4-1 トリパンロート（トリパンレッド）

4.1.2 サルバルサン

梅毒はコロンブスらにより南米より欧州に持ち込まれ、急速に世界中に広まった性感染症である。感染す

ると最初に生殖器の炎症が起こり発熱や疲労感が2～3年にわたって繰り返し、10～20年の潜伏期の後、神経系や骨または軟骨までが容赦なく破壊される。サルバルサンの発見前までは水銀化合物の使用が主な治療法であったが、水銀剤は記憶喪失、手足のしびれ、知覚異常や失明、果ては死亡などの重篤な副作用を持っていた。梅毒菌は1905年にドイツの細菌学者フリッツ・シャウディンと皮膚科医エリック・ホフマンにより発見され、トレポネーマ・パリダム（旧名スピロヘータ・パリダ）と命名されていたが、シャウディンはその形と動きが似ていたため、真正細菌であるスピロヘータを原生動物であるトリパノゾーマの近縁種だと誤った報告を発表する。この誤った報告が結果的にエールリッヒをスピロヘータの研究に目を向けさせることになる⁵⁾。アニリンの窒素（図4-2）に注目していたエールリッヒは窒素に類似するリン、水銀、ヒ素、アンチモンなどが組み込まれた化合物の抗菌活性を調べ始めた。当時、アトキシル（図4-3）というヒ素を含んだ薬物がトリパノゾーマに効いたとの報告が目されていたが、彼の同僚ベルトハイムによりその構造が明らかにされた。当時も今も化合物の構造決定は極めて重要であり、構造が明らかにされたことで、その後次々とヒ素化合物の誘導体が合成され、その有効性が検討され始めた。その中で606番目に合成された物質が、サルバルサン（ジアミノ・ジヒドロオキシ・アルゼノベンゼン・二塩酸塩：図4-4）である。被検菌としてはトリパノゾーマに続いてヒトに病原性のある回帰性スピロヘータが用いられ、最終的に梅毒トレポネーマ（スピロヘータ）が用いられた。

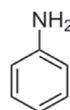


図 4-2 アニリン

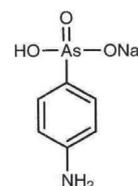


図 4-3 アトキシル

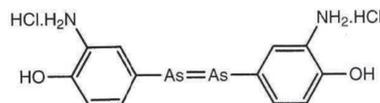


図 4-4 サルバルサン

1909年、エールリッヒと当時彼の下へ留学していた秦佐八郎は、梅毒トレポネーマに感染されたウサギに化合物606号を投与した。翌日ウサギの体内にスピロヘータはまったく見られず、化合物606号がウサギの梅毒を治癒することが確認された。のちに臨床での有効性も確認され、公式に発表されたのが1910年

のウィーズバーデン国際内科学会議であった。化合物 606 号については、当時ドイツで世界的な製薬会社となっていたヘキスト社が途中から研究援助を行っており、その特許を手にして「救済」という意味のサルバルサンと名付け、ヒトの梅毒治療薬として世界中に供給・発売した。この物質は梅毒トレポネーマに良い活性を示すが、ヒトに対しても臓器親和性すなわち有害な作用を持ちエールリッヒが長年夢見た、いわゆる「魔法の弾丸」の条件を完全に満たすものではなかった⁶⁾。しかしサルバルサンは 1940 年代にペニシリンが登場するまで、梅毒に対する唯一のまともな治療薬であり圧倒的に多くの梅毒患者を救った。

<国産サルバルサン>

1914 年に第一次世界大戦が始まりドイツからのサルバルサンの輸入が途絶えたため、国産品の合成が必須となり、国産サルバルサンの合成競争が始まった。東京帝国大学の鈴木梅太郎のグループなど数組が合成に成功した。当初に合成されたものは不純物を含み毒性が強かったが、徐々に毒性の少ない合成品が作られるようになった。また、溶解性を改善し注射に適したサルバルサンの誘導体ネオサルバルサンについても国産化が進められ、1915 年（大正 4 年）から 1920 年（大正 9 年）にかけて三共、万有、第一製薬、国産製薬、日本新薬から発売された⁷⁾。

4.1.3 ゲルマニン

トリパノゾーマの一種でトリパノゾーマ・ガムビエンセによって引き起こされる病気に、ヒトのアフリカ睡眠病がある。コッホがアフリカ探検に行った時、ビクトリア湖に浮かぶセッセ諸島には 35,000 人の黒人が住んでいたが、睡眠病がこの島に侵入した後、たちまちのうちに 20,000 人の犠牲者が出たと言われていた⁸⁾。アフリカ睡眠病の化学療法剤はバイエル社のウイルヘルム・レール（志賀潔はレオールと呼んでいる）によって発見される。当時、彼の師匠エールリッヒは、次のサルバルサンを目指してヒ素化合物を検討していたが、レオールはヒ素を使うのを避けていた。彼は 1909 年、エールリッヒの研究所からバイエル社の研究部に移り、染料の中から新しい抗細菌物質を探す検討を始めるが、彼は患者を赤や青に染めることを嫌い「無色の染料」を目指していた。彼は 1916 年にバイエル 205 号（ゲルマニン：図 4-5）を発見する。この物質はトリパンロートの誘導体ではあるが、アゾ色素を含まず無色であり、サルバルサンのようにヒ素を含んでおらず毒性も低いうえ、トリパノゾーマに対し 100% の効果があった。1921 年に

ハンブルグの熱帯病研究所で睡眠病患者に初めて投与された。続いて同年バイエル社の研究隊により、アフリカで多くの睡眠病患者に投与することでその効力が確認され、睡眠病の治療薬として完成した⁹⁾。バイエル社がドイツ化学の名誉を表すためゲルマニン®と名付けるほど注目した薬剤であり、もっと評価されるべき物質であろう。しかしながら初期投与が必須であることと、発見者のレオールが 48 歳と比較的若くして亡くなったこと、欧州大戦（第一次世界大戦）の敗戦国であったドイツの特許が戦勝国により破棄されたことなどのため、科学史に登場する機会が極めて少ない。

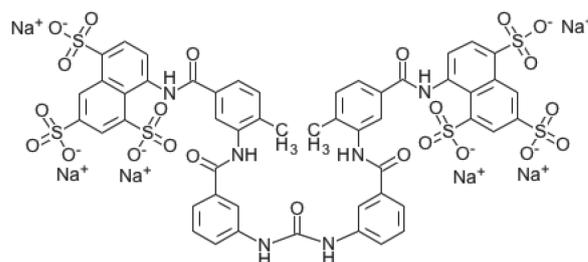


図 4-5 スラミン（ゲルマニン®）

<ウイルヘルム・レオール>

志賀潔のエールリッヒ伝の中にウイルヘルム・レオールのことが書かれている。彼の人となりがよくわかるので紹介する。
『或る日会社の重役が来て、レオールの苦心を慰めようとして、「レオール君、睡眠病を治すには矢張り赤く青く染め出すのかね」と戯談を言うと、ドクトル・レオールは、「トリパンロートは身体を赤に、トリパンブラウは青く染める。いくら黒人だというて、人間に用いる薬だから、身体を赤や青に染めては面白くないな。睡眠病には、土人ばかりが罹るものとは極まって居らんからな。我輩は無色の色素を造ることに苦心して居る。きっと成功するから君見て居って呉れ給へ。」重役は、「無色の色素・・・」と云うて驚きの目を見張ったが、レオールは唯黙々として考案を練っていた。幾年かの彼の努力が遂に報いられる日が来た。205 号という番号を付けられた製品が出来上がり、無色の治療薬が発見された』

<志賀潔著：エールリッヒ伝 p174-175 >

これまでの経緯から、エールリッヒと志賀により発見されたトリパンロートが初めての動物に有効な合成化学療法剤であり、1910 年に発表されたサルバルサンが、人体に用いられた純粋に化学合成法によって作られた最初の化学療法剤とされる。一方、睡眠病がア

フリカの地方に限定された病気であるとはいえ、ウィルヘルム・レオールが発見したゲルマニンも、もっと評価されるべき合成医薬品であろう。

4.2 合成抗菌剤—2 (サルファ剤)

1909年のエールリッヒと秦によるサルバルサンの発見により、化学合成により創られた医薬品が梅毒に有効であることが証明され、医薬品開発における一つの方向性が示された。その後多くの研究者が、当時の深刻な感染症である肺炎、結核、髄膜炎、敗血症等の治療薬を求めて、合成化学によるアプローチを試みた。しかしながらサルバルサン以降20年以上経っても有望な物質は発見されず、合成医薬品についてはあきらめムードが蔓延し始めた。1918年に第一次世界大戦が終わり、敗戦国ドイツは自国の国力が衰えるなか、イギリス、アメリカをはじめとする戦勝国が世界の織物・染料市場を支配することを恐れた。そこで短期に自国経済を復活させることを目指し、得意の染料技術を使った合成繊維で世界をリードしようとの考えの中から、1925年にBASF、バイエル、ヘキスト等を含むドイツの全ての染料・製薬会社と、全ての化学会社を支配する利益共同体（カルテル）IGファルベン社が設立された。IGファルベン社は従業員数から見ると当時世界最大の化学会社であった。

4.2.1 プロントジル

巨大な化学会社IGファルベンの医薬部門の中心はゲルマニンを発見したウィルヘルム・レオールであった。その一方で、彼が得意とする寄生虫病の分野とは別に、「細菌疾患」に特化する全く新しい部門の組織化が計画された。その責任者に選ばれたのが医師で細菌学者でもあったゲルハルト・ドーマクである。1927年に彼がバイエル社で働き始めた頃、連鎖球菌がさまざまな病気の原因になることが認識され始めていた。この頃、最も深刻だとされていた感染症は蜂窩織炎、丹毒、外傷感染、産褥熱であり、すべての原因菌は連鎖球菌であった。因みに1920年代には連鎖球菌が原因の疾患で欧州、北米だけで毎年150万人の人が死亡したとされている。1920年代においては、細菌感染が始まったあとの唯一の治療方法は血清療法であったが、連鎖球菌には無効であった。一つの血清は一種類の連鎖球菌には有効だが、細菌の型や群が異なれば効かない。病原性の連鎖球菌は、溶血性連鎖球菌（溶連菌）のグループに含まれるが、致死性の株はβ溶連菌に属し多くの菌種が存在することが、アメリカ人微

生物学者レベッカ・ランスフィールドにより明らかにされる。後日、多くの研究者により最終的に40種以上の菌種が明らかにされた¹⁰⁾。

ドーマクは研究の標的を“連鎖球菌”に定めており、会社の同僚であるクラレルらの化学者が次々と新しい化合物を合成すると、すぐにその抗菌力を調べるという作業を続けた。彼は試験管内で細菌を使って抗菌力を調べる *in vitro* の方法と並行して、必ず細菌を感染させたマウスを使って合成化合物の評価を行っており、1931年までに約3,000種の化合物を調べたとされている。その後4年近く経っても新物質は発見されなかったが、1932年ついにアゾ色素にスルファニルアミドの結合した赤色のプロントジルに行き当たった（図4-6）。ドーマクはプロントジルに関する最初の論文「細菌感染症に対する化学療法」の中で、マウスの溶血性連鎖球菌による「敗血症」に有効なプロントジルの実験成績について発表し、細菌に有効な化学療法に活路を開いたことを強調した。また、同年に発表した論文の中で彼は、動物の体内で細菌を殺すプロントジルは、培地中 (*in vitro*) ではまったく効果がなかったと述べている¹¹⁾。

なお、アゾ色素はエールリッヒが発見した、マウスのトリパノゾーマ病に有効なトリパンロートの一部であり、硫黄はドーマクの上司であったヘルラインのアイデアで、硫黄を含んだ側鎖を持つアゾ色素が退色し難い色素であったことによる。この化合物を連鎖球菌に感染したマウスに投与すると、対照群がすべて死亡したにも関わらず、薬剤投与群は元気にケージの中を走り回っていた。2年後、この化合物はヒトに投与され、連鎖球菌に感染した患者で得られた劇的な効果は、この物質のヒトでの有効性を十分に証明するものだった。

その数か月後にドーマクは連鎖球菌に感染した自分の娘にプロントジルを投与しなければならない事態に陥るが、幸い彼女は回復する。しかし副作用として彼女の肌は、ゆでたロブスターの様な色に染まったといわれている。

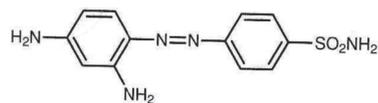


図4-6 プロントジル

<副作用>

ドーマクの娘の予後については気になるころではある。のちに書かれたいくつかの書物の中にプロントジルを投与された患者の肌色は容易に消えなかったとするものや、2、3日後にはその肌の色が薄くなったなどの記載が見られるが、いずれも後日確認されたものではないようである。一方、志賀潔は「エールリッヒ伝」の中でプロントジルと同じアゾ系色素であるトリパンロートを使ったマウスの実験について記載する中で、色素系薬剤投与後の経過について記述している。トリパンロートの投与により全身が真っ赤になったマウスも2、3日経つと赤みがやや薄くなり、約2週間後色が消失したと述べている¹²⁾。

4.2.2 スルファニルアミド類 (サルファ剤)

プロントジルの発見と同じ時期、仏パスツール研究所のフルーノは化学療法の研究室を率いていた。彼はプロントジルおよび類似の化合物の有効性を確認中、たまたま余ったマウスに、各種の類似化合物に共通の化学構造であるスルファニルアミド (図4-7) (この構造を含む薬剤はサルファ剤とも呼ばれる) のみを投与した。この物質はそれまで抗菌作用に必須の要素とされていたアゾ色素の入っていない化合物であった。その結果、彼らはそれまで考えられていたのと違って、殺菌効果はアゾ色素ではなく無色のスルファニルアミド自身によることを発見した¹³⁾。しかもスルファニルアミドは1908年にウイーンのパウル・ゲルモが博士論文に取り組む過程で既に合成しており、特許の対象とならない物質であった。この実験でプロントジルが *in vitro* で効かず *in vivo* でのみ有効な理由も明らかとなった。薬が効果を発揮するためには、プロントジルからスルファニルアミドが遊離する必要がある。

1936年フランクリン・ルーズベルト・Jr、すなわちアメリカ大統領の息子が、重い連鎖球菌性扁桃腺炎からスルファニルアミドにより回復したことが刺激となって、多くの製薬会社がより抗菌力の強い誘導体を求めて研究を始めた。そのなかで1937年イギリスのメイ&ベイカー社 (フランスのローヌ・プーランの子会社) で合成されたスルファピリジン (図4-8) はスルファニルアミドよりも抗菌作用が強く抗菌スペクトルも広く、肺炎球菌にも有効であることが確認されていた。1943年、チュニスに滞在していたイギリス首相ウインストン・チャーチルは肺炎に罹るが、スルファピリジンを投与され無事に回復した (ペニシリン

による回復という報道は誤報である)。イギリス製とはいえドイツで最初に発見・開発された医薬品が敵国の首相を救うという皮肉であった。

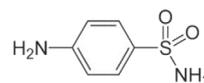


図4-7 スルファニルアミド

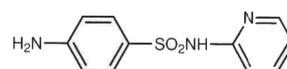


図4-8 スルファピリジン

1930年の終わりから1940年初めにかけて、サルファ剤研究の中心はイギリスとアメリカに移った。抗菌力の増強、副作用の軽減、持続性の維持が検討され、スルファピリジンに続いて1939年にはスルファチアゾール (図4-9) が合成されるがこれはブドウ球菌にも有効であった。また、1940年にはスルファジアジン (図4-10) が合成されるが、このサルファ剤の特徴は連鎖球菌に対してそれまでのどのサルファ剤より有効であるだけでなく、その毒性の低さにあった。その後、より極性の高いグアニジル基を導入したスルファグアニジン (図4-11) が合成される。この物質は消化管から吸収されず腸内病原細菌に有効で、他のサルファ剤が効かなかった細菌性赤痢に効果を示した。因みに1941年に米国アメリカン・サイアナミド社が開発したスルファジアジンの抗菌力はプロントジルの100倍にも達し、第二次世界大戦の初期に広く使用され、髄膜炎に罹ったアメリカ兵の死亡率は39%から3.8%に低下したとされる。ドーマクはスルファジアジンのデータを見て「これ以上新しいサルファ剤を探すのはやめよう」と冗談を言ったとされている¹⁴⁾。

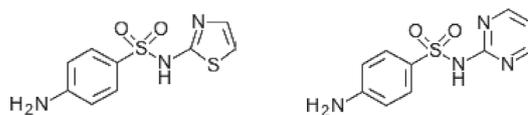


図4-9 スルファチアゾール 図4-10 スルファジアジン

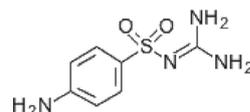


図4-11 スルファグアニジン

1940年には英国オックスフォード大学の研究者ドナルド・ウッズとポール・フィルディスによりサルファ剤の作用機序が解明される。細菌の成長に必須の因子であるパラアミノ安息香酸 (PABA) とスルファニルアミドの構造がよく似ており、スルファニルアミドがPABAの代わりに使われると薬酸合成を阻害し、細菌の増殖に

必須のプリン塩基の合成を抑制する。微生物は必須栄養素である葉酸を自らが生合成して用いているので葉酸合成が阻害されると生育できない(図4.12)。一方、哺乳類はもともと葉酸を合成できず、食物から葉酸そのものを摂取するのでサルファ剤の影響を受けない。サルファ剤は代謝拮抗剤の先駆けである。サルファ剤の作用は静菌的であり、感染細菌を殺すには免疫力などの自然防御の力を必要としたが、それまでの薬剤と比べ圧倒的に毒性も少なく、エールリッヒの求め続けた選択毒性を持った薬剤であり、1915年に亡くなったエールリッヒが生きていれば、これこそ「魔法の弾丸」だと思ったのではないか。ただ、魔法の弾丸は永遠のものではないことが次第に明らかになってくる。

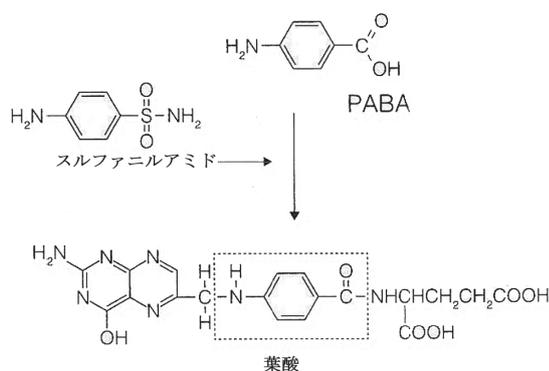


図 4-12 葉酸と PABA およびスルファニルアミドの構造

その効き目が極めて優れていたことから、サルファ剤は大量に合成され多くの国々で使用された。1943年までにドイツ、イギリス、アメリカの兵士は各自サルファ剤を携帯していた。因みに第一次世界大戦ではインフルエンザ、肺炎、気管支炎等で約5万人のアメリカ兵が死亡したのに対し、第二次世界大戦ではその死者数は約1200人と大幅に減ったとされている¹⁵⁾。一方で構造が比較的簡単なことも原因であるが、1942年までにアメリカでは3,600種類以上の誘導体が合成され30種以上が発売された。初期には医師の処方下でなくても入手可能であったことから、一般家庭でも大量に使用された。特にアメリカではサルファ剤による治療が活発で、1941年には何百万人もの患者に投与可能な1,700トンのサルファ剤が合成された。サルファ剤の生産はその後も増え続け1943年には4,500トンにも達した。問題だったのは、臨床での安易な使用に加え、在庫として残されたサルファ剤が家畜の治療薬として使われ始め、次に家畜の健康を保つための予防薬として、更には成長を早める促進剤として大量に使われ始めたことであった。

その結果として耐性菌が次々と発生したことがサルファ剤の寿命を縮めることになる。そして第二次世界

戦後は、より抗菌力が優れて副作用も少ないペニシリンなどの抗生物質に取って代わられる運命となる。しかしながら、サルバルサンの発見以後20年の空白期間に、研究者の間に蔓延した「合成医薬品では病気を治せない」という悲観主義を打ち砕き、重篤な感染症でも適切な抗菌薬の全身投与によって克服できることを明らかにした点で、また、実際に多くの人々を致死的な病から救ったという点で極めて重要な薬剤群であった。

<アメリカ食品医薬品局 (FDA)>

1937年、アメリカでも様々な会社がサルファ剤を開発あるいは販売していた。その中でマッセングル社というテネシー州の小さな会社がサルファ剤の賦形剤(医薬品の取り扱いや服用を便利にするために加えられる添加剤)としてジエチレングリコールを使っていたが、会社は溶媒についても、最終製品についても、毒性試験を行っていなかった。このエリクシルという薬剤により、子供を中心に100人を超える死者を出す事件が起こった。ジエチレングリコールの持つ毒性が原因のこのエリクシル事件は、小さな組織であったFDAが医薬品の安全性に対し極めて強力な権限を持つ現在のFDAへと移行するきっかけとなった¹⁶⁾。

4.3 化学療法剤の開拓者達

4.3.1 パウル・エールリッヒ

パウル・エールリッヒは1854年ドイツ系ユダヤ人として生まれ、ライプチヒ大学の医学生となった。彼は学生時代から色素に深い関心を持っていた。エールリッヒの研究歴は1880年代の色素あるいは生体細胞生理の研究、1890年代の血清学・免疫学の研究(これは「側鎖説」として知られている)、1900年代の化学療法の研究に分けられる。彼の研究を特徴づけていたのは、生命という複雑な現象を化学的な方法で究明しようとするところにある。また、すべての研究期間を通して一貫しているのは、「物質はまず親和力によって結合したのち、始めて反応する=結合なくしては作用なし」の思想である。

1890年にコッホの伝染病研究所に客員として迎えられ、ここで彼はベーリングや北里の研究に協力する中で、免疫現象は細菌毒素によってのみ引き起こされるのではなく、ある種のたんぱく質によっても引き起こされ、かつその反応を定量的に測定しうることを実験的に示した。また、ある細胞の表面には特定の

抗原と反応できる側鎖が存在し、細菌毒素などの外来の抗原が側鎖と反応するとその細胞は破壊され、大量の側鎖が血中に放出され、毒素に結合することにより毒性が抑えられると考えた。この原理は免疫療法として実際に応用された。

エールリッヒは化学療法の開拓者であり、これを研究し、開発し、完成した人であり、抗生物質を含む化学療法剤の開発は彼から始まったといえ、いわゆる「微生物の狩人達」とは一線を画す。医学研究史家 W・I・B・ビバリッジはエールリッヒの梅毒治療薬の発見を「越えられないように見える困難に対しても、打ち勝てるはずだと信じた例として、おそらく医学研究の歴史の中で最も素晴らしいものである」と書いている¹⁷⁾。彼の功績により今日の化学療法の時代が切り開かれることになる。

4.3.2 志賀潔

志賀潔は北里の紹介により 1901 年にドイツに渡り、エールリッヒの実験治療研究所に入所した。翌年の 1902 年からエールリッヒは、化学療法の最初の研究であるトリパノゾーマに対する合成化学療法剤の研究を開始したが、志賀はエールリッヒの助手としてこの研究に従事しており、マウスのトリパノゾーマ病の治療薬となる色素トリパンロートの発見に貢献し、1904 年エールリッヒ・志賀の名で『トリパノゾーマ疾病に対する色素治療試験』として発表した¹⁸⁾。

彼は科学史の中に 2 度登場する。1 度目は微生物(赤痢菌)の狩人として、もう 1 度はエールリッヒと共に化学療法剤の開拓者として。筆者が今回の調査を始めるまで赤痢菌発見者としての志賀潔の名は知っていたが、その“人となり”に触れる機会はなかった。しかし自伝に書かれている彼の文章には、科学者としての哲学が縷々述べられており、その人柄が感じられて面白い。例えば、科学に向き合う態度について「真剣勝負の気魄で取り組むと同時に、ゆうゆうと学問を楽しみ、学問を愛するゆとりを失ってはならない。」や「研究の途上でつまらぬ取り越し苦労は無用である。この秋は風か嵐か知らねども今日の務めに田草となるなり、ただコツコツと科学する事、これ自らに与えられた天職と心得るべし。」などの言葉がある¹⁹⁾。

彼は自伝の中で自分のことをただ幸運だったと述べているが、研究者としての大切な要素をいくつも備えている人であった。彼は長命で 1957 年 88 歳で生涯を閉じ、没後に正三位勲一等瑞宝章を授与されるが、晩年の一時期は経済的に不遇であった。ただ彼には「人生ですべてを出し終わった後は不遇でもよし」とする

気概が感じられる。余談だが、司馬遼太郎が日露戦争前後の日本を描いた「坂の上の雲」の長い物語の最後に、2 人の陸軍大将のその後を描いている。身を犠牲にするといひながら、台湾総督を務めたり伯爵になったりした乃木希典と対比して、退役した後の秋山好古がすべての名誉職に背を向け、故郷である松山の名もない中学校の校長で人生を終える姿を「武士」に例えて描いているが、現在残されている志賀の文章の中にも同じものを感じる。

講談社が出版した、写真家土門拳の「風貌」という写真集の中に昭和 24 年に仙台郊外の自宅で撮られた志賀潔の写真がある。筆者は小さな図書館の寄贈本の中にこの写真を見つけたが、晩年の志賀潔の生き方が土門拳の写真(図 4-13)と短文に見事に描かれているので紹介する。

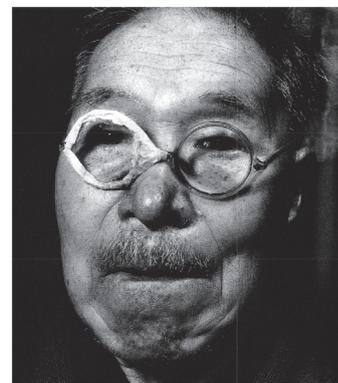


図 4-13 土門拳「風貌」より志賀潔
(土門拳記念館の了解を得て掲載)

以下、土門拳の文章

『志賀博士は、丸顔の小さなお爺さんだった。村夫子然たる「もんぺ」をはいていられたので、余計小さく見えた。自分で修繕した眼鏡をかけてポールド・クラフの「細菌の狩人」を読んでいられた。僕たちの突然の来訪を非常に喜ばれて、とっときの煙草などの封を切って、すすめられるのだった。病身の息子さんと、その奥さんと、三人のお孫さんが一緒に暮らしていられた。随分貧しい暮らしのように見受けられた。障子一面に新聞紙が貼ってあった。つまり、障子紙の代わりに新聞紙を使ってあるのだった。だから部屋が重苦しく暗かった。僕は撮影の旅で方々の農村も歩いたが、こんなにひどい障子は初めてだった。志賀博士が明治 30 年(1897 年)に赤痢菌を発見して以来、今日までに人類が受けた恩恵は決して少なくない筈である。しかもここに、その発見者は赤貧洗うが如き生活に余生を細らせているのである。僕たちはひどく矛盾を感じないわけにはいかなかった。(数行略) 現在、博士は色々と名誉職に就いてはおられるが、収入としては学

士院会員の年金だけしかないのだった。「自分の選んだ学問を通じて人類の福祉に貢献する事。それだけである。而して自分の50年の仕事は貧しいながらそのための捨て石にはなり得たであろう。これが私の自らひそかに慰めとするところである。」と博士は「私の信条」に書いていられるが、博士のような人に対して僕たちとしてそれですむわけのものでない。その日の夕暮れ、僕たちは博士一家の人々と、丘の上と下で手を振りながら別れを告げた。お孫さんたちが、いつまでも小さな手を振っているのが何か切なかった。やがて、それも松林の陰に見えなくなった。僕たちは砂地の道をボクボク歩きながら、思い思いの考えに沈んでいた」。

4.3.3 秦佐八郎

開国した日本には海外から悪性の伝染病が入ってくる危険性があった。コレラの流行などにより多くの人命が失われたため、この事態に対応する目的で1897年伝染病予防法が制定された。秦佐八郎は1898年に伝染病研究所に入り北里の下で学び始めたが、実験室での研究だけでなく実際に病気の発生地へ赴いて防疫の実務に携わった。1899年日本に最初のペストが発生したことをきっかけに、翌年から1907年までの8年間をペストの研究にあたり柴山五郎作とともに「ペスト予防法」を策定している。また免疫血清を作って日本だけでなくマニラにおけるペストの流行時に使用し、相当の効果を挙げるとともにペストに関する12報のレポートを書いている。当時ペストの研究はどの国においても医療従事者のなかに相当数の犠牲者を出しており最も危険なものとしていた。そのような現場で8年もの間、研究を続けたことは秦の研究者としての優秀さを示しており、この実績が後日エールリッヒに認められ、彼の下でのサルバルサンの研究へとつながる²⁰⁾。

秦は1907年にドイツに渡り1909年にエールリッヒの研究所に入ってサルバルサンの研究に協力することになる。サルバルサンは1907年に特許となったが、その後2年間は動物に限って使用され、その間何千何万という動物に接種、発病、治療を繰り返し検討された。この時の実験で示した秦の粘り強さが、エールリッヒが彼を褒めてやまなかった理由である。エールリッヒはスピリローゼンの『実験的化学療法』という本の中で、秦に対して「同君は全能力を傾けて、不撓不屈の熱心さと緻密さをもって私の事業を助けた。ここに私は改めて心からの感謝を君に捧げる。注意深き精緻正確なる君の輝かしい実験なくしてはこの好結果を挙げえなかったであろう。」と書いている。当時、誰にスピロヘータという危

険な微生物の研究をさせようかと考えていたエールリッヒにとって、秦はまさにうってつけの人材であった。

秦は帰国後も梅毒治療の体験から、特に遺伝梅毒に悩む母子の悲惨さに心を痛め、この害に悩む母子を救うことに全力を注いだ。梅毒の予防および撲滅は社会的、人道的な課題であると訴えている。サルバルサンは化学合成品が感染症の治療薬となりうることを最初に広く証明した物質であり、当時の梅毒患者に希望を与えただけでなく、世界中の研究者に感染症治療の方向性を示したことで歴史的な快挙であった。

4.3.4 ゲルハルト・ドーマク

ゲルハルト・ドーマクはここに登場する他の研究者と違いIGファルベン社という企業の研究者であり、経済的な視点を持っていた。彼は一つの細菌が原因で起こる様々な病気を治療することを狙った。連鎖球菌は丹毒、蜂窩織炎、扁桃腺炎、中耳炎、産褥熱等の原因となる細菌である。彼はエールリッヒと同じく様々な色素に注目していたが、その中で革の染色用に開発されたレンガ色のアゾ色素を取り上げた。この色素はスルファニルアミドを構造中に持つプロントジル・ルブラムという商品名の色素であった。この色素（合成抗菌薬）は連鎖球菌感染症の患者に対し劇的な効果を示したにも関わらず、彼の業績はドイツ特許が成立するまで2年間秘密にされた。

ドーマクの発見したプロントジルをきっかけに、構造中にスルファニルアミドを持つ様々なサルファ剤がつぎつぎと開発された結果、歴史上始めて、深刻な感染症にかかった患者が手術も受けずに、数回の錠剤投与あるいは注射だけで助かるようになった。1939年ドーマクはこの功績によりノーベル生理学・医学賞を授与されることになるが、ノーベル賞委員会と敵対関係にあったナチスの国家社会主義政府により辞退することを強要される。幸い、戦後の1947年に賞を受けることが出来たが、この時にはペニシリンなどの、より安全で有効な抗生物質が発見されており、彼の功績は色あせたものになったといわれている。

一方、活発に行われた新しいサルファ剤の合成研究は派生的に多くの領域に影響を与えることになる。関連する研究からハンセン病の薬や抗マラリア薬が、また糖尿病薬や利尿薬なども見つかっている。

参考・引用文献

- 1) トーマス・ハイガー著、小林力訳：サルファ剤、忘れられた奇跡、p62、中央公論新社、2013年
- 2) 世界歴史体系 ドイツ史3、p73、山川出版社、

- 1997年
- 3) 志賀潔：或る細菌学者の回想, p80, 雪華社, 1966年
 - 4) ベルリン臨床週報 13, 14号, 1904年
 - 5) モートン・マイヤーズ著, 小林力訳：セレンディピティと近代医学, p57, 中央公論新社, 2010年
 - 6) ジョン・マン著, 竹内敬人訳：特効薬はこうして生まれた, p21-25, 青土社, 2001年
 - 7) 秦八千代, 秦藤樹：秦佐八郎小伝（秦藤樹：特別寄稿, 秦佐八郎の生涯と業績, p9, 大空社, 1994年
 - 8) 志賀潔：エールリッヒ伝, p170, 富山房, 1940年
 - 9) 志賀潔：エールリッヒ伝, p176, 富山房, 1940年
 - 10) トーマス・ハイガー著, 小林力訳：サルファ剤, 忘れられた奇跡, p120-123, 中央公論新社, 2013年
 - 11) Domagk, G.J.P : Deutsh. Med, Wschr. 61 (1) p-250-253 : 1935年
 - 12) 志賀潔：エールリッヒ伝, p159, 富山房, 1940年
 - 13) Trefouel, J., et al : C.R. Soc. Bio. Paris 120 p756-758 : 1935年
 - 14) トーマス・ハイガー著, 小林力訳：サルファ剤, 忘れられた奇跡, p280, 中央公論新社, 2013年
 - 15) トーマス・ハイガー著, 小林力訳：サルファ剤, 忘れられた奇跡, p309, 中央公論新社, 2013年
 - 16) トーマス・ハイガー著, 小林力訳：サルファ剤, 忘れられた奇跡, p241-271, 中央公論新社, 2013年
 - 17) モートン・マイヤーズ著：小林力訳：セレンディピティと近代医学, p59, 中央公論新社, 2010年
 - 18) ベルリン臨床週報, 13,14号, 1904年
 - 19) 志賀潔：或る細菌学者の回想, p14-15, 雪華社, 1966年
 - 20) 秦八千代, 秦藤樹：秦佐八郎小伝, p32, 大空社, 1994年

5 | 奇跡の薬 (ペニシリンの発見および再発見)

1935年から1942年はサルファ剤の時代であった。サルファ剤は効いた。新しく開発されたその誘導体はもっと効いたし、治療する病気の種類も増えた。しかし、サルファ剤の大量使用は、その後深刻な問題を引き起こすことになる。1943年頃からこの薬に対する耐性菌の問題が深刻になってきた。サルファ剤耐性の連鎖球菌が広がりはじめ、第二次世界大戦末期の1945年には、この薬剤では連鎖球菌感染症を予防・治療できないことが明らかになってきた。1930年代末にはアメリカ軍内の淋病患者の90%が治療できたものが、1942年には75%に下がりその後も治癒率は急激に下がっていった。1945年には、アメリカ海軍で実施されていた、予防を目的とした大規模試験が耐性菌の広がりのため中止となり、ドイツ軍でも耐性菌が問題となり、軍隊内で淋病予防にサルファ剤を使用することを止めている¹⁾。この薬剤の持つ問題のひとつは耐性菌が出現しやすいことと、1種類のサルファ剤に耐性を持った菌が複数の同系の薬剤に対しても耐性を獲得してしまうことにあった。サルファ剤の耐性遺伝子はR因子(伝達性薬剤耐性遺伝子)上にあり、菌同士の接合により容易に伝達されることが後日明らかになる。サルファ剤耐性の病原菌は短い期間に欧米中に広がり、この薬剤の価値を急速に貶めることになる。

5.1 ペニシリンの発見

1928年の夏に英国セント・メアリーズ病院の研究室で、ペトリ皿に生えたブドウ球菌のコロニーが、空気中から落ちた青カビにより阻害されていたのをアレキサンダー・フレミングが偶然見つけ、ペニシリンの発見につながったというエピソードはあまりに有名である。しかし、カビはペニシリウム・ノタツムの非常にまれな変異種であり(同じペニシリウム・ノタツムでもペニシリンを産生しない種も多くある)、実際は階下にあった菌類学研究室が発生源であった。そこでは喘息患者の家から採取された何種類ものカビが研究用に育てられており、その一つが空气中を漂ってフレミングの研究室に舞い降りたと考えられる。フレミングはその後もチーズ、パン、土壌などさまざまな試料からカビを集めて試験をするが、抗菌活性を示す新たなカビは見いだせなかった。また、その頃彼は、ブドウ球菌研究の権威者として既に認知されており、「細菌学体系」を出版しようとしていた医学研究振興会か

ら「ブドウ球菌」に関する項を書くように依頼されていたため、この菌の病原性に注目していたことも、彼がこの現象に強く引き付けられた理由であった。

フレミングが観察した溶菌現象が起こるためには、ペトリ皿上にブドウ球菌が繁殖するより先に青カビが発生し、固形培地中にペニシリンを産生していなければならない。カビの増殖に適した温度は約20℃で、一方ブドウ球菌の適温は37℃である。この時、彼のペトリ皿は実験に使用した後の殺菌処理を待たず、孵卵器ではなく室温に放置されたままになっていた。後に、フレミングの同僚で細菌学者でもあったロナルド・ヘアが、当時の気象記録を詳しく調べたところでは、その年のロンドンには異常な暑さが続いた後、フレミングがペトリ皿の蓋を開けた日から数日間だけはカビの繁殖に適した涼しい日が数日続き、その後ブドウ球菌の繁殖に適した暑い日が繰り返された²⁾。その他にもペニシリンの発見には途方もない偶然が相次いだ。

<アレキサンダー・フレミング>

アレキサンダー・フレミングは1881年スコットランドに生まれた。地元の学校での成績ははずば抜けており、医学を学ぶためロンドン大学のセント・メアリーズ病院医学部に入学し1906年に卒業する。その後セント・メアリーズ病院接種部に助手として採用される。1914年、第一次世界大戦が始まると同時に召集され、イギリス陸軍医学部隊に所属しフランス北部に派遣される。ここで敗血症やガス壊疽、破傷風で死んでいく兵士を治療するとともに、感染症細菌についての研究を開始する。戦死者1,000万人のうち半数は感染症で死んだといわれる第一次大戦を経験して、生涯の仕事として抗細菌性物質の研究をしようと決意する。

5.2 微生物由来の薬

ペニシリンという名は物質名ではなく、フレミングが自ら発見した抗菌性を示す青カビ *Penicillium* の培養後の、ろ過液(カビの汁)を、便宜上 penicillin と名付けたことに由来する。この培養ろ過液は、腸チフス菌、大腸菌には無効であったが、ブドウ球菌だけでなく肺炎球菌、連鎖球菌、ジフテリア菌、炭疽菌、淋菌など広い範囲の病原性細菌に対して強い効き目を示した。彼はそれまで長く自分の研究テーマとしていたりゾチームが細菌を溶かす現象を知ってはいたが、病原

菌が溶かされるのを見るのはこの時が初めてであった。しかし、この時点ではこのカビの汁を、それに“感受性の菌”から“不感受性の菌”を分離するのに有用な実験試薬として捉えていた。

当時、インフルエンザ菌（ファイフェル菌とも呼ばれた）は風邪などによる呼吸器疾患の主な原因菌であると考えられており、これに対するワクチンを作ろうとする人々にとって、多種類の無関係な細菌が混在する試料から当該菌のみを選び出すことは大変な苦勞であった。余分な細菌の発育を阻止する一方で、インフルエンザ菌にはまったく無効なペニシリンは、この菌を純培養するには極めて魅力的な試薬であった。また、ペニシリンの物質としての極端な不安定さと、分離・精製の難しさ、さらに血液に触れると急速に活性を失う一方で、試験管内では菌を殺すのに4時間も時間を必要とするなどの特性から、この物質に治療上の大きな将来性があるとフレミングは考えてはいなかったと思われる。なぜなら、彼は1929年に発表した最初の論文以降1940年までの約11年間に、論文と講演を併せて計27回の発表を行っているが、ペニシリンの治療薬としての将来性についての言及は、1931年の英国歯学雑誌においての一度だけである。事実、彼は治療薬の開発に最も重要な、動物を使ったペニシリンの感染治療実験を行っていない³⁾。

一方で、「ペニシリンの発見を偶然とする記載が多いが、彼が偶然に発見した青カビの抗菌作用を見逃さなかったこと、及びその培養液をペニシリンと命名して論文に残したことは、彼が非凡な研究者であったことを十分に示している。」と梅澤浜夫は述べている⁴⁾。もしフレミングがペニシリンに執着せず、彼が発見した青カビの菌株を保存していなかったら、また、植え接ぎが出来るように株を小分けして他の研究所に送っていなかったら、それから12年後（1940年）のハワード・フローリーらによるペニシリンの再発見、すなわち「奇跡の薬」の誕生は無かったか、あるいは大幅に遅れていたと言える。ペニシリンの再発見者の一人とされるエルンスト・チェインも、1938年当時に彼が調査したたくさんの文献の中から、1929年に発表されていたフレミングの論文を見出した時、「それまで取り上げられたことのない大きなテーマを扱っており、将来、科学的にも臨床的にも重要な新しい抗菌物質の解明につながると思われる。」と述べている⁵⁾。

5.3 ペニシリンの再発見と新薬創製の新たな流れ

1935年以降のサルファ剤の台頭に遭遇し、ペニシ

リンの研究は長く停滞していた。しかし、後にサルファ剤に発疹、嘔吐や腎毒性、更には骨髄白血球産生の低下などの深刻な副作用が見られたこと、短期間に耐性菌が多く発生し臨床使用に耐えられなくなりつつあったことから、新たな抗菌性薬剤が求められ始めた。そしてサルファ剤と入れ替わるようにして1940年、オックスフォードグループと呼ばれるハワード・フローリー、エルンスト・チェイン、ノーマン・ヒートリーらにより、化学療法剤としてのペニシリンが再発見される。実際にペニシリンは、赤痢を除きサルファ剤が有効であった病気すべてに有効で、サルファ剤が効かなかった炭疽病や梅毒にも効いたし、効果を発現する時間も早く、副作用も穏やかで少なかった。

ペニシリンはそれまで化学合成によるしかないと思われていた新薬創製の流れに、微生物を利用する新たな方法が存在することを広く世界に示す薬剤となる。

<ハワード・フローリー>

ハワード・フローリーはオーストラリアのアデレードに生まれた。医学研究者になりたいとの希望を持ち、1922年、オックスフォード大学のシェリング教授の教室に入った。1935年同大学に設立されたばかりのサー・ウィリアム・ダン病理学研究所の所長に任命される。彼は優秀な研究者を集めようと奔走するが、その中にチェインとヒートリーという二人の生化学者がいた。フローリーは長年、消化管粘膜の研究に従事していたが、自然界に広く分布しているリゾチームが何らかの生体防御作用を持ち、「この作用によって、動物や植物は病原菌に満ちた環境でも長く生き残れたのだ」と確信していたが、一方で彼の研究結果は「リゾチームの存在がすべての種の生存に必須ではない」ことをも示していた。1937年リゾチームは精製され、その化学的性質と作用様式は明らかになったが、病原細菌感染に対する防御機構は“なぞ”のままだった⁶⁾。

1938年リゾチームの研究は進行中だったが、フローリーとチェインは自然界に存在する他の抗菌物質についても検討することを決め、文献調査を始めた。そのころ既に、カビや細菌が、あるいはその生産物が、他の細菌の発育を阻害することが観察されていた。そこでチェインは放線菌、カビ、酵母、細菌による他の細菌の発育阻害に関する論文を200報ほど集め検討に入ったが、その中に1929年に発表されたフレミングのペニシリンの論文があった。フローリーはフレミングが諦めたペニシリンの精製と単離に挑戦し始めた。後年、彼らはその時の動機について「単に科学的な興味

に基づいて行った行為だ。」と述べているが、1939年にフローリーが医学研究振興財団に出した申請書には「前述した抗菌性物質が実用上大きな重要性を持つであろうことに鑑みて、これを静脈注射に適する形に調整し、生体内での抗菌作用を研究することを計画している。」と書いており、ペニシリンの治療薬としての応用が主要な目標になっていたことも明らかである⁷⁾。

〈エルンスト・チェイン、ノーマン・ヒートリー〉
チェインとヒートリーの仕事は、小動物を使った有効性評価に必要な高純度のペニシリンを採取することであった。ヒートリーはシリンドー平板法を考案して力価測定の精度と効率を大幅に改良したほか、分配係数の差を利用した抽出による精製法を考え出した。彼は続いて連続抽出法をも考案し、マウスの感染治療実験に必要な量のペニシリンの確保を可能にしている。ペニシリンは酸性物質であるので、弱酸性にした培養ろ液をエーテルと混ぜ、ペニシリンをエーテル層に抽出した後、今度はエーテル層を弱アルカリにしてペニシリンを再び水層に移す。その後、再度濃縮作業に適したエーテル層に移す。水層と溶媒層の比率をうまく調整すれば不純物の除去と濃縮が一度に可能となる。

実際に使われた装置とは異なるが、連続抽出法の原理は図5-1に示すようなものである。水より軽いエーテルを加熱して気化させたのち冷却して液体に戻し、培養ろ液の下からくぐらせる。エーテルは水より軽いので丸い粒となって培養ろ液中を通過することにより、ペニシリンをエーテル中に抽出する。分液ロートでの抽出のように一回ごとに分離作業を繰り返す必要がないので連続抽出法と呼ばれる。フローリーは濃縮して凍結乾燥させた原末を用い、連鎖球菌を接種されたマウスを使った感染治療実験を繰り返した。その結果はペニシリンの抗菌活性の強さと低毒性を示す驚嘆すべきものであり、フローリーとチェイン、ヒートリーらの最初の論文「化学療法剤としてのペニシリン」として1940年8月、医学雑誌「ランセット」に発表された⁸⁾。これは医学史上最も重要な論文の一つとなる。

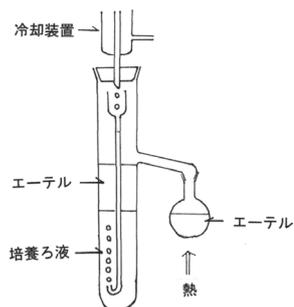


図5-1 水よりも軽い溶媒を用いる連続抽出法

5.4 ペニシリンの大量生産

ヒトでの臨床試験を行うには、マウスに投与した量の数千倍のペニシリンが必要とされる。フローリーは動物実験の結果を持って、ウエルカム研究所をはじめいくつかのイギリス国内の製薬会社を訪ねるが、当時、イギリスの製薬会社は戦争（第二次世界大戦）のためのワクチン、抗毒素、血清等の需要に応じるのが精一杯であり、協力を申し出る会社は無かった。結局フローリーは自分の力でやると決意し、1940年末、ダン校の病理学部をペニシリンの製造工場とする。翌年、カビの繁殖に最も都合の良かった病人用便器をヒントに作らせた600個の陶製の容器の中で、毎週500Lの静置培養が実施され、そのろ過液から小規模な臨床試験に必要な量のペニシリンが集められた。予備的な臨床試験で好感を得たフローリーらは、ペニシリンの大量生産を目指し経済的な援助をしてくれるところを探したが、戦争で疲弊した国内では協力を得ることができなかった。

1941年にドイツ軍によるイギリス本土空爆が開始されたため、国内での生産はあきらめ、フローリーはロックフェラー財団をはじめ、個人的な友人の多いアメリカに目を向けるべきであるとの結論に達した。同年の夏、フローリーとヒートリーは位置的に欧州戦線と無関係で、経済的にもゆとりのあったアメリカに渡り、製薬産業界の指導者、科学者や役人達に面会し、繰り返しペニシリン大量生産への協力を求めることになる。フローリーらがペニシリンの大量生産に固執していたのは、戦傷者の治療に有効であると確信していたからだ。1941年のアメリカの参戦後、戦闘が次第に激しくなるにしたがって、傷ついた兵士に十分有効な治療法を提供することが、英米両国にとって必須のテーマとなりつつあった。当時、原子爆弾の開発を唯一の例外として、ペニシリンの大量生産が国家の最優先事項としての扱いを受けることになる。1942年にはメルク社、スクイブ社、ファイザー社が先頭に立って開発・生産を行っており、1944年6月6日のノルマンディ上陸の日までには月産1,000億単位（約60kg）にまで達したが、これは4万人、すなわち欧州大陸侵攻連合軍の戦傷者すべてに使えるだけの量であった⁹⁾。ペニシリンの大量生産に協力したイリノイ州ピオーリアの発酵研究施設の責任者であるロバート・コグヒルは後日「ペニシリンの大量生産は、平時なら決して行われぬ賭けだったと信じている。」と述懐している¹⁰⁾。

5.5 化学工学

ケミカル・エンジニアリング（化学工学）という学問分野を体系化し発展させたのは、アメリカの科学者達である。1888年にはマサチューセッツ工科大学（MIT）に化学工学のコースが新設されている。さらに20世紀に入ると同国の化学工業、石油産業が急速に発展・拡大するのに伴い、アメリカでは化学工学の重要性が強く認識されるようになった。1923年には、ウォーカー（W.H. Walker）、ルイス（W.K. Lewis）、マックアダムス（W.H. McAdams）らこの分野の先駆者たちが、分離や精製などの単位操作技術を体系化した「Principle of Chemical Engineering」を刊行し、化学工学の基礎を築いていた。

フローリーとヒートリーがアメリカに渡ったのは1941年の6月であり、化学工学が開き始めた丁度このタイミングであった。また、1941年12月の真珠湾攻撃をきっかけにしてアメリカの参戦が決まった太平洋戦争は、ペニシリンの開発を同国の国家事業の位置にまで押し上げるが、資金の提供を含めたこの劇的な環境の変化は、同時に発酵工学（化学工学の一分野）にも革命的な進歩をもたらすことになる。

5.5.1 無菌培養^(註4)

ブドウ酒製造のように、酢酸菌などの増殖を抑えて酵母のみをいかに効率よく増殖させるかなどについては、温度調節など様々な工夫が長い時間をかけてなされていた。しかし、空気中に浮遊する様々な微生物を完全に遮断し、目的とする微生物のみを増殖させる方法は、1943年頃ペニシリンの生産を目的としてアメリカ、イギリスで開発された。ペニシリンは空気中の様々な雑菌の持つペニシリン分解酵素（ペニシリナーゼ）により、いとも簡単に分解される。また、化学的にも不安定であり、1940年にフローリーらがその有効性に再注目してその研究を始めたころ、彼は「精製中にこの物質は簡単に壊れてしまい、純粋な物質を採取することは不可能だと考えていた。」と述べたといわれている。この不安定なペニシリンを効率よく培養し精製するために、第二次世界大戦中のアメリカにおいて様々な改良がなされた。アメリカでの工場生産は1943年頃から始められ、当初はたくさんの瓶を使った表面培養（静置培養）で行われたが、同年末頃からタンク培養が開始され徐々に生産量が増加していった。

(註4) この場合の無菌とは細胞培養のように細菌のいない「完全無菌」を指すのではなく、必要な菌以外の雑菌を除くことを意味する。

5.5.2 深部培養

アメリカに渡ったフローリーとヒートリーは、ピオリアにある農商務省管轄で大規模な発酵研究施設を持つ北部地帯研究所を紹介された。ここではペニシリンの大量生産にとって、いくつかの幸運が待ち受けていた。とうもろこし澱粉を作る過程でできるシロップ状の副産物の処分に困っていた研究者達は、この副産物コーンステープ・リカーを培地に使用したことで、ペニシリンの生産量が一気に10倍になることを発見する。後日、この生産量の増加はコーンステープ・リカー液に含まれるフェニル酢酸（ペニシリンGの側鎖に相当する）に起因することが判明する。また大量生産には静置培養から大きなタンクを使った深部培養に変更する必要があったが、そのためには深部培養に適したカビを新たに探し出さなければならなかった。

世界中から有望なカビを精力的に集めるなか、地元ピオリアの施設の実験助手であったメアリー・ハントの持ち込んだ、マスクメロンに生えていた青カビ、ペニシリウム・クリソゲナム（*Penicillium chrysogenum*）は、フレミングの青カビよりも約百倍のペニシリンを生産しうる株であった¹¹⁾。その後、この北部地帯研究所の施設を中心にペニシリンを大量に作る研究が開始され、3年後の1944年には一度に15,000ガロン（60トン：60m³）の深部培養も可能になった。1944年の冬にはブルックリンにあるファイザー社の工場に、いくつもの60トンの培養タンクが並び、その中には40トンのペニシリンの培養液が入っていた¹²⁾（図5-2）。

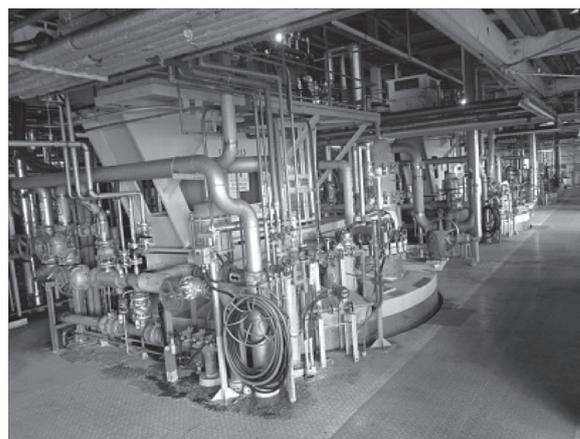


図5-2 大規模培養槽（Meiji Seika ファルマ社提供）

<ペニシリン開発物語>

コーンステープ・リカーやメアリー・ハントのカビの話は「ペニシリン開発物語」を語る上でのエピソードとして面白いので、書物などでは良く取り上げられるが、いずれも偶然性、一過性の産物である。むしろ記録されるべきは、1951番という番号を付けられたメロンのカビを、単孢子分離やX線、紫外線照射法による改良を繰り返し、その中で1951B25株、X-1612株と順次改良を加え、最終的に最も深部培養（タンク培養）に適したQ-176株を得るといふ地道な努力を繰り返したことにある。そして、更に注目すべきは、巨大な無菌培養槽を考案・設計・設置し、大量の培養液を「ろ過」しうる装置を造りあげ、物質として非常に不安定で取り扱いの難しいペニシリンを低温、高速で抽出・精製・単離する装置をきわめて短時間に開発実用化した、工学分野における当時のアメリカの底力にこそある。

5.5.3 ろ過、精製、濃縮

当時アメリカでは、既にオリバーフィルターのような大型の回転式真空ろ過機がパルプ製造や排水処理、砂糖製造などに利用されていた。また、不混和性の液を互いに接触させたのちに二層に分離する能力を持ったポドビルニャック多段向流遠心抽出器が、主に石油工業の分野で潤滑油処理や芳香族の抽出に使われていた。ヒートリーのもたらした知識から、これらの装置をペニシリンの精製に転用することを思いつくのはそう難しくないだろう。オックスフォード大学で、実験器具の改良型のような装置でペニシリンの精製を行っていたヒートリーからすれば唾然とするような光景である。筆者も1969年に会社に入り、初めて100トン、300トンの培養槽、そしてその培養液をろ過処理するオリバーフィルター（図5-3）を見、さらにその培養液から抗生物質を抽出・精製・濃縮する大型の装置を見た時は驚いたが、それより25年も前に同じ経験をしたヒートリーの驚きは大変なものであったろうと想像される。

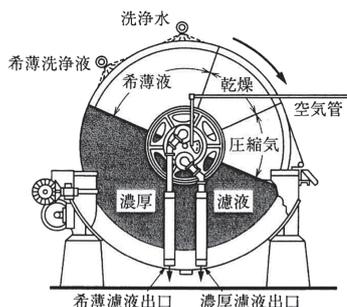


図5-3 オリバーフィルター

5.5.4 抽出機

ペニシリンの工業化についてはほとんどが民間の製薬企業によって行われたため、使用された装置等の情報については公開されたものが少ない。その中でも深部培養に使われた大型の培養槽と共に重要な役目を果たしたのが、非常に不安定な物質であるペニシリンの精製に使用された抽出機である。ペニシリンを精製するためには、培養ろ液をpH2.5の酸性にして酢酸ブチルなどの有機溶剤に転溶する必要があるが、ペニシリンはこの条件の水溶液中では数分で10%以上が分解してしまう。このため、酸性条件を避けながら素早く抽出操作を行う必要があるが、工業生産に必要な大量抽出技術は容易に確立できるものではなかった。

公開されている情報は少ないが、例外としてポドビルニャック抽出機（図5-4）については、ジョン・シーハンが「ペニシリン開発秘話」のなかに少し詳しく書いている¹³⁾。しかし、彼は勘違いをしている。彼はこの装置を高い塔型をした向流カラムであるとし「二、三のパイロットプラントで使われたものの、操作が煩雑なためその後用いられなくなった」と書いているが、ポドビルニャック抽出器は横型の遠心向流抽出器であり、規模にもよるが口径が数十センチから1メートルを超える径の円筒型の遠心機が2,000~4,000の速度で回転することにより、遠心分離機が水層と溶媒層の混合（抽出）と分離の両役をほぼ同時に行う極めて効率の良い抽出機である。

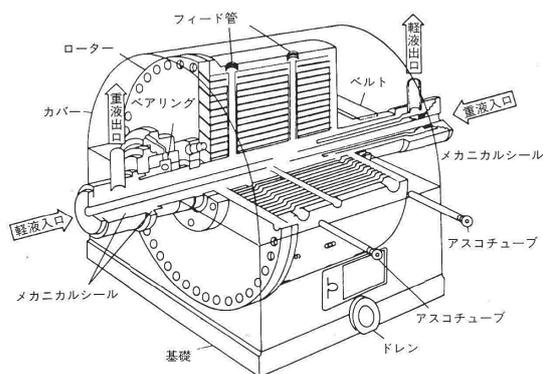


図5-4 ポドビルニャック抽出機

(Queer and Swartz, 1979)

この装置はあらゆる面で当時の最新鋭の機器であった。この装置を使う際、抽出溶媒と水系の混合比率や種類、その他の条件を選ぶことにより、培養ろ液からの抽出、精製、濃縮作業を低温で短時間に行うことが出来る。1949年当時の冷戦の中で、ポーランド、チェコスロバキア、ユーゴスラビアは世界保健機関（WHO）に対し、アメリカはペニシリン生産設備の主要部品の輸出を妨害しているとして提訴したが、アメ

リカは安全保障を理由にノーコメントを通した。その後ウルグアイ、フィリピン、ノルウェーも同様の抗議をしたが、アメリカはWHOの全会一致の非難決議にも関わらず、断固として態度を変えず、ポドビルニアク抽出機はついに輸出されることはなかった。

筆者は1969年の末に、パイロットプラントでこの抽出装置を使用した経験がある。有機溶媒を使用すると、巨大な横型遠心機が高速で回転するので慎重な操作が求められたが、一旦運転を開始してしまえば極めて効率的な抽出装置であった。仮にポドビルニアク抽出機を2台縦列に繋ぎ、水層と溶媒を3対1の比率で抽出操作を行い、同じ比率で水層へ、溶媒へと操作を2回繰り返せば、短時間に連続して、精製と1/9までの濃縮が可能になる。ペニシリンのような不安定な物質には非常に適した装置である。

この時、一緒に作業をした先輩社員によれば、この装置は潜水艦にも使用されていたとのことであった。潜水艦は潜水する際、燃料タンクに海水を入れ浮力を減らす。浮上の際には海水と燃料を急速に分離して海水を艦内から吐き出す必要がある。また、海水は非常に腐食性が強く、燃料に海水が微量でも混じるとエンジンを使用不能にするため、このような繊細な分離工程にこの装置が使われているとの話であった。シーハンの話のなかで、アメリカがこだわった安全保障の問題とは、ペニシリンのことではなく、国家秘密にも属するこの抽出機のことではないかと推測する。

<第4の男：ノーマン・ヒートリー>

1945年には、フレミングとフローリー、チェインに対して「ペニシリンの開発に対する功績」によりノーベル生理学・医学賞が与えられている。科学史家はあまり重要視していないが、フローリーと一緒にノーマン・ヒートリーがアメリカに渡ったことには重要な意味がある。ペニシリンは極めて不安定な物質であり、フレミングの協力者である生化学者ハロルド・レイストリックも単離に成功していなかった。10年後、オックスフォード大学のチームは臨床試験に使用可能な量のペニシリンを得ることに成功するが、これは抜群の専門知識を持つ生化学者ヒートリーの貢献に負うところが大きい。ヒートリーは向流分配法という巧妙な精製方法を開発し、さらにこれを連続して行える装置を工夫した。また、凍結乾燥したペニシリン原末を得る方法も確立した。しかし、彼とフローリーがアメリカに渡った時に、著名な臨床家であるヘレル博士に渡したのは、純度1%の黄色粉末が100mgだけであった。アメリカにおける彼の最初の功績は、北部地帯研究

所のアンドリュー・J・モイヤーと一緒にコーン・ステイプリカーの利用を考案し、数週間うちにペニシリンの生産量を12倍にしたことである¹⁴⁾。彼はフローリーが帰国した後も1年近くアメリカに残り、北部地帯研究所からメルク社の工場に移って、商業生産を軌道に乗せるための仕事を手伝っている。

フレミングらのノーベル賞受賞から遅れること半世紀近く、イギリスではペニシリン開発における第4の男、静かで、控えめな研究者ヒートリーの業績に対する見直しが行われた。1990年、オックスフォード大学は名誉医学博士号を生化学者であるヒートリーに贈っているが、大学800年の歴史の中で医者以外の人物に名誉医学博士号が与えられた初めてのケースであった。この時、オックスフォード大学の著名な教授であるヘンリー・ハリスはこう言ってヒートリーの功績を讃えている。「フレミングなしにフローリーとチェインはなく、チェインなしにフローリーはなく、フローリーなしにヒートリーはなかった、しかし『ヒートリーなしにペニシリンはなかった』」と。

<天才>

天才であることの証明は“ひらめき”と“その現実化”であり、苦勞するのはこの“現実化の過程”であると言われるが「抗生物質としてのペニシリンを作りその実用化を実現したのはまぎれもなくハワード・フローリーであり彼のオックスフォードチームである。と同時にフローリーをはじめとする数多くの研究者、無名の協力者、英国、米国の関係機関の学者、役人、それに多数の製薬会社、更には医療機関の絶えざる地味な努力によって“作られた”のだ。」とする「ペニシリンに賭けた生涯」の翻訳者中山善之氏のあとがきは極めて妥当なものと言えるだろう。

5.6 日本での開発

5.6.1 1943年～1945年8月（第二次世界大戦中）

アメリカでペニシリンの大量生産が検討されている頃、日本でもペニシリンの研究が開始されていた。日本のペニシリン研究は東京大学医学部細菌学教室の梅澤浜夫が1943年（昭和18年）の終わりに、陸軍軍医学校の稲垣克彦少佐の部屋で、ドイツから送られてきたベルリン大学薬理学教授マンフレッド・キーゼによるペニシリンの研究をまとめた論文「臨床週報：微生物から得られた抗菌性物質」を目にするところから始

まる。この「キーゼの綜説」は陸軍軍医学校の命令もあり、梅澤によって翻訳され全国の大学の細菌学教室に配られた。当時梅澤が属していた軍医学校の部門責任者である稲垣少佐がこの論文を持って、戦時下におけるペニシリンの必要性を重要課題として取り上げるべきと軍の上層部に進言する。この結果、1943年末に軍医学校を中心に、主に大学の医学、薬学、農学、理学部から著名な研究者が集められ、1943年末にペニシリン研究委員会が結成された。翌1944年2月に第一回の委員会が開かれる。この間の経緯については角田房子の「碧素・ペニシリン物語」¹⁵⁾に詳しいが、最終的に軍を動かしたのは、後に誤報と判明する朝日新聞ブエノスアイレス支局からの「チャーチル首相、ペニシリンにより命拾い」のニュースであり、また当時、軍の上層部からサルファ剤の原料となるトルエンを、全部火薬であるTNTの製造に回すと言われたのが、稲垣少佐がサルファ剤に替わる抗菌性薬剤の早期開発を目指すきっかけとなったという。

日本軍の劣勢が次第に明らかになってくる中、前線の兵士の士気を高めるために特效薬であるペニシリンを一日でも早く戦場に送ることは、是非とも必要とされた。ペニシリン研究委員会の当初の目的はペニシリンを作る青カビを見つけることであったが、自然界から得られる青カビは25℃以上になるとペニシリンを作らなくなる。このため夏の間、実験は失敗が続いたが9月に入り、東京大学農学部の藪田貞治郎研究室から供給されたy-176株からペニシリンを得ることに成功する。当時は平面培養で生産されていたため、大量生産のためには多くの瓶を必要とした。そこでジュースをたくさん作っていた森永製菓が製造会社として選ばれ、同社の松崎社長が最初に稲垣少佐からペニシリン製造への協力依頼を受けた。松崎社長はペニシリン研究委員会の指導を受けながら1944年(昭和19年)末、三島の食品工場で大規模生産に入ることを決めた¹⁶⁾。菌の培養器としては、大量にあったシロップ用のガラス瓶が平面培養の容器にあてられるとともに、試作期間も早く切り上げられ、100リットルの培養液から3グラムのペニシリン・カルシウム塩が作られた。森永製菓より一足遅れて、万有製菓も岡崎に工場を作りペニシリン生産を開始した。

この当時の生産量や使用先などの詳細な記録は残されていないが、一部は北支那や満州の戦場に送られ、また1945年(昭和20年)3月10日の東京大空襲の際にもペニシリンは少量ながら使われたとの記録がある。一例として、一般企業の明治産業株式会社から陸軍省監務局長へ1945(昭和20)年4月に提出された

碧素製造申請書が明治グループに貴重な記録として残されている。なお、第二次世界大戦中にペニシリンの実用化に成功したのは、米英を除くと日本だけであったようである。このように日本では各分野の権威者たちが協力して短期に成果をあげたが、それについては、「ペニシリン研究委員会の研究が、研究者の独創性を発揮させるものでなく、既に外国で発見されていた研究を追いかける種類のものではなかったことが幸いした。」と梅澤は述べている¹⁷⁾。

5.6.2 1945年8月～(終戦後)

1945年(昭和20年)8月の敗戦、そして敗戦直後の薬をめぐる混乱については、西川隆の書いた「くすりから見た日本：昭和20年代の原風景と今日」¹⁸⁾に詳しく書かれており、興味のある方は参照されたい。敗戦は日本に貧困と飢餓と不衛生をもたらしたが、これらはすべて感染症・伝染病の温床であり、実際に1945年から1946年にかけて天然痘、発疹チフスなどの大流行をもたらした。これに対する対応としてGHQ(連合国軍最高司令官総司令部)は徹底的な防衛策を取ったが、これら防疫・衛生対策の下で最初に登場したのがDDT、種痘、発疹チフスワクチン、ペニシリンであった。しかし、これらの薬は敗戦後の混乱の中で使用されたため、種痘後脳炎などの副作用、ジフテリアワクチンに混入した毒素による薬害過が引き起こされ、後に施行されるさまざまな医薬品に関する規制や法令が作られていった。

戦後、海外からの医薬品に関する情報が自由に入手できるようになり、様々な感染症に対するペニシリンの劇的な効果が明らかとなる。そして厚生省ならびにGHQの指導のもと企業間には「ペニシリン協会」が、また大学などの研究機関には「ペニシリン学術協議会」が設置され、これらの組織を通じて産業界、大学等の研究機関、官界が共同してペニシリンの開発、研究、製造、臨床等に取り組む体制が組まれた。ペニシリン協会には専業の製薬企業ばかりでなく化学企業、製糖・食品企業、紡績業等さまざまな職種の企業が参加した。前述したように1944年頃から表面培養法によるペニシリンの生産は試みられていたが、この方法では生産量に限界があり、高単位のペニシリン生産株の入手と大量培養のための生産方式(タンクによる深部大量培養)を独自に開発するか、アメリカから技術導入する必要があった。

このような環境下、終戦の翌年1946年GHQの要請により日本のペニシリン生産を指導するため、米国テキサス大学の微生物学教授J.フォスター博士が来

日した。博士招聘に至る GHQ の主たる目的は、進駐軍兵士を性病から守るためにペニシリンを大量に得ることにあったとされている。フォスター博士はメルク社でペニシリンの生産を開発の初期から担当し、当時の最先端の技術をすべて熟知している人物であり、後日、日本のペニシリン生産技術が短期に急速に発展する原動力になった。博士は大量生産に適した菌株 4 株 (Q-176 株を含む) と培地に使うコーンステープリカーのサンプルを携え、それらを使用した製造技術の詳細な指導を行うために来日した。1946 年 11 月 13 日から 3 日間に渡って行われたフォスター博士の講演は米国が 6 年かけて培った研究内容のすべてを含んでいたと言われている。

しかし、深部タンク培養を日本で実現化するまでには数年を要すると考えられていたため、性病の急速な蔓延を危惧する GHQ の意向を受け、当初表面培養に協力する企業に対してのみ、その先のタンク培養に対する援助を行うとされた。将来タンク培養に移ることが義務付けられていたことから、これに必要な設備投資は当時の医薬品専門企業にとっては、資金・技術の両面から実現不可能とも考えられた。このため、三共、塩野義といった大企業でもペニシリンのタンク製造を断念する企業があった^{19) 20)}。

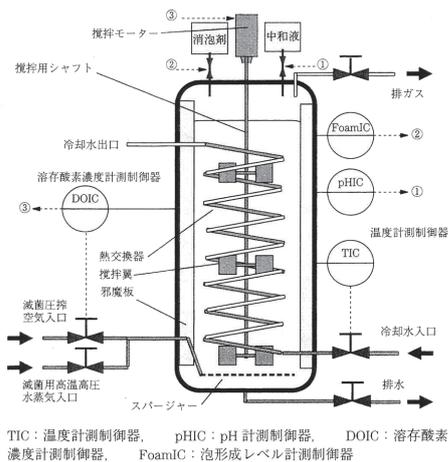
一方で、梅澤の指導のもと他社に先駆けて、1947 年に「Q-176 株を使った合成培地による表面培養法」を軌道に乗せた明治製菓のように、医薬品メーカーでないにも関わらず、1947 年度の表面培養法によるペニシリン全生産量の半分以上を生産する企業も現れた²¹⁾。1948 年になると万有製菓、台湾製糖、東洋レーヨン、武田薬品、藤沢薬品、科研化学等もタンク培養によるペニシリンの生産を開始し、1949 年にはアメリカ、イギリスに次ぐペニシリン生産大国になった。企業間のペニシリンの開発および生産競争は激化し、過剰生産気味の競争は、1956 年に起こった東京大学法学部教授尾高朝雄博士のペニシリン・ショック死事件^(註5)まで続くことになる。既にアメリカなどでも観察されていたペニシリン・ショックの問題は、この薬の有効性のみ注目していた日本の医療関係者の認識を一変させ

(註5) 尾高朝雄氏のペニシリン・ショック死
法哲学の分野で著名な研究者であった東京大学法学部教授尾高朝雄氏は 1956 年 5 月、菌の治療を受け、同時に化膿予防のためのペニシリン注射を受けた後、全身痙攣を起こし都立駒込病院に入院したが間もなく死亡した。彼の死はペニシリン・ショックとして社会問題化し、それまでペニシリンの有効性だけに注目していた医師や一般市民の、薬に対する印象を一変させた。ペニシリンのアナフィラキシー・ショックが認識されることになる。日本における戦後初の薬害事故としても有名である。

た。この問題に対する日米両国の対応には大きな差があり、日本ではペニシリン・ショックへの恐怖心からペニシリン離れが起き、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン等の他の抗生物質への転換が進んだのに対し、アメリカではペニシリンのアナフィラキシー・ショックなど、アレルギー反応の発生機序の解明の研究や、アレルギーの少ない、より安全な新しいペニシリンの開発へと向かっていく。

5.6.3 培養法

空气中に存在する雑菌が培養液中に飛び込んだ場合、その菌の持つペニシリン分解酵素によりペニシリンはあっという間に分解される。従って平面培養においても深部培養においても、どうやって雑菌の混入を防ぐかということが培養工程において最も注意すべき問題となる。因みに、筆者が 1969 年に明治製菓に入社し初めて配属になったのは、当時川崎工場内にあった薬品開発研究所の培養室であった。ここにはパイロットプラントとして 200L の種菌槽に 570L と 2,000L の培養槽が併せて 20 機ほど設置され連日稼働していた。ペニシリンばかりでなく鉄を嫌うストレプトマイシン等いろいろな種類の抗生物質を培養するために、培養槽から配管を含めすべてステンレスで出来ており、雑菌の混入を防ぐため配管内は常に蒸気が通されていた。培養槽は図 5-5 に示すような構造をしており、滅菌された培養液でタンクの 60% 近くが満たされ、その培養液を上部に設置された電動の攪拌機で攪拌する。攪拌翼の下にはスパージャーと呼ばれる滅菌した空気を吹き込む装置が付けられている。培養液中に吹き込まれる空気や菌体が均一に分布するよう攪拌効率を高めるため、タンクの側面には邪魔板と呼ばれる何枚かの板が溶接されている。培養中は常に無菌の空気が吹き込まれているため、上部には大量の泡が立ち、これを打ち消すために消泡剤を上部より適宜滴下する必要があった。相手は微生物とはいえ生き物であるから何時何が起こるか分からない。培養槽を看視するため 1 日を 8 時間ごとに区切り、作業を交代する 3 直制が組まれていた。当時は禁煙などという意識のまったくない時代であったので、中二階の管理室でタバコを吸いながら昔話として汚染話をよく聞かされた。コンタミ (汚染: コンタミネーションの略) が一度でも起こった場合は、即刻所長に呼びつけられ直立不動、時にはコンクリートの床に正座をさせられて、何時間も説教されたと聞かされたものである。培養担当者にとって“コンタミ”ほど恐ろしいものはないとの話であった。



TIC：温度計測制御器，pHIC：pH計測制御器，DOIC：溶存酸素濃度計測制御器，FoamIC：泡形成レベル計測制御器

図 5-5 大型培養層の設計図²³⁾

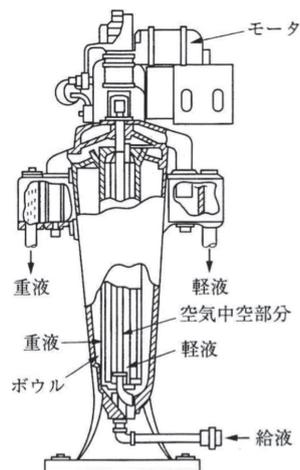


図 5-7 シャーププレス²³⁾

5.6.4 精製法

ペニシリンは極めて不安定な物質で、1946年初め頃は、培養液から最後の製品になるまでにペニシリンの約80%は壊れてしまった。ペニシリンは水にも溶剤にも溶けるがその比率は酸性度により変化する。この性質を利用して精製するのだが、ペニシリンは酸性水溶液中で速やかに分解されてしまうため様々な工夫が重要である。

1949年に出版された梅澤浜夫の「ペニシリンとストレプトマイシン」²²⁾によれば、1949年当時には既に日本においても四角い板を何枚も重ねその間にろ過用の布製フィルターを挟んだフィルタープレス(図5-6)という菌体および不溶物をろ過する装置が使われており、ペニシリンの溶剤抽出にはシャーププレス(図5-7)という米産の縦型の遠心分離機を利用した有機溶剤分離装置が使われていた。筆者の入社した1969年にはろ過装置としてはフィルタープレスだけでなく、さらに進んで連続してろ過作業の可能なオリバーフィルターも導入されていた。また、抽出作業においてもシャーププレスより更に大規模な抽出・分離が可能なポドビルニアク抽出器も導入されていた。当時は分からなかったが、筆者たちの使っていた培養法、精製法は20年以上も前に確立されており、各々の装置を含めたほとんどの技術がアメリカから移転されたものであった。

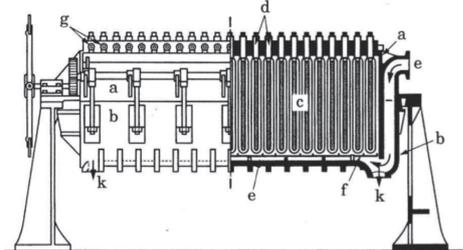


図 5-6 フィルタープレス²³⁾

参考・引用文献

- 1) トーマス・ハイガー著，小林力訳：サルファ剤，忘れられた奇跡，p346，中央公論新社，2013年
- 2) モートン・マイヤーズ著，小林力訳：セレンディピティと近代医学，p81，中央公論新社，2010年
- 3) グウイン・マクファーレン著，北村二郎訳：奇跡の薬，p259，平凡社，1990年
レナート・ビッケル著，中山善之訳：ペニシリンに賭けた生涯，p128，佑学社，1976年
- 4) 梅澤浜夫：抗生物質の話，p13，岩波書店，1962年
- 5) ジョン・シーハン著，往田俊雄訳：ペニシリン開発秘話，p47，草思社，1994年
- 6) グウイン・マクファーレン著，北村二郎訳：奇跡の薬，p289，平凡社，1990年
- 7) グウイン・マクファーレン著，北村二郎訳：奇跡の薬，p319，平凡社，1990年
- 8) 「化学療法の能因としてのペニシリン」：Lancet，p226，1940年8月24日号
- 9) グウイン・マクファーレン著，北村二郎訳：奇跡の薬，p367，平凡社，1990年
- 10) レナート・ビッケル著，中山善之訳：ペニシリンに賭けた生涯，p174，佑学社1976年
- 11) モートン・マイヤーズ著，小林力訳：セレンディピティと近代医学，p95，中央公論新社，2010年
- 12) レナート・ビッケル著，中山善之訳：ペニシリンに賭けた生涯，p205，佑学社，1976年
- 13) ジョン・シーハン著，往田俊雄訳：ペニシリン開発秘話，p110，草思社，1994年
- 14) ジョン・シーハン著：往田俊雄訳：ペニシリン開発秘話，p89，草思社，1994年
- 15) 角田房子：碧素・ペニシリン物語，新潮社，1978年
- 16) 梅澤浜夫：抗生物質を求めて，p34，文芸春秋社，

- 1987 年
- 17) 梅澤浜夫：抗生物質を求めて，p26，文芸春秋社，1987 年
- 18) 西川隆：「くすり」から見た日本，薬事日報社：2004 年
- 19) 三共株式会社：三共 60 年史，p147，1960 年
- 20) 塩野義製薬：シオノギ百年，p276，1978 年
- 21) 西川隆：「くすり」から見た日本，p172，薬事日報社，2004 年
- 22) 梅澤浜夫：ペニシリンとストレプトマイシン，p70，中央公論，1949 年
- 23) 太田口和久：プロセスバイオテクノロジー入門，p148，コロナ社，2014 年

6 | 白いペスト・結核との闘い

結核は非常に長い歴史を持ち、多くの若い命を奪った。現在でも世界人口の約3割がこの病原菌であるヒト結核菌を持っていると言われていたが、保菌者の免疫機能が何らかの原因で弱められない限り発病しない。しかし貧困や過密状態が蔓延している国々では、今でも毎年200万人近くがこの病気の犠牲になっている。結核菌の発見は1882年コッホによってなされるが、有効な治療薬の発見には更に60年もの年月を要した。しかし、その間の医療における主要な進展は、1924年にカルメットとゲランによりワクチンが作られたことである。これは畜牛から単離した結核菌を人工培地に何代にもわたって継体培養して作られたワクチンであり、感染力はないが免疫力は残っており、ヒトにも有効であることが示された。彼らの名前をとってBCG (Bacille de Calmette et Guérin) と名付けられ、結核の予防に有効な唯一のワクチンとして、その後何十年にもわたり多くの国において、主に子供達に投与された。しかし結核の治療薬についてはワックスマンのストレプトマイシンの発見まで待たなければならなかった。

<セルマン・ワックスマン>

セルマン・ワックスマンは1888年ウクライナ西部のユダヤ系の家系に生まれた。彼は優秀な学生だったが、当時のロシアではどんなに優秀であっても、ユダヤ人に対して名門モスクワ大学への門は閉ざされていた。彼が差別を嫌って単身アメリカに渡ったのは1910年である。彼はニューヨークの南にあるラトガース大学で、糸状の菌糸が放射状に伸びる細菌で、分類学上の位置づけのはっきりしない放線菌目という一連の微生物を中心に、土壤微生物学の研究を開始した。ワックスマンは自伝の中でアメリカに渡った後も、ウクライナの大地の匂いをよく思い出したと述べているが¹⁾、彼が生涯の仕事として土壤微生物学を選んだのは、生まれ故郷であるウクライナの肥沃な黒土と無関係ではないであろう。彼は1927年に900ページに及ぶ教科書『土壤微生物原論』を著して、この分野を系統的な学問として整理し、当時既に世界的な権威となっていた。その後も1929年から1939年の間、彼は腐植土（土壤微生物の活動により、動植物の遺体が分解・変質した物質を主成分とする豊かな土壌）の研究に没頭する。のちにストレプトマイシンを作ることで有名になったストレプトミセス・グリゼウス

(*Streptomyces griseus*) という放線菌については、1912年の時点で既に記載しているが、のちの講演で「その頃、微生物の作る物質の中に薬が存在するという哲学は全く持っていなかった。」と述べている。土壌中の微生物の中から治療薬となるものを発見しようとする試みは、やはり1941年に再発見されたペニシリンの驚くべき効果を目にしたことが契機となったと見ていいのではないか。彼自身は自伝の中で、自分が土壤微生物学から抗菌性物質探査の研究に方向転換するきっかけになったのは、一つは第二次世界大戦の開始であり、各種の病気や流行病への対策が必要とされていたことと、もう一つは後述するように教え子のデュボスが土壤微生物からタイロスライシンという抗菌性物質を単離したことであると述べている。

<レーネー・デュボス>

1940年頃も、ワックスマンは土壌中の微生物分類という地味な研究を続けていたが、その前年1939年に彼の教え子の一人であり、当時ロックフェラー研究所に所属していたフランス人研究者レーネー・デュボス (Rene Debos) が、土壌中のバチルス・ブレビス (*Bacillus brevis*) という細菌から、ブドウ球菌などを強く阻害する物質を見いだした²⁾。土壌中には無数の微生物が存在しているが、この土壌を採取して容器に入れ、毎日決まった有機物（あるいは特定の微生物）を与えると、この物質を利用するか、あるいは物質に抵抗性を示す微生物のみが容器中で生き残ることを彼は見いだしていた。デュボスは1週間に1度、容器中の土壌にブドウ球菌を加えていったところ、最終的にただ1種類の菌だけが生き残っており、この菌の培養液中からブドウ球菌の発育阻止物質を精製し、その結晶を得てタイロスライシン（グラミシジンを含む環状、鎖状のペプチド抗生物質類）と名付け発表した。ただ、この物質はヒトに使用するには毒性が強過ぎた。この論文は当時日本でも入手が可能であり、東京大学医学部細菌学教室の助手であった梅澤浜夫が抗生物質に興味を抱ききっかけとなる³⁾。

6.1 ストレプトマイシンの発見

デュボスの実験結果に刺激を受け、1939年ワックスマンの研究グループは手慣れた放線菌を中心に、病原性細菌に対して活性を持つ土壌細菌の系統的な研

究に着手した。その中から1940年にアクチノマイシンを、1942年にはストレプトスライシンを発見した。この両物質は強力な抗菌活性を示したが、いずれの物質も動物実験で強い毒性を示したため開発を中止せざるを得なかった。ペニシリンの発見以前、肺炎と結核が最も深刻な病気とされ、死亡率の双璧を占めており、これに続いて赤痢や腸チフスなどの胃腸炎が死亡率の上位を占めていた。ペニシリンの導入により肺炎による死亡率は激減したが、この薬は結核には無効で、グラム陰性菌が原因の胃腸炎にも効果が無く、これらの疾患に有効な薬が求められていた。ワックスマンは一連の研究を行う中で、当時最も深刻な疾患であった結核に対して有効な物質の探索に力を入れようとした。ここでの問題は、結核菌は培養するに際しては著しく成長の遅い微生物であり、実験はかなりの時間がかかる作業であることであった。

このような環境の中で彼の研究を促進したのは「成長の遅い結核菌の代わりに、近親で成長の早いチモテ菌 (*Mycobacterium phlei*: 結核菌の仲間では非病原菌) を使おう。」という細菌学者でもあった彼の息子パイロンのアイデアと、「土壌中にはたくさんの放線菌がいるが、土壌サンプル中に結核菌を高濃度に何度も加えると“抗結核物質”を作る放線菌が最も良く成長するだろう。」というデュボスのアイデアを応用するものだった。地道な研究の中でストレプトマイシンを産生する放線菌の発見は、ニューブランズウィックの農事試験場に一人の農民が風邪をひいた鶏を獣医のところを持ち込んだことから始まる。1943年、土壌をついばんだニワトリの喉の粘液に残っていた放線菌 *Streptomyces griseus* から最初の有望な抗結核薬であるストレプトマイシンが発見された (図6-1)。

この薬の評価については、メイヨー・クリニックのW.H. フェルドマンとC.H. ヒンショウによって、結核感染動物試験およびヒトの予備試験が行われ、引き続いて約2年間にわたり結核患者100例についての臨床試験が行われた。その結果は1946年に発表され、「ストレプトマイシンは結核菌に対し、実験的にも臨床的にもその発育を阻止する独特の能力のある抗菌性物質である」と結論された⁴⁾。それ以前、治療薬は無いとされてきた結核に対して、初めて有効とされる薬が登場することになった。ストレプトマイシンは結核菌をすべて除いてしまう程強力ではないが、結核患者が死ぬ直前にかかる腸結核や喉頭結核に極めて強い効果を示し、結核という病気を治すというより死を防ぐ特効薬であることが示された。以前は結核性髄膜炎 (脳膜炎とも言われた) の患者が生存する可能性はほとんど

無かったが、ストレプトマイシン投与により4分の3あるいはそれ以上の患者が命を取り留めた。

ストレプトマイシンはそれまで治療法がないとされていた結核に対する最初の治療薬であり、実際に多くの患者の命を救った。その功績が認められ1952年にはワックスマンにノーベル生理学・医学賞が与えられている。

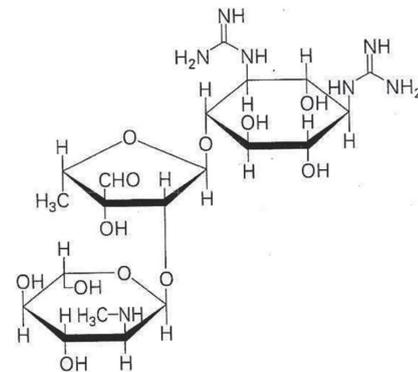


図6-1 ストレプトマイシン

6.1.1 工業化

ストレプトマイシンを生産する放線菌が、工業化を目指す製薬会社に提供された時の生産量は数十 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。一方、動物実験のデータから推測されたこの薬の有効量は患者一人当たり、1日約1グラムと考えられたため、この薬を発売しようと考えていた製薬会社はその生産性を急速に高める必要があった。メルク社、ファイザー社、スクイブ社等アメリカの巨大な製薬会社をはじめとして、多くの会社がそれぞれ熱心に研究・開発を行い始めた。ペニシリンの時と同様、単胞子分離法や紫外線、ナイトロジェンマスタードなどを使った菌株の改良と並行して、深部培養が試みられた。ストレプトマイシンのタンク培養法はペニシリンのそれと非常によく似ていた。ペニシリンを作る青カビの場合、カビ同士が集まって生育する傾向があるため、高攪拌と大量の無菌空気を必要としたが、放線菌は青カビに比べると、固まって成長する傾向は少なかったため攪拌数は少なくともよかった。また、ストレプトマイシンは鉄を嫌うため、ステンレス製の培養槽が作られた。1946年末には、メルク社でストレプトマイシン用の培養槽を含む大規模な工場が建てられている。ペニシリンの場合、工業化には約3年の年月を必要としたが、ストレプトマイシンではペニシリン開発時のさまざまな経験が応用され、2年足らずで工業化が可能となった。その結果、アメリカにおける生産額は1953年までに毎月200トンに達し、抗生物質の生産は一大化学工業となっていった。当時こ

の薬を生産する企業はアメリカで8社、フランスで3社、イギリスで2社、日本で4社、イタリアで2社に達したと言われている⁵⁾。特にアメリカでは、感染症治療薬を微生物から得ることで十分な利益が得られるとの期待から、1950年前後には抗生物質研究の場は、資金が十分にあり研究設備の充実した製薬企業に移って行った。企業における研究は大規模で合理化されており、メルク社などでは世界中から集められた土壌の中から様々な微生物を分離した後、震盪培養し、その培養液は試験菌を植えた寒天平板上のカップに乗せられ、ベルトコンベアに乗って孵卵器に送られるといったように大規模に機械化され、流れ作業化されていった。このため、1955年頃までに発見された抗生物質はペニシリン、ストレプトマイシン、カナマイシンを除きクロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、エリスロマイシン等ほとんどの有望な抗生物質が、アメリカの「製薬企業の研究所」で発見されている。しかし企業は利益が順調に上がらなければ研究規模を縮小していくので、企業間の抗生物質開発競争が激化するにつれて、アメリカの抗生物質研究は次第に縮小していくことになる⁶⁾。一方、日本では結核に効く抗生物質の研究を継続的に続けるようにとの国家的な要請があり、研究業務すべてが企業に移行することは無かった。このことが、その後日本が抗生物質開発大国となる布石になっていく。

6.1.2 日本における開発

1946年、フェルドマンらによるストレプトマイシンの臨床試験成績の発表は、全世界に伝えられ大きな反響を呼んだ。これに反応して1948年頃日本でも、政府により結核の治療対策としてストレプトマイシンを国内生産するという基本方針が立てられた。この時研究用として、GHQ経由でワックスマンから生産菌 *Streptomyces griseus* が日本の研究者に配布されたが、同時に梅澤らが日本の土壌から独自に分離し、改良が加えられていたストレプトマイシン生産菌も配られている。ストレプトマイシンの国内生産計画と並行して、1949年にはガリオア資金（占領地域救済政府資金）によりアメリカから研究用として当初200キロ、続いて1,400キロの原末輸入が行われた。これらの原末は明治製菓、協和発酵などが販売権を取得し各地の療養所、病院に提供された。政府もストレプトマイシンの国産化・工業化に強い関心を持ち、国内の本格的な生産企業に対し設備奨励金として3億6000万円を特別融資したりした。また国産工業化のために資金、資材の確保を図り、製品は国家買い上げを行うな

どの助成を行った。国産のストレプトマイシンの生産は1951年に2トン、1953年には30トンと急速に増加していくが、その使用量に反比例するように、結核による死亡者数は減少に転じ、1941年の結核死亡者は10万人当たり215人であったものが、1951年には110人に、また、1961年には30人、1990年には3人以下と著しい減少を見せている⁷⁾。

なお、1949年当時の日本においては、ストレプトマイシンの開発に当たって解決すべき問題が二つあった。一つは生産性が低かったことであり、もう一つは精製法が確立されていなかったことである。生産性については育種法の改良により徐々に生産性を高めることで改善されていったし、大量培養のために日立製作所や三菱化学工業などの協力により、ステンレス製の大型大量培養槽などが作られていったが、精製法については根本的な解決策が必要とされていた。1949年以前は培養液中に活性炭を投入し、これにストレプトマイシンを吸着させそれを分離した後、酸性メタノールで溶出するという方法で作られていたが、この方法では収率も純度も悪かった。梅澤によれば、1949年当時、三井化学目黒研究所の研究者は、強酸性のスルホン酸を活性基とする陽イオン交換樹脂を開発しており、これは塩基性物質のストレプトマイシンを良く吸着したが、強く結合しすぎて溶出率は良くなかった。そこで彼らはスルホン酸基の代わりに、弱酸性のカルボン酸基を持つ陽イオン交換樹脂を試したところ効率よく容易に溶出することがわかり、塩酸や硫酸で溶出して最後にメタノール中で結晶化することにより、高純度なストレプトマイシンが作られるようになった。イオン交換樹脂のおかげで日本でも1951年（昭和26年）頃から高品質なストレプトマイシンの生産が可能となったが、ほぼ同じころアメリカのローム・ハース社とメルク社でも同じ方法を発見している⁸⁾。

6.1.3 ジヒドロストレプトマイシン

ストレプトマイシンがペニシリンと異なり、一度に1グラム近い量を注射する必要があるにも関わらず、上市された当初のストレプトマイシンは純度も低く、注射液の浸透圧も高かったため注射に際して著しい疼痛が起こった。アメリカのメルク社の研究者達はストレプトマイシンのアルデヒド基を還元してジヒドロストレプトマイシンを作ったが、これは局所の疼痛がはるかに少なく、また、動物実験ではストレプトマイシンに比べ運動失調などの副作用も少なかったため、1951年頃から広く使用されるようになった。しかし、ストレプトマイシンやジヒドロストレプトマイシンが

大量投与されるようになると運動失調以外にもいくつかの問題が生じた。そのうち最も重要なものは聴神経の損傷に伴う難聴であった。開発当時すべての点で毒性が低いように思われたジヒドロストレプトマイシンも、長期の臨床試験の結果、ヒトの聴毒性に関してはストレプトマイシンより難聴を起こしやすいとの結論が得られ、次第に使われなくなっていく。その後この副作用に対応するために日本で一般化した投与方法は、毎週2日、1日用量1グラムを注射すると共に、治療中オーディオメーターという機械で聴神経への毒性を試験することであり、難聴に対する危険はほとんどなくなった。梅澤はその頃、「ストレプトマイシン及びジヒドロストレプトマイシンは、運動あるいは聴神経に対する副作用はあるが良く効く薬であり、処方するにあたっての原則は治療に十分な量を与え、それ以上の量を与えない事である。」と述べ、適切な投与量を与えることが重要であることを訴えている¹¹⁾。

<アルバート・シャッツ>

一般には、ストレプトマイシンの発見は、後にノーベル賞受賞者となるワックスマンの仕事とされている。一方で、同薬の発見は、当時ワックスマン研究室の大学院生であったアルバート・シャッツ (Albert Schatz) が、ほとんど単独で行った仕事であるとする説もある⁹⁾。シャッツは当初から、グラム陰性菌と結核菌に有効な物質を放線菌の中から発見しようとしていたが、ワックスマンは結核感染を極度に恐れて、地下室にあったシャッツの研究室を訪ねたことは一度もなかったという。また、彼はワックスマン研究室で結核菌を研究した初めての、唯一の人間だと主張している。シャッツは牛糞のまかれた土壌と、ニワトリの喉から得られたサンプルから同じ放線菌 (*Streptomyces griseus*) を分離し、この放線菌が産生する抗生物質をストレプトマイシンと命名した。この物質はグラム陽性菌だけでなく、グラム陰性菌にも劇的な抗菌作用を示した。さらに、この物質が加えられた寒天培地の上に結核菌のコロニーはひとつも現れなかった。1944年1月にシャッツを筆頭著者 (ファースト・オーサー) としてワックスマンとの連名で短い論文が発表され¹⁰⁾、その年の年末にも、結核菌に対するストレプトマイシンの論文が二人の連名で出る。新しい発見が公表されると、画期的な新薬に強い関心を持ったレポーターたちが押し寄せ、研究室長であったワックスマンは新しい「奇跡の薬」を発見したことで一躍ヒーローとなる。シャッツは自分の「助言者」が世

界中で称賛を得るなか、学術的にも特許を巡る扱いにおいても自分は不当に締め出されていると感じ、自分が主たる発見者であるとの訴訟を起こす。最終的にワックスマンは「シャッツはストレプトマイシンの共同発見者として、法的にも科学的にも名声を受ける資格がある。」と証言し、シャッツはストレプトマイシンの共同発見者と認められることになるが、彼は「内部告発者」としてブラックリストに載せられ、実質的にこの分野の研究者としてのキャリアを閉ざされる。1994年4月、ラトガース大学における「ストレプトマイシン発見50周年記念日」に、ストレプトマイシン発見への貢献を賞賛して、シャッツにラトガース大学賞が贈られ名誉回復が図られたが、その時彼は74歳になっていた。

6.1.4 菌の耐性化と多剤併用

ストレプトマイシンは多くの大規模臨床試験でその有効性を示し、結核の治療薬として広く使われるようになった。しかしながら、このことが新たな問題を産み出す結果となる。他の多くの感染症と異なり、ストレプトマイシンは経口吸収され難く筋注を必要としたため、治療にあたっては、前述したように毎週2日は通院し1日1グラムの投与を「少なくとも半年間」継続する必要がある。このため、症状が軽減したりすると患者は勝手に薬剤の投与を止めたり、医者への来なくなったりした。こうしたことがストレプトマイシンの耐性菌を産み出す主な原因となった。時にはストレプトマイシンでの治療中に、計算上、結核菌を抑制するための投与量が初期量の1,000倍にも達することがあり、その原因が耐性菌の出現であることも明らかにされた。結核の治療のように、薬剤が長期間にわたって使用されると必ずと言っていいほど耐性菌が現れるのは、菌量がある一定以上の数になるとそこには必ず突然変異を起こした菌が生まれ、薬剤感受性の菌が死に絶えた後、使われた薬剤に耐性の菌だけが生き残り増殖するためである。この耐性菌に対処するため、新たな作用機序の抗結核薬開発の必要性が生じた。なお、2剤を併用すれば病原菌が2剤同時に耐性化するための変異を起こす可能性は極めて低くなる。3剤を併用すれば、突然変異による耐性菌の出現は更に低くなると考えられる。初期にストレプトマイシンだけに頼ったため、その耐性菌に悩まされた経験を踏まえて、いくつかの薬剤を併用する治療法が取られるようになった。

抗結核薬は一般的な抗菌薬とは別途に扱われる。一般に抗生物質・抗菌薬を使った感染症治療には、まず

ひとつの薬を投与してその効果を確認し、効果が認められない場合には別の薬剤に切り替えるという方法が採用される。しかしながら、結核の治療においては3~4剤を一度に用いる多剤併用療法が基本となる。その理論的背景をグッドマン・ギルマンの薬理書を参考に記載する。「抗結核薬を単独で投与した場合、その薬に対する耐性の出現により効果が見られなくなる。ストレプトマイシンに限らず一次治療薬に対する結核菌の耐性獲得率は菌 $10^7\sim 10^{10}$ に1個とされているが、3cmの肺病変に約 10^9 CFU(コロニー形成単位)の菌を持つ結核患者では、単一の抗結核薬に対する耐性が出現する可能性が高い。しかし、菌が二つ以上の異なる薬物に耐性を持つ可能性は二つの突然変異率の積で表されるため、 $10^{14}\sim 10^{20}$ に1個の確立となり耐性菌の出現率は非常に少なくなる。従って、現在結核の治療に推奨できるのは併用療法のみとなっている。その上、多剤併用療法により治療期間の短縮も認められた。」¹²⁾

6.2 ストレプトマイシン以外の抗結核薬

以下に述べる薬剤のうち、パラアミノサルチル酸を除く4剤は2014年現在、結核治療においてWHOによりfront-line agentsとして推薦されている。また、リファンピシンは微生物由来の抗生物質であるリファマイシンの半合成誘導体であるが、それ以外の薬はすべて合法法によってつくられた化学合成医薬品である。

6.2.1 パラアミノサルチル酸 (PAS)

スウェーデンの生化学者であるヨルゲン・レーマン(Jorgen Lehman)は、スルファニルアミドがパラアミノ安息香酸(PABA)に類似の構造を持ち、その拮抗作用によって細菌に作用することに注目していた。また、サルチル酸が結核菌の増殖を促進することにヒントを得て、サルチル酸を変化させることにより促進作用を拮抗作用に変えることが出来ると推測した。彼は1943年に、後にパス(PAS)と略称されるパラアミノサルチル酸(図6-2)が結核菌の増殖を阻止することを発見し、その予備的な試験成績を1946年医学雑誌Lancetに発表した¹³⁾。1944年にスウェーデンで開始された大規模な臨床試験で、結核に有効であることは確認されたが、ストレプトマイシンほどの効果は認められなかった。そのためPAS単独ではヒトの結核治療における価値は少ないとされた。ただ、この時点で2つの抗結核薬が利用できることになり、次のステップとして、2つの薬剤を組み合わせる使用が考え出された。2剤を同時に投与した場合には単剤投与より

有効で、PASの併用によりストレプトマイシン耐性菌の出現が遅れることが示され、将来の結核療法の鍵が「併用療法」にあることが示された¹⁴⁾。PASは初めての内服用の抗結核薬であり、併用によりストレプトマイシンの投与量を減らすことが可能となり、ストレプトマイシンの聴神経毒性を軽減することも可能となるなどのメリットから、非常な勢いで普及することになる。現在PASは二次選択薬の一つとして位置づけられ、リファンピシンやエタンブトール等の、より有効な薬剤の登場によりその重要度は減少している。PASの抗菌活性は非常に特異的で、結核菌以外のほとんどの細菌に無効である。また、PASは消化管から容易に吸収され、経口での投与が可能であるが一日量が10~12gと多く、胃の刺激作用もあり、薬包紙で処方された頃は飲みにくいとあまり評判が良くなかった。

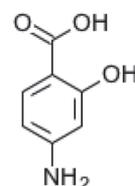


図6-2 パラアミノサルチル酸

6.2.2 イソニアジド

結核の治療薬としては1952年にもう一つの重要な抗結核薬が発表された。米国ニュージャージー州のホフマン・ラ・ロシュのグループとカナダのニューブランズウィックにあるスクイブ研究所により、それぞれに独立して合成されたイソニアジド(イソニコチン酸ヒドラジド:図6-3)である。彼らはフランスのV・C・クリン(V.C. Chorine)が1945年にニコチン酸アミドに抗結核作用のあることを報告して以来、多くのピリジン誘導体について検討を重ねていた。イソニアジドはイソニコチン酸とヒドラジンを反応させてできた薬剤で、結核菌のカタラーゼで活性化されたイソニコチン酸(図6-4)が活性本体である。これはストレプトマイシンより効果が強くかつ安価に合成が可能であり、さらに、経口投与が可能で重い副作用もほとんどなかったことから、簡単に服用できる結核の治療薬が初めて出現したと歓迎された。この薬剤は非常に強い抗結核活性を有することが示され、すぐに結核治療における最も重要な薬剤となる。イソニアジドは静止状態の菌に対しては静菌的であるが、急速に分裂している菌に対しては殺菌的に働く。結核菌を含むマイコバクテリアに対し顕著に選択的効果を示す¹⁵⁾。

イソニアジドはオーストリアのH・マイヤー(H. Meyer)らによって1912年に初めて合成されて以来、

抗うつ薬（モノアミノオキシダーゼ阻害剤）として使用されたが、副作用のために利用されなくなった既知物質であり特許の対象とはなり得なかった。イソニアジドに対して結核菌は急速に耐性を獲得するが、他の抗結核薬との交叉耐性は起こさない。イソニアジドは経口投与でも非経口投与でも利用可能で、現在でも結核治療の最も重要な薬剤に位置付けられている。この薬剤もストレプトマイシンとの併用で良い結果を示した。

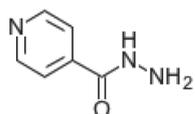


図 6-3 イソニアジド

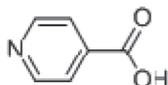


図 6-4 イソニコチン酸

6.2.3 ピラジナミド

ピラジナミド（図 6-5）は 1936 年に合成され同年に特許登録された。しかし、米国アメリカン・サイアミド社レダリー研究所のクシュナー（Kushner）らによってその抗結核作用が見いだされたのは 1952 年になってからである¹⁶⁾。本剤は *in vitro* では結核菌に対して活性を示さなかったため、*in vivo* での活性も期待されていなかった。しかしながら、ニコチン酸アミドが結核菌に有効であったことから、同様な活性が期待され、レダリー研究所とメルク社により行われたマウスの実験により、結核菌への効果が確認された。本剤は経口投与が可能であり、吸収も良く体内に広く分布する。投与後ピラジナミドは結核菌の形成した肉芽腫中に拡散し、結核菌の持つピラジナミダーゼにより活性本体であるピラジン酸（図 6-6）に変換される。ピラジン酸は pH5~6 の弱酸性条件下でのみ活性を示す。当初、結核菌の病変部やマクロファージのファゴゾーム内は酸性であるため、このなかで効果を示すと考えられていたが、現在では酸性状態はむしろ炎症細胞が乳酸を生み出す壊死性の結核性空洞の縁にあると考えられている¹⁷⁾。活性本体は脂肪酸合成酵素に作用して細胞壁のミコール酸合成を阻害すると考えられている。

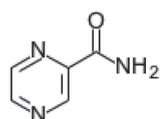


図 6-5 ピラジナミド

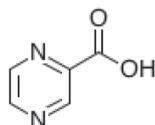


図 6-6 ピラジン酸

6.2.4 エタンブトール

エタンブトール（図 6-7）はレダリー研究所のウィルキンソン（Wilkinson）らによって 1961 年に発見された¹⁸⁾。結核には有効であったが視力障害などの

副作用のため、開発は一時中断された。しかしながら、後に副作用に留意しながら使用すれば抗結核薬として有用であることが示された。その理由は他の薬剤より効果は低い、その副作用もまた非常に低いことによる。エタンブトールは広範囲のマイコバクテリアに対しては活性を示すが他の属に対しては活性を示さない。その作用機序はアラビノース転移酵素に作用して、細胞壁構成成分のアラビノガラクトサン合成を阻害することによる。エタンブトールは結核の治療にイソニアジドと併用されて顕著な成果をおさめている。本剤は経口で投与されるが、毒性や副作用の発現頻度が非常に低く患者が服用しやすいことなどから、現在はパラアミノサルチル酸に代わって用いられている。

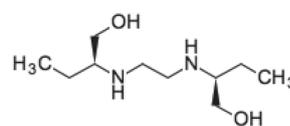


図 6-7 エタンブトール

6.2.5 リファンピシン

結核の治療に使われるもうひとつの重要な薬は 1957 年にイタリアのミラノにあるレピティー社の P・センシ（P. Sensi）らによりコートダジュールの土壌サンプルから単離された放線菌ノカルディア（*Nocardia mediterranei*：現在は *Amycolatopsis rifamycinica* と呼ばれる）から単離されたリファマイシン SV から、化学修飾によって作られたリファンピシンである¹⁹⁾（図 6-8）。この薬剤は抗菌スペクトルが広くかつ抗菌力が強く、MIC はブドウ球菌 0.002 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、結核菌 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ときわめて低い濃度で作用し、分裂期はもちろん休止期に近いいわば冬眠状態にある結核菌に対しても抗菌作用を発揮する。リファンピシンは 1966 年に薬として発売された。リファンピシンは経口投与で利用可能であり、イソニアジドと本剤の 2 剤を併用すると、それまでの治療期間を 2 分の 1 から 3 分の 1 に短縮することを可能にした。また、この療法で治療された患者の再発率が極めて低いことも確認されている。リファンピシンの作用機序は、細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼに選択的に作用し、RNA 合成を阻害することである。リファンピシンとイソニアジドは、結核の治療において利用可能な最も効果的な薬剤とされている。

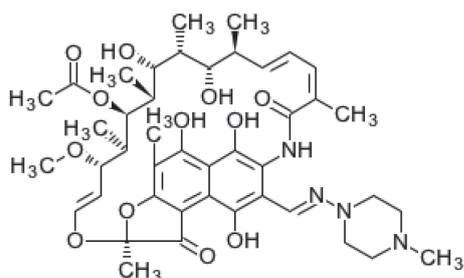


図 6-8 リファンピシン

参考・引用文献

- 1) セルマン・ワックスマン著, 飯島衛訳: 微生物とともに, 新評論社, 1955 年
- 2) R.J.Dubos: J.Exp.Med., 70, 1, 1939
- 3) 梅澤浜夫: 抗生物質を求めて, p47, 文芸春秋社, 1987 年
- 4) Hinshaw,H.C&Feldman,W.H.: J.Am.Med.Assoc. 132, p778-782, 1946
- 5) ジョン・マン著, 竹内敬人訳: 特効薬はこうして生まれた, p98, 青土社, 2001 年
- 6) 梅澤浜夫: 抗生物質の話, p177, 岩波書店, 1962 年
- 7) 結核の統計 2017, p25, 公益財団法人結核予防会, 2017 年
- 8) 梅澤浜夫: 抗生物質の話, p64, 岩波書店, 1962 年
- 9) インゲ・アウワーバッハ, アルバート・シャッツ著, 橋本浜明訳: 世紀の新薬発見その光と影の物語, PHP パブリック社, 2009 年
- 10) Schatz, et.al: Proc.Soc.exp. Bio. N.Y.55, p66-69, 1944
- 11) 梅澤浜夫: 抗生物質の話, p69, 岩波書店, 1962 年
- 12) グッドマン・ギルマン薬理書 (第 12 版): p2027, 廣川書店, 2013 年
- 13) Lehman, J: Lancet. 1, p15-16, 1946
- 14) ハリー・F・ダウリング著, 武田美文, 清水洋子訳: 人類は伝染病をいかにして征服したか, p293, 1982 年
- 15) グッドマン・ギルマン薬理書 (第 12 版): p2013, 廣川書店, 2013 年
- 16) Kushner S., et al. J. Am. Chem. Soc. 74, 3617-3621, 1952
- 17) グッドマン・ギルマン薬理書 (第 12 版): p2011, 廣川書店, 2013 年
- 18) Wilkinson, R.G.; et al.. J. Am. Chem. Soc., 83, p2212-2213. 1961
- 19) P. Sensi, et al. Antimicrob. Ag. Chemoth. p699, 1966

7 | 各論

7.1 アミノ配糖体系抗生物質（水溶性塩基性抗生物質群）

1950年頃のアメリカにおいては、抗生物質探索研究の中心は大学や公的機関から民間企業に移っていた。一方、日本では、ペニシリン、ストレプトマイシンの研究が一定の成果を上げた後、政府の次の目標は結核に有効な新しい抗生物質を見出すことであった。国民病と呼ばれた結核に対し、ストレプトマイシンは有効ではあったが、結核を完全に治癒させる薬ではなかったため、より有効な薬が必要とされていた。問題は、ワックスマンらも経験したように結核菌の成長が遅く、効率の良い研究を行うことが難しいことであった。このため、予防衛生研究所の梅澤浜夫らは、結核菌に性質が似ていて成長が早い鳥型結核菌や抗酸性菌などを被検菌として使い検討を始めた。当初、ストレプトマイシンが水溶性の物質であることから、反対に、脂溶性の物質を探索したが、得られた物資の多くは試験管内でのみ結核菌を阻害し、動物実験では効かなかった。一方、水溶性のストレプトマイシンや1948年に発見されたフラジオマイシンは、試験管内と同じように動物体内でも結核菌の発育を阻止した。こうした経験から、梅澤らは1952年頃からは放線菌の産生する抗生物質のなかで、抗酸性菌の発育を阻害し、水に良く溶け、かつ毒性の少ない物質の探索を開始した¹⁾。

このような方法により発見された一連の抗生物質は、アミノ糖がアミノサイクリトールにグリコシド結合した構造を持っており、アミノ配糖体系抗生物質と名付けられている。また、「水溶性塩基性抗生物質群」とも総称されるように、水に良く溶け、陽イオン交換樹脂に吸着される塩基性の抗生物質群である。アミノ配糖体系抗生物質の多くは、結核菌だけでなくグラム陰性菌や陽性菌にも広く有効であった。この群の抗生物質は、消化管からほとんど吸収されないため、全身的に作用させる場合には筋注で、腸管感染症には内服で投与される。アミノ配糖体系抗生物質は急速な殺菌作用を持ち、濃度依存的に細菌を死滅させるため臨床効果のよい抗菌剤とされる。一方で、可逆的および不可逆的な腎毒性と耳毒性（蝸牛毒性および前庭毒性）が副作用として認められる。

7.1.1 化学構造からの分類

抗菌薬として有用とされ、現在も使用されているアミノ配糖体系抗生物質はその構造中にいずれも1,3

アミノサイクリトールを含んでいる。一つは、ストレプトマイシンだけに確認されているストレプチジンであり、他の一つは、現在市販されているほとんどのアミノ配糖体系抗生物質に共通にみられる2-デオキシストレプタミン(2-DOS)である。

アミノ配糖体系抗生物質のほとんどは、細菌の体内でリボソームの30Sサブユニットに結合しm-RNAの開始コドンに固定して、細菌のタンパク合成の開始反応(initiation)を阻止すると共に、ペプチド鎖の延長過程にも作用し、コドン(遺伝子暗号の単位)の読み誤り(codon misreading)を起こす。結果として、中途での翻訳終結や不完全タンパク質の合成を引き起こして細菌を死滅させるが、この読み誤りはジアミノサイクリトール部分によって引き起こされ、デオキシストレプタミンの場合1,3位の遊離のアミノ基と、2位の立体化学構造が重要な役割を果たしていると報告されている²⁾。

7.1.2 天然物アミノ配糖体系抗生物質

現在市販されているアミノ配糖体系抗生物質の中には、天然物とその一部を化学修飾した半合成誘導体があるが、ここでは最初に天然物について記載する。天然物のアミノ配糖体系抗生物質には放線菌*Streptomyces*属由来のものと、同じ放線菌ではあるが*Micromonospora*属由来のものがあり、その起源の違いにより名称の最後がmycin(St.由来)とmicin(Mic.由来)と記載される。ここでは日本語表記でも前者をマイシン、後者をミシンと記載する。その他にはブチロシンのように*Bacillus*属などの細菌由来の物質も存在する。

(1) ストレプチジン含有群

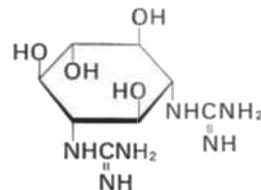


図 7-1-1 ストレプチジン

<ストレプトマイシン>

<ジヒドロストレプトマイシン>

ストレプトマイシンは、他の多くのアミノ配糖体系抗生物質と異なり、ジアミノサイクリトールとして

2-DOSではなくストレプトチジンを含んでおり、更にその結合位置も図7-1-2のように末端で、中心ではない。また、その後開発されたジヒドロストレプトマイシンはL-Streptoseのアルデヒド基が化学的に還元された物質であり、一時結核の治療薬として多用されたが、その聴覚神経障害等が問題とされ現在は市場から消えている。ジヒドロストレプトマイシンは天然物として *Streptomyces humidus* の培養液中からも得られている。

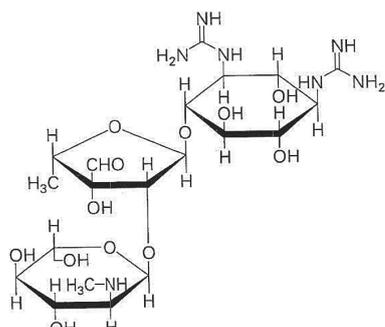


図 7-1-2 ストレプトマイシン

(2) 2-デオキシストレプトタミン (2-DOS) 含有群

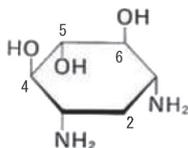


図 7-1-3 2-デオキシストレプトタミン

2-DOSを含む抗生物質群は、その4,5位の置換配糖体であるネオマイシン、パロモマイシン群と、4,6位の置換配糖体であるカナマイシン、ゲンタミシン群とに分けることが出来る。

(2-1) 4,5 位置換体群

<フラジオマイシン/ネオマイシン>

1947年当時、梅澤浜夫らは日本の土壌からストレプトマイシン生産菌株を探す実験をしていたが、1948年この実験中に放線菌 *Streptomyces fradiae* の培養液から新しい物質を抽出し、フラジオマイシンと名付け発表している。この物質は翌1949年にワックスマンとその講座の大学院生であったHubert Lecehevalierが、同じ菌株 *Streptomyces fradiae* から発見し報告したネオマイシンと同一物質であることが判明した³⁾。この物質はグラム陽性、陰性菌や結核菌にも有効であったが、毒性が比較的強く、難聴や腎障害をもたらすことから抗結核薬としては使用されなかった。しかしながら、皮膚、粘膜への刺激が少ないので外用薬として開発さ

れ、発見から70年近く経った現在でも医療の現場で使用されている。この物質が初の日本発の抗生物質である。しかし、その発見はフラジオマイシンより遅いが、ネオマイシンという名称が世界に広く知られてしまっている。

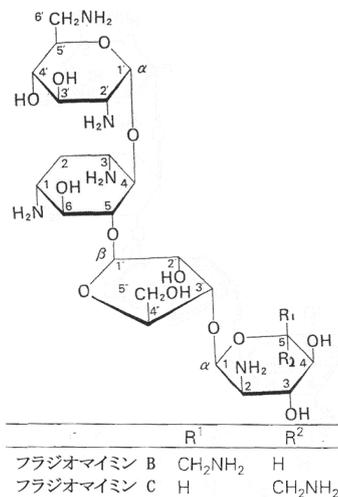


図 7-1-4 フラジオマイシン

<パロモマイシン>

パロモマイシンは1959年に米国パーク・デービス社の研究陣により、コロンビアの土壌から得られた放線菌 *Streptomyces rimosus forma paromomycinus* より発見された⁴⁾。本剤はグラム陰性菌をはじめグラム陽性菌、好酸性菌、原虫などの病原微生物に強い作用を示す。構造はネオマイシンに類似しており、ネオマイシンとの交差耐性を認める。また1959年イタリアのファームイタリア研究所のG. CarevazziとT. Scottiらにより、トスカーナ地方の土壌から得られた放線菌 *Streptomyces chrestomycedicus* から精製されたアミノサイジンもパロモマイシンと同一物質である⁵⁾。パロモマイシンは腸管から吸収されない特性を活かして、我が国において1960年代から1990年代にかけて、経口投与により「細菌性赤痢」の適応で販売された。その後承認は取り下げられていたが、2012年ファイザー製薬により「腸管アメーバ症」の適応を得て再び発売されている。

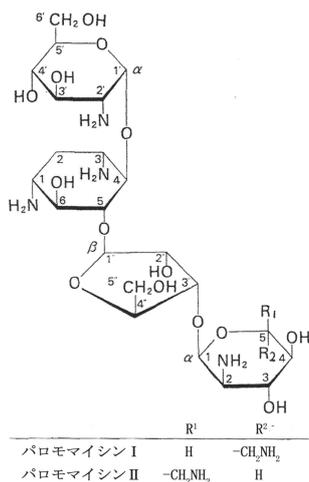


図 7-1-5 パロモマイシン

<リボスタマイシン>

リボスタマイシンは1970年明治製菓中央研究所の庄村喬らにより、三重県津市の土壌から得られた放線菌 *Streptomyces ribosidificus* から発見された⁶⁾。リボスタマイシンはその構造から分かるように、ネオマイシンからネオサミンの欠損した三糖類構造を持っている。本剤の結核菌に対する抗菌力はカナマイシンより弱く、結核症に対する適応はないが毒性は低く、アミノ配糖体系抗生物質に共通の副作用として知られる第8脳神経障害（内耳の蝸牛管、三半規管の有毛細胞の変性）が少なく、聴器毒性はアミノ配糖体系抗生物質の中で最も弱いものの一つである。

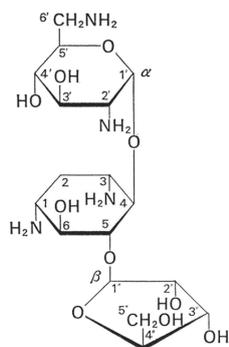


図 7-1-6 リボスタマイシン

<ブチロシン>

各国で不活化酵素による耐性機構の研究が進んでいた1972年に、米国ミシガン州にあるパーク・デービス研究所のH.W.Dionらは、放線菌ではなくバクテリアである *Bacillus circulans* の培養液からブチロシンを単離した⁷⁾。本物質は緑膿菌を含む病原性のグラム陽性菌や陰性菌に活性を示した。ブチロシンは臨床用としての開発は行われなかったが、カナマイシン耐性菌に対しても有効であったためその構造解析が行

われ、リボスタマイシンの1位アミノ基に4-amino-2-hydroxybutyryl (HABA 基) が結合した構造をしていることが判明した。その後の研究で2-デオキシストレプタミンの1位アミノ基にこのような置換基が存在すると母核の活性を失うことなく、いくつかのアミノ配糖体不活化酵素に抵抗性を示すことが明らかとなった。1位アミノ基の置換がリン酸化酵素反応を障害するとの知見に基づいて、後日カナマイシンの1位アミノ基にブチロシンのアシル基 (HABA 基) を導入してアミカシンが作られる。

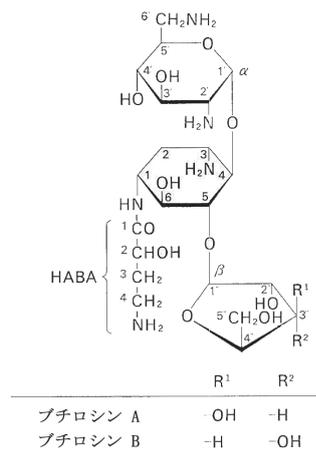


図 7-1-7 ブチロシン

(2-2) 4,6 位置換体群

<カナマイシン>

梅澤らは放線菌の中から、結核菌に対し試験管内でも動物体内でも有効で、なおかつ遅延毒性の少ない物質を探す中で、1955年から1957年にかけてフレオマイシン、アルボパチシリン、カナマイシンという三つの新しい物質を発見した。このうちフレオマイシンとカナマイシンは結核菌だけでなくグラム陽性菌もグラム陰性菌も阻止したが、フレオマイシンは収率が低く、カナマイシンの研究がどんどん進んでしまったと梅澤は回想している。カナマイシンは長野県の土壌から分離された放線菌 *Streptomyces kanamyceticus* により産生される⁸⁾。腎や聴力に与える試験など、イヌなどを使った毒性試験に必要な大量のサンプル生産を明治製菓に依頼する一方で、アメリカの製薬会社プリストル社にもカナマイシンの研究協力を依頼した。この結果1957年頃には、アメリカにおいてもカナマイシンの臨床研究が広く行われるようになり、翌年からは世界中で広く臨床使用されるようになった。この頃、様々な抗生物質に対する耐性菌の問題が生じ始めていたが、当時世界的に問題とされていたのは耐性ブドウ球菌と耐性グラム陰性菌であり、一方、日本では耐性赤痢菌、

耐性結核菌が問題とされていた。カナマイシンはこれらの耐性菌すべてに有効であったために世界中で広く臨床使用されるようになった⁹⁾。カナマイシンは日本人が発見・開発した初めての世界的新薬となった。

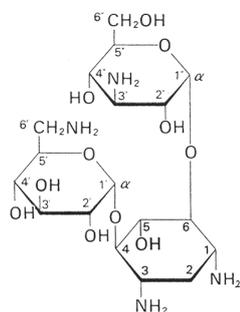


図 7-1-8 カナマイシン

<カナマイシン B>

本物質は、カナマイシン生産菌の培養液中から微量成分として発見された。カナマイシン B はカナマイシンの 2' 位の水酸基がアミノ基に替わった物質である。本物質はその後開発される半合成アミノ配糖体系抗生物質、ジベカシンとアルベカシンの原料として重要な物質になる。

<微生物化学研究所>

カナマイシンは初めての日本発の世界的新薬となり、本物質を販売する内外の製薬会社からの特許料が、発見者である梅澤浜夫が所属する予防衛生研究所に支払われるようになった。予防衛生研究所は厚生省管轄の公的な組織であったため、当時の橋本龍伍厚生大臣が財団を作って特許料を受け取ることとし、日本における抗生物質研究を更に発展させることを目的として、梅澤を所長として 1958 年に微生物化学研究所が設立された。その後、微生物化学研究所は日本における抗生物質研究の中心的な組織になっていく。

<トブラマイシン>

1968 年米国イーライ・リリー社の研究陣によって、メキシコの土壌から分離された放線菌 *Streptomyces tenebrarius* の培養液中に、ネブラマイシン群という一連のアミノ配糖体系抗生物質が生産されることが報告された¹⁰⁾。1978 年までに 13 個の構成成分の構造が明らかにされたが、この中でファクター 6 という成分が最も抗菌活性が強く、トブラマイシンと命名された。その構造はカナマイシン B の 3'-水酸基を欠いた構造をしており、3' リン酸化酵素を産生する耐性菌に有効であることが明らかにされた¹¹⁾。トブラマイシンの

抗菌活性と薬物動態学的特徴は次に述べるゲンタミシンに非常によく似ている。

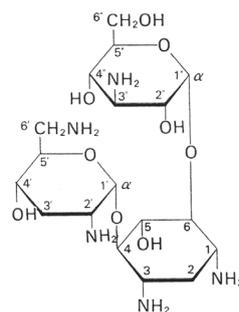


図 7-1-9 トブラマイシン

<ゲンタミシン>

1957 年当時、米国ニューヨーク州にあるシラキューズ大学のカーペンター教授は、自分の定年退職に備えて、彼がそれまでに収集した放線菌類のなかで特異な属である「マイクロモノスポラ属」の標本類を廃棄しようとしていた。この時、彼の研究室の A Woyciesjes は、この標本を使った抗生物質探求の共同研究を計画し、米国シェーリング社に廃棄予定だった標本類を提供した。送られた 300 以上のマイクロモノスポラ属の培養物の中から 15 種の新規な抗生物質が発見され、その中に一つ特に有望な物質が見つかった。それは 1963 年シェーリング社により *Micromonospora purpurea* が産生する抗生物質ゲンタミシンと名付けられ発表された¹²⁾。ゲンタミシンは少なくとも 3 つの成分の混合物であったが、グラム陰性、陽性菌のいずれにも感受性を示す広範囲な抗生物質であり、特にグラム陰性桿菌である緑膿菌、肺炎桿菌、大腸菌に有効であった。このため、臨床極めて重要な抗生物質との評価を得て、1960 年代後半から 1970 年代にかけて従来の抗生物質よりも格段に進んだ物質として注目された。ゲンタミシンの特徴は緑膿菌に強い活性を示すことであり、主成分である C₁、C₂、C_{1a} の構造を見るといずれもが 3', 4'-dideoxy 糖 (パープロサミン) を含んでいる。しかし、シェーリング社の出した特許の発明者リストに Woyciesjes の名は含まれず、彼はストレプトマイシン発見時のアルバート・シャッツのように裁判を起こすことになる¹³⁾。

米国においては、ゲンタミシンは多くの重篤なグラム陰性桿菌感染症の治療のための重要な薬物であり、薬価も低いことからグラム陰性好気性菌以外のすべてに対して信頼のおける活性を示すと共に、使用経験も長く第一選択のアミノ配糖体系抗生物質とされている。

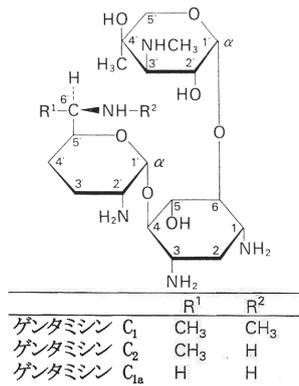


図 7-1-10 ゲンタミシン

<シソミシン>

ゲンタミシンの発見の後も、アメリカのシェーリング社におけるマイクロモノスポラ属からのアミノ配糖体系抗生物質の探索研究は継続されていた。その中で1970年、Weinsteinらによりゲンタミシンよりも強い抗菌活性を示す物質として *Micromonospora inyoensis* からシソミシンが発見された¹⁴⁾。本物質はゲンタミシンと異なり単一物質として得られる。この物質は4' 5' デヒドロパロサミンを含んでおり、天然から得られた不飽和糖を含む初めてのアミノ配糖体系抗生物質である。また後に、シソミシンの部分合成によりネチルミンが製造されることになる。

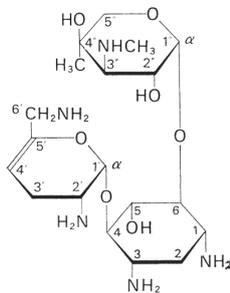


図 7-1-11 シソミシン

7.1.3 イオン交換樹脂

天然物アミノ配糖体系抗生物質は放線菌 *Streptomyces* 属、*Micromonospora* 属あるいは細菌である *Bacillus* 属などによって生産されるが、一般に一つの菌株が多数の構造的に類似した抗生物質を作ることが特徴である。カナマイシンではA,B,Cが知られており、ネブラマイシンにおいても13個の類似構成成分が、また、ゲンタミシンについても、今日では培養液中に十数種類の同族成分が知られている。従って特定物質の構造を決定するに際しては、各々の成分を単離することが必須となる。また、ごく初期の物質については混合物でも薬として製造承認が得られた時期もあったが、すぐに単一物質での開発が要求されるようになった。このため、工業化・商品化にあたっては、培養液中に多数存在する構造的に

近似した物質の中から、目的とする物質のみを収率よく、大量に安定的に分離精製する技術が必要になる。

イオン交換樹脂の発展は1935年にイギリス人 B.A.Adams と E.L.Holmes の発表した研究報告に始まり、その後ドイツで硬水の軟化や純水の製造などに使われ始めた。戦後はアメリカでその応用研究が特に盛んになりソルビトールの精製やストレプトマイシンの精製など多方面に使われてきた。製造会社として最も有名なのはアンバーライト (Amberlite) を製造したフィラデルフィアのローム & ハース社であり、1953年頃には製造会社は10社近くに達している。日本においても三菱化成工業でダイヤイオンという製品が販売されていた¹⁵⁾。

アメリカでは1949年頃既にイオン交換樹脂がストレプトマイシンの生産に使われている。この樹脂は弱酸性のカルボキシル基を交換基に持つポリアクリル酸の樹脂アンバーライト IRC-50 である¹⁶⁾。アルカリ性にあまり安定でなかったストレプトマイシンはNaイオン型の樹脂に物質を吸着した後、鉍酸で溶出する方法が採られたが、カナマイシンやネオマイシンはアルカリ溶液中で安定であったため、NH₄型の樹脂に吸着させたのちアンモニア溶液で溶出する方法が採用されている。1975年当時、商業的に入手可能な樹脂には Amberlite, Duolite, Bio-Rex などがあり、その他にも Sephadex や Cellulose 等のイオン交換体が入手可能であったが、工業的に使われたのは圧倒的にアンバーライト IRC-50 や CG-50 などのポリアクリル酸系の弱カチオン交換樹脂であった。単一物質で純度の良い天然のアミノ配糖体系抗生物質が工業的規模で製造可能になったのはイオン交換樹脂の発展に負う部分大きい。



図 7-1-12 大型イオン交換樹脂塔
(Meiji Seika ファルマ社提供)

7.1.4 耐性菌についての研究

カナマイシンは耐性菌に有効であることが評価され臨床の場で広く使われ始めたが、1965年頃からカナマイシンの耐性菌が現れ始めた。1963年のゲンタミシンの発見も一つの契機となったと思われるが、梅澤らは臨床から得られた耐性菌の不活化酵素による耐性機構

の研究を開始した。1965年に国立予防衛生研究所の岡本季彦と鈴木義昭は、R因子大腸菌がクロラムフェニコールをアセチル化する酵素を産生することを発見すると同時に、この耐性菌がカナマイシンをアセチル化する別の不活化酵素を産生していることを示唆した¹⁷⁾。そこで梅澤らはこの耐性菌が作るアセチル転移酵素によって不活化されたカナマイシンを分離精製し、それが6'-N-アセチルカナマイシンであることを確認し1967年に報告した¹⁸⁾(図7-1-13)。これが不活化酵素によるアミノ配糖体系抗生物質の耐性機構を解明した最初の研究である。続いてR因子大腸菌の産生するもう一つの不活化酵素が、ATPのリン酸基を転移させてカナマイシン3'リン酸とすることを発見した。また、この3'リン酸化転移酵素はアミノ配糖体系抗生物質耐性菌に広く分布していることも明らかにし、1967年にアメリカの科学雑誌「サイエンス」に発表した¹⁹⁾(図7-1-14)。

この研究法が明らかにされた後、表7-1-1に示すようにアミノ配糖体に作用する様々な転移酵素の存在が次々と明らかにされた。アミノ基(-NH₂)のアセチル化酵素および水酸基(-OH)のリン酸化酵素に加え、同じく水酸基をアデニル化する不活化酵素も発見された。原則として立体構造上同じ部位にアミノ基、水酸基を持つアミノ配糖体系抗生物質は同一の酵素で不活化される。これらの発見はアミノ配糖体系抗生物質を研究する化学者に耐性菌に対する新しい化学的アプローチへの道筋を示すものであった。

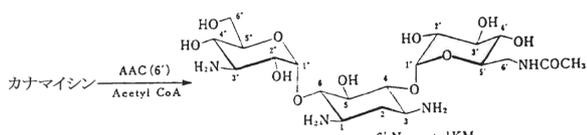


図7-1-13 カナマイシンのアセチル化

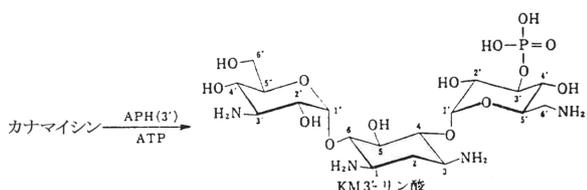


図7-1-14 カナマイシンのリン酸化

表7-1-1 アミノ配糖体系抗生物質修飾酵素

酵素	略号	基質
3'-Phosphotransferase	APH (3')	Kanamycin, Neomycin, Ribostamycin
5'-Phosphotransferase	APH (5')	Ribostamycin
2'-Phosphotransferase	APH (2')	Kanamycin, Gentamicin, Dibekacin
2'-Adenylyltransferase	AAD (2')	Kanamycin, Gentamicin, Dibekacin
4'-Adenylyltransferase	AAD (4')	Kanamycin, Neomycin, Tobramycin
6'-Acetyltransferase	AAC (6')	Kanamycin
3'-Acetyltransferase	AAC (3')	Gentamicin
2'-Acetyltransferase	AAC (2')	Gentamicin, Neomycin, Ribostamycin

7.1.5 半合成アミノ配糖体系抗生物質

耐性菌に対するアミノ配糖体系抗生物質の化学的修飾のアプローチは、二つに分けられる。一つは耐性菌の不活化酵素に攻撃されやすい3'-OH基などの官能基を除去することであり、この方針に従って半合成されたのがジベカシンである。もう一つの方向として採用された化学修飾は、既存のアミノ配糖体系抗生物質の1位アミノ基にHABAなどのアミノ酸あるいはエチル基を結合することにより、耐性菌の持つ不活化酵素の結合サイトへの接近を、立体的に阻害することである。この方針に従って最初に合成された物質がアミカシンであり、いずれも日本の研究者により発見・半合成された。

<ジベカシン>

R因子大腸菌の耐性機構を明らかにした後、梅澤は兄である慶応大学教授梅澤純夫と協力し、この耐性菌の影響を受けないカナマイシンの合成検討を開始した。3'-OHがリン酸化されることで不活化することから3'-OHを、あるいは3'及び4'-OHの両方を同時に取り除く方法が検討され1969年に3'-OHを除去したカナマイシンおよび3' 4'-OHを除去したカナマイシンBが合成された²⁰⁾。両物質は期待通りに耐性菌を抑え、同時にリン酸化酵素を持っていた緑膿菌にも効果を示した。その後、3'4'ジデオキシカナマイシンBは明治製菓によって工業化されジベカシンとして1975年に発売される。

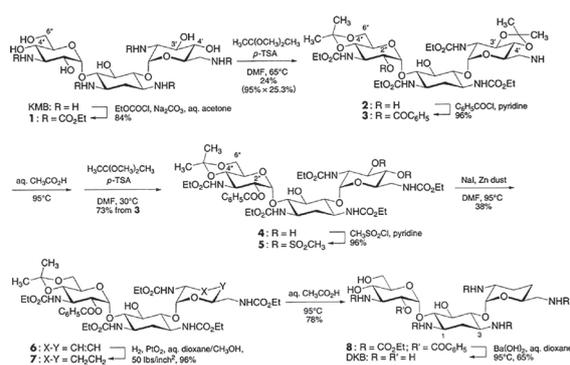


図7-1-15 ジベカシンの工業的製法

ジベカシンの工業的製法については「プロセス化学の現場」²¹⁾に詳しく述べられている。筆者も1971年から1974年にかけて、ジベカシンの工業化に関係したのでその時の経験について話してみたい。のちに工業的製法は、より効率的な合成法に変更されるが、1971年時点では図7-1-15に挙げたような全11工程に及ぶ製造法であった。このように合成工程が長い場合、反応条件の最適化を図ることはもちろんであるが、各工

程後に沈殿化、ろ過、乾燥などの後処理工程を必要とするため、規模にもよるが最終工程に行き着くまでにはかなりの日数を必要とする。またスケールを上げると異なった規模の設備が必要とされる関係で、川崎研究所、横浜研究所および淀川工場の別々の合成設備を使って作業を行う必要があった。このため、各セクションから合計で15~16名程度の担当者が選出され、交互に出張しあい作業にあたった。まとめ役はこの連合組織について自画自賛していたが、実際に現場で作業した人間からみれば、各組織の性格が異なるため協力体制を作るのは容易ではない。唯一はっきりしていたのは、収率さえ上げればこの製品が上市され、それなりの利益を上げることが出来るだろうという共通認識だけだったように思われる。このような場合、目標がはっきりしていることは何よりである。

この当時、化学反応の進行度の判断は薄層クロマトグラフィー上での目視が唯一の方法であった。それでも導入時の収率が2~3%であったものを、3年後には20%弱にまで向上することに成功した。あくまで噂だが、新しい合成工場が建つという程の利益を上げたと言われている。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) が比較的低価格で購入可能となり、各工程の反応過程の確認が定量的に行えるようになるのは数年後のことである。

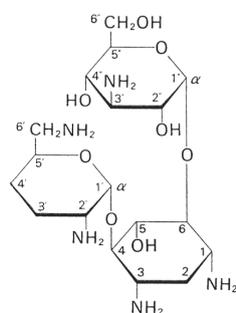


図 7-1-16 ジベカシン

工場での合成検討が開始された1973年頃、ある合成ロット以降、急に原末の毒性が高まったことがありその原因が不明であった。今より管理の緩い時代で、自分のノルマを果たせば残り時間は自由な研究が出来た。たまたま最終工程のイオン交換樹脂からの溶出条件を検討していた時、今までより少しテーリングが長いと感じたので何か別物質が混入しているのではと思い、勝手にX物質と名付け単独で単離と構造決定を試みた。最終的にこの微量物質は合成工程の途中で副成される2-デオキシストレプトアミン5位のOH基が脱離した5-デオキシ体であり、その混入が毒性の高まる原因であることが判明するのだが、それまで分析機器と言えばUV (紫外分光光度計) かIR (赤外分

光光度計)しか知らなかった筆者が、参考書と格闘しながらではあるが、当時まだ珍しかったバリアン社製の60MHzのNMR (核磁気共鳴装置)を使って副成物の構造決定に行き着いた時は、今までとは違った新しい時代が来ているように感じた。

<アミカシン>

1971年にバクテリアの培養液から単離されたブチロシンの構造解析をした結果、リボスタマイシンの1位アミノ基にHABA基が結合していることが明らかになった。この物質はリボスタマイシンより強い抗菌力を持つと同時に、カナマイシン耐性菌に対しても強い抗菌力を示した。その後の検討により、1位に導入された(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl基(HABA基)が、耐性菌による3'位のリン酸化酵素反応を障害することが明らかとなり、既存の様々なアミノ配糖体系抗生物質にHABA基の導入が試みられた。その中で、カナマイシンの1位にHABA基を導入したアミカシン(BB-K8)がブリストル万有製薬研究所の川口洋らによって合成された²²⁾。アミカシンは感受性菌に対しても原料であるカナマイシンより少し強い抗菌力を持つうえ、立体的な配置が他の不活化酵素反応に対しても障害となり、リン酸化酵素を産生するカナマイシン耐性菌に有効だけでなく、ゲンタミシン、トブラマイシン、ジベカシンなどを不活化する酵素にも抵抗力を持っていた。また、その腎毒性、聴器毒性はアミノ配糖体の中で最も弱いものの一つである。ちなみにカナマイシンは4つのアミノ基を持つが、HABA基が1位以外のアミノ基に導入された場合には、その抗菌力はカナマイシンの数%以下に低下する。また、HABA基の(R)体では、たとえ1位に導入しても、(S)体の1/4~1/15の抗菌力を示すに過ぎない²³⁾。アミカシンは1977年に万有製薬から発売された。

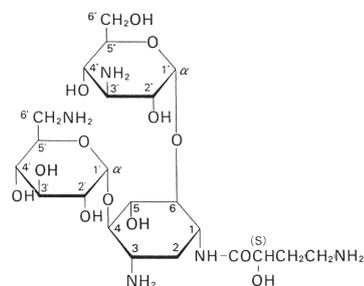


図 7-1-17 アミカシン

<ネチルミシン>

本剤はシソミシンの1-N-エチル誘導体であり、米国シェーリング社のJ.J. Wrightにより1976年に合成

され²⁴⁾、1986年に上市された。1位のアミノ基にエチル基を導入することによりアミカシンと同様に耐性菌に対する抵抗性の改善が見られた。同時にシソミシンに比較して聴器毒性和、腎毒性が改善されている。

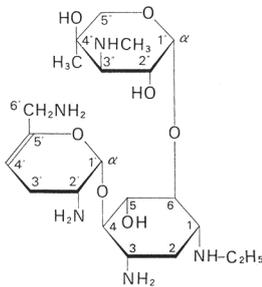


図 7-1-18 ネットルミシン

<イセパミシン>

イセパミシンは、米国シェーリング社によりゲンタミシン群の一成分であるゲンタミシンBのアミノサイクリトール1位のアミノ基にイソセリン(3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル基)を導入することによって創製されたアミノ配糖体系抗生物質でありその抗菌スペクトルはゲンタミシンと同等である。腎毒性、聴器毒性ともにアミカシンより弱いとされ、神経・遮断作用もアミノ配糖体系抗生物質のなかで最も弱い部類に属する²⁵⁾。日本では、1988年4月に発売された。

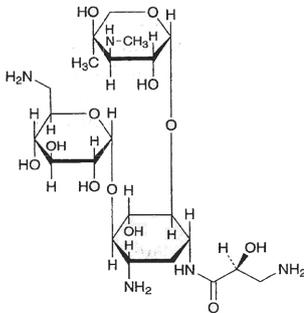


図 7-1-19 イセパシン

<アルベカシン>

アルベカシンは1973年微生物化学研究所の近藤信一らによってジベカシンに続いて合成されたジベカシンの1-N-HABA誘導体である。本剤はアミノ配糖体修飾酵素であるAPH(3')、AAD(4')およびAPH(2''), AAC(3)に安定で²⁶⁾、それらの耐性菌の発育を阻止し、緑膿菌を含むグラム陽性・陰性菌に対し広い抗菌作用を示したが、その開発は著しく遅延していた。しかしながら、本剤は感受性のブドウ球菌のみならずその耐性菌にも強い抗菌力を示したので、当時深刻な院内感染症として問題になり始めたMRSA(メチ

シリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌)感染症に対する臨床試験が行われ、1990年MRSA感染症(敗血症、肺炎)を適応として承認された²⁷⁾。アルベカシンは各種アミノ配糖体系抗生物質不活化酵素に対して抵抗性が強く、ゲンタミシン、アミカシン耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す。表7-1.2に各種アミノ配糖体系抗生物質の修飾酵素に対する作用を示す。

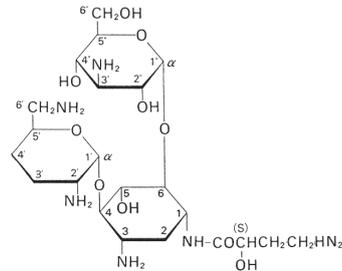


図 7-1-20 アルベカシン

表 7-1.2 各種アミノ配糖体系抗生物質に対するアミノ配糖体修飾酵素の作用(抗生物質大要から改変²⁸⁾)

抗生物質	リン酸化酵素		アセチル化酵素			アデニル化酵素	
	APH(3')	APH(2'')	AAC(3)	AAC(2')	AAC(6')	AAD(4')	AAD(2')
ゲンタミシン C _{1a}	-	+	+	+	+	-	+
シソミシン	-	+	+	+	+	-	+
ネットルミシン	-	-	+	+	+	-	-
カナマイシン	+	+	+	-	+	+	+
トブラマイシン	-	+	+	+	+	+	+
ジベカシン	-	+	+	+	+	-	+
アミカシン	-	-	-	-	+	+	-
アルベカシン	-	-	-	+	+	-	-

ペプチド合成試薬

ペプチド合成は19世紀後半から徐々に進展してきていたが、1932年のBergmannらによるアミノ保護基ベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)の開発が一つの転機になった。これは接触還元という穏やかな操作で除去されることが示され、それまで不可能とされてきた複雑なペプチド合成も可能になった。Cbz基は条件によってアルコール性の水酸基、フェノール水酸基の保護基としても使われる。さらに1950年頃より様々なアミノ保護基、カルボキシル保護基が開発され始めた。NMRなどの分析技術の発展により、構造決定が迅速に正確になされるようになったことに加え、その当時開発され始めた様々なアミノ酸、ペプチド合成試薬の応用により比較的穏やかな条件での化学修飾が可能になったことが、ジベカシン、アミカシンなどを始めとする様々な半合成アミノ配糖体系抗生物質の開発・発展に多大な貢献をしたと考えられる。

7.1.6 ホータミン関連抗生物質

アミノ配糖体系抗生物質の中には1,3ジアミノサイクリトールではなく、ホータミン (fortamine) と呼ばれる1,4ジアミノサイクリトールを含み、二環性で他のアミノ配糖体とは異なる立体配置を持ち、同時にアミノサイクリトール部分にグリシン残基を有する fortimicin、sporaricin、istamycin、dactimicin 等一連の物質群がある。1977年に協和発酵の奈良高らにより、*Micromonospora olivasterospora* から生産されるホーチミシン (fortimicin) が報告されて以来²⁹⁾、いずれも日本の研究者により発見・開発そして報告された。これらの抗生物質は、それ以前に上市されたアミノ配糖体系抗生物質に比べ聴器毒性も低く、ゲンタミシン耐性菌にも有効であるなどの特徴を有しており上市されたものもあったが、現在は市場から消えているのでここでは詳しくは触れない。

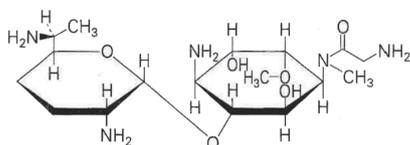


図 7-1-21 ホーチミシン

7.1.7 スペクチノマイシン

もう一つ、*Streptomyces spectabilis* から単離された物質で、1,3ジアミノサイクリトールであるアクチナミン (actinamine) を含むスペクチノマイシン (spectinomycin) がある。この物質は1,3ジアミノサイクリトールと中性糖がアセタールおよびヘミアセタール結合を形成した特異な構造を持つ二環性の水溶性塩基性の抗生物質である。しかし、アミノ配糖体系抗生物質とはアミノ糖を構成成分とする抗生物質の総称であり、その意味ではスペクチノマイシンはこのグループには含まれない。しかしながら、本剤をアミノ配糖体系抗生物質に含める記載もあることや、淋菌に対する抗菌力が強く、ペニシリンが無効であるかペニシリンが使用できない淋菌疾患に現在でも使用されていることから、ここに記載しておく。

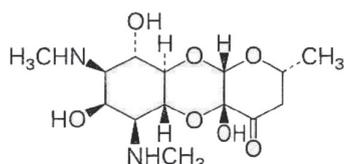


図 7-1-22 スペクチノマイシン

参考・引用文献

1) 梅澤浜夫：抗生物質の話，p124，岩波書店，1962年

- 2) H. Masukawa N. Tanaka : J. Antibiot., 21, p70-72 (1968)
- 3) Selman Waksman and Hubert Lecechevalier : Science, 109, p305-307 (1949)
- 4) Park, Davis & Co. : Austria Patent, 198, 888, July 25 (1958)
Haskell, T. et al. : J. Am. Chem. Soc. 81, p3480-3481, (1959)
- 5) G Carevazzi, T Scotti : Giorn. Microbiol., 7, p242 (1959)
- 6) T. Shomura, et al. : J. Antibiot., 23, 155 (1970)
- 7) H. W. Dion et al. : Antimicrob. Ag. Chemoth., 2, p84 (1972)
Woo, P.W. : Tetrahedron Lett. p2625-2628, (1971)
- 8) H. Umezawa et al. : J. Antibiot., 10A, p181 (1957)
- 9) 梅澤浜夫：抗生物質を求めて，p64，1987年
- 10) Stark, W. M. et al. : Antimicrob. Ag. Chemoth., p314-323 (1968)
- 11) Koch, K. F., et al. : J. Org. Chem. 43, p1430-1434 (1978)
- 12) Weinstein M. et al. : Antimicrob. Ag. Chemoth., 1-7 (1963)
- 13) Antibiotic Discovery and Development : Thomas J. Dougherty, Michael J. Pucci : 編集 : Springer Science+Business Media, p17 (2012)
- 14) Weinstein, M. J. : J. Antibiotics 23, p551-554 (1970)
- 15) 清水博：イオン交換樹脂，p4，共立出版，1953年
- 16) H. Umezawa, S. Kondo : Method in Enzymology, Vol. 43 p265, Academic Press, New York (1975)
- 17) Okamoto, S. and Suzuki, Y. : Nature, 208, p1301-1303 (1965)
- 18) H. Umezawa. et al. : J. Antibiot., 20, p136-141 (1967)
- 19) H. Umezawa, et al. : Science, 157, p1559-1561 (1967)
- 20) H. Umezawa, et al. : J. Antibiot., 24, p485-487 (1971)
- 21) 日本プロセス化学会編：プロセス化学の現場－事例に学ぶ製法開発のヒント，p168，(株)化学同人，2009年
- 22) H. Kawaguchi : J. Antibiot. 25, p695-708 (1972)
- 23) 田中信夫・中村昭四郎：抗生物質大要第4版，p104，東京大学出版会，1992年
- 24) Wright, J. J. : J. Chem. Soc. Chem. Commun., p206-208 (1976)
- 25) 酒井克治：抗生物質要覧，vol.10, p144，薬業時報社，1996年

- 26) The Japanese J. Antibiot. 47-6, p567 (1994)
- 27) 橋本一, 井上松久編: 病原菌の薬剤耐性, p98, 学会出版センター, 1993年
- 28) 田中信夫・中村昭四郎: 抗生物質大要第4版, p-376, 東京大学出版会, 1992年
- 29) Nara T. et al.: J. Antibiot. 30, p533-540 (1977)

7.2 マクロライド系抗生物質

ラク톤とは環状エステルのごとで、同一分子内の水酸基とカルボキシル基が脱水縮合することにより形成される。ある程度の長さを持った（12個以上と言われる）直鎖炭素原子の片方の末端に水酸基があり、他の末端にカルボキシル基がある場合、縮合反応が起きて1個の水分子が取れると環状の分子構造を持った物質が出来、これをマクロサイクリックラクトン（マクロライド）と呼ぶが、放線菌が作る抗生物質にはこのマクロライドに糖がついた物質が数多くある。1951年に発見されたピクロマイシンをはじめ、続いて発見されたメチマイシン、エリスロマイシン、カルボマイシン等の抗菌性物質の化学構造が1956年から1957年にかけて次々と明らかにされた。これら抗生物質の構造上の共通骨格がマクロサイクリックラクトンであったことから、1957年 R.B. ウッドワードによりこれら一群の抗生物質はマクロライド系抗生物質と名付けられた¹⁾。その後、糖鎖を含まない物や抗菌活性以外の活性を持つ大環状ラクトンが次々に見出され、大村智により発見されたグルタミン酸作動性クロライドチャネル作用薬エパーメクチンや、免疫抑制剤として良く知られるFK-506（タクロリムス）などもマクロライドに含められるようになった。一般に前者を狭義のマクロライド系抗生物質、後者を含めたものを広義のマクロライド系抗生物質と呼ぶが、ここではそのうち抗菌活性を持つものを主に取り上げる。

この抗生物質群は開発当時、ペニシリン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコールに耐性のブドウ球菌に対し、交叉耐性を示さずに有効であり、毒性も低く、副作用も比較的軽微であるなどの特徴を持っていたため注目された。マクロライド系抗生物質はグラム陰性桿菌には無効とされるが、グラム陽性菌、グラム陰性球菌、マイコプラズマ、クラミジアなどに有効で、特に肺組織への移行性が良くマイコプラズマ肺炎によく使用される。また、抗菌薬として実用化された天然物の全てが放線菌からの生産物であり、細菌や真菌からの生産物は見出されていない。

7.2.1 狭義のマクロライド系抗生物質

狭義のマクロライド系抗生物質については現在までに約100種の物質が発見されており、これまでにわが国で臨床的に使われた天然由来のものとしては、エリスロマイシン、スピラマイシン、ロイコマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン等があるが、現在ではその内いくつかが販売中止となっており、2016年時点ではエリスロマイシン、ジョサマイシンのみが市販されている。

また天然物を化学的に修飾したアセチルスピラマイシン、ミオカマイシン、ロキタマイシン、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン等が上市されたが、このうち現在でも市販されているのはアセチルスピラマイシン、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンである。しかしながら、市販が中止された物質の中にも技術の系統化調査における歴史的な位置づけとして重要なものがあり、これらについても記述する。

7.2.2 員環数の違いによる分類

現在市販されているマクロライド系抗生物質はラクトン環の大きさの違いにより、14員環、15員環、16員環に分類される。（図7-2-1）

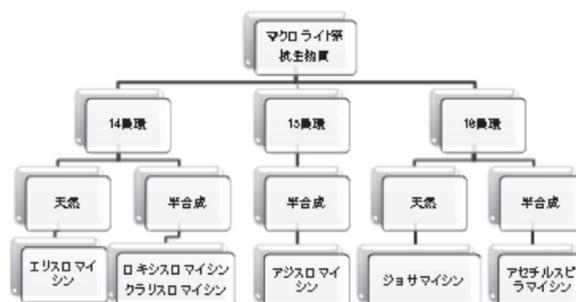


図7-2-1 マクロライド系抗生物質の分類

7.2.3 16員環マクロライド系抗生物質

(1) 天然物 16員環マクロライド

16員環マクロライド系抗生物質の抗菌スペクトルは14員環のエリスロマイシンに比べて狭い（表7-2-1）が、エリスロマイシンのような耐性誘導がなく、日本人に特有の消化器系の副作用が少ないことから日本市場に受け入れられ易かった²⁾。天然由来16員環マクロライドの上市後、経口投与時の胃酸に対する安定性の改善や、苦みや胃刺激性の改善などを目指して、マクロラクトン環あるいは糖鎖中の水酸基をエステル化した様々な半合成誘導体を作られた。なお、スピラマイシンを除き、日本で上市された天然由来あるいは半合成の16員環マクロライド系抗生物質は全て、

日本の研究者により発見あるいは半合成されたものである。

表 7-2-1 マクロライド系抗生物質の有効菌種

臨床と微生物：27、No6 2000.11.p.785、八木澤守正氏作成の表より抜粋

抗生物質	ブドウ球菌	肺炎球菌	ジフテリア菌	破傷風菌	淋菌	髄膜炎菌	赤痢菌	インフルエンザ菌	百日咳菌	カンピロバクター菌	バクテロイデス菌	マイコプラズマ菌	梅毒トレポネーマ	クラミジア属	赤痢アメーバ
エリスロマイシン	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○	○	○
クラリスロマイシン	○	○	○				○	○	○			○			○
ロキシスロマイシン	○	○					○					○			
アジスロマイシン	○	○					○	○				○			○
アセチルスピラマイシン	○	○												○	
ジョサマイシン	○	○						○				○			

<スピラマイシン>

1952年にフランスのローヌ・プーラン社のS. Pinnert-Sindico 夫人により *Streptomyces ambiofaciens* から分離された。1956年にスイスのCorbazらによって得られたフォロマシジン (foromacidines) も同一物質である。

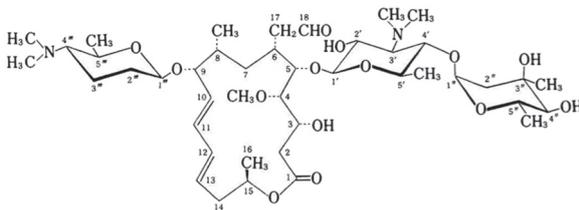


図 7-2-2 スピラマイシン I

<ロイコマイシン>

スピラマイシンの発見とほぼ同時期の1953年、北里研究所の秦藤樹らにより、都内の同研究所内敷地から得られた放線菌 *Streptomyces kitasatoensis* から16員環マクロライドであるロイコマイシン (キタサマイシン) が発見された。本物質が日本で発見された初めてのマクロライド系抗生物質である。ロイコマイシンは培養液中に10種近い類似体 (A₁、A₃₋₉、A₁₃) を含む混合物である。1956年に東洋醸造から発売されている。

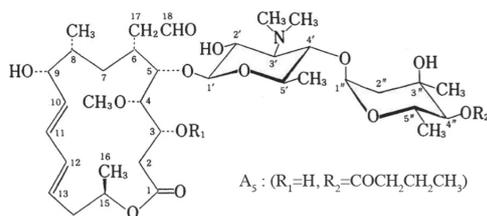


図 7-2-3 ロイコマイシン

<ジョサマイシン>

ジョサマイシンは、微生物化学研究所の梅澤浜夫と山之内製薬の大園卓らの共同研究により、高知県の土壌から分離された *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* から1964年に発見された。後日その化学構造はロイコマイシン A₃ と同一であることが示されたが、ジョサマイシンはロイコマイシンと異なり単一の成分からなることに特徴がある³⁾。生産菌をA₃成分のみを生産するように育種改良して開発されたとされている。筆者も1970年当時明治製菓において、後にミデカマイシンと名付けられる16員環マクロライドの精製を担当したことがあるが、その時、対照試料としてロイコマイシンとジョサマイシンの原末を使用した。薄層クロマトグラフィー上でロイコマイシンは10種類近い成分の混合物であるのに対し、ジョサマイシンは天然物であるにも関わらず、驚くほど単一の物質であったのを記憶している。ジョサマイシンは1970年に山之内製薬から発売された。

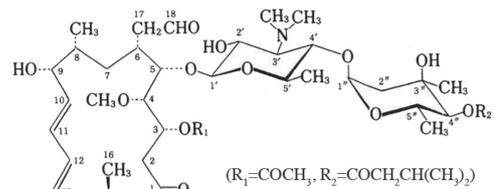


図 7-2-4 ジョサマイシン

<ミデカマイシン>

1971年に明治製菓研究所の鶴岡崇士らは、放線菌 *Streptomyces mycarofaciens* の培養液から新規な16員環マクロライド系抗生物質ミデカマイシンを単離し発表した⁴⁾。しかし、本物質の培養液中の含有量は約20%程度であり、残りのほとんどがロイコマイシン群のどれかという混合物であった。特許上の問題や、当時既に混合物については成分ごとに個別に毒性試験などが求められる可能性があり、筆者にこれを単一に精製せよとの指示があった。向流分配クロマトグラフィーやカラムクロマトグラフィーを使って精製を試みたが、混合物の構造は極めて類似しており、単一スポットの製品を工業的に採取することはほとんど不可能ではないかと思われた。しかしながら開発研究所の板花俊二らが当該放線菌の育種と、培地の改良により、ほぼ単一の成分を培養液中に産生するのを可能にし、精製担当者としては解放された思いであった。ミデカマイシン発見者の一人は、この物質を見出したものの「商品化は不可能だろう」と考えていたそうで、後日、培養液中に主成分として産生された本物質の薄

シンより半合成された⁸⁾。ロキタマイシンはロイコマイシン A₅ の中性糖マイカロースの 3' 位にプロピオニル基を導入して開発された化合物で、ロイコマイシン A₅ に比べ臨床分離株の感受性が 2~8 倍優れると共に、経口吸収性が改善され組織移行性にも優れている。ロキタマイシンは東洋醸造により 1986 年に上市された。

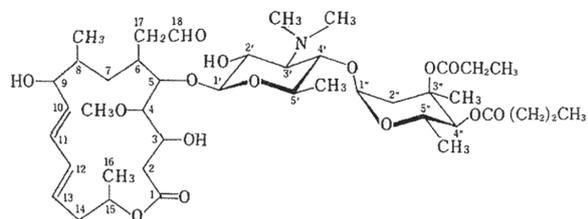


図 7-2-8 ロキタマイシン

7.2.4 14 員環および 15 員環マクロライド系抗生物質

(1) 天然物 14 員環マクロライド系抗生物質

<エリスロマイシン>

戦後の製薬企業同志の激しい抗生物質探索競争の中でイーライ・リリー社も独自の探索計画を持っており世界中から土壌を集めていた。同社の McGurie らはフィリピンから送られた土壌中の試料、放線菌 *Streptomyces erythreus* の培養液から、ペニシリン G に匹敵する抗菌スペクトルを持つ新しい抗生物質を発見し、その物質をエリスロマイシンと名付け 1952 年に発表した。1957 年にその化学構造が決定されると、この物質は二つの糖が結合した“14 員環”のマクロラクトン環を持っていることが分かった。エリスロマイシンはブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌等のグラム陽性菌ばかりでなく、作用点である細胞壁を持たないためペニシリンが無効であったマイコプラズマにも、また一部のグラム陰性桿菌にも有効であった。本物質はその有用性からか 1952 年のアメリカでの発売に続いて、わずか一年後の 1953 年には日本でも上市されている。エリスロマイシンは、日本において抗生物質の臨床開発が系統的かつ科学的に行われ始めた最初の

物質であり、日本化学療法学会の始まりにも結びついている⁹⁾。

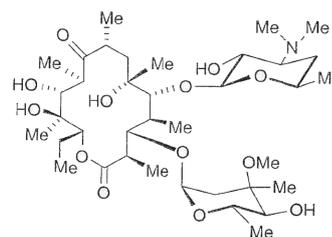


図 7-2-9 エリスロマイシン

(2) エリスロマイシンの酸分解過程の研究

エリスロマイシンはマクロライド系抗生物質の中で最も強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを示し、発売以来広く使われてきた。しかしながら経口投与時に胃酸による分解を受けやすく、服薬量も服薬回数も多くする必要があり、また消化管への副作用が出やすいなどの欠点も有していた。このような状況下、1971 年 Kurath らによりエリスロマイシンの酸分解機構が明らかにされた。それによると経口投与されたエリスロマイシンは胃酸の中で数分間のうちに、6 位 OH 基と 9 位カルボニル基の間でのヘミアセタールを経てエノールエーテルが形成され、更に 6,9 位、9,12 位のスピロケタールが形成されて抗菌活性を失う¹⁰⁾。(図 7-2-10)

(3) 半合成 14 員環マクロライド系抗生物質

1970 年代の後半になると、エリスロマイシンの酸分解反応に注目し、この分解反応に関与している 6 位 OH 基、9 位カルボニル基、更に 11 位および 12 位 OH 基に着目した誘導体研究がなされるようになった。これらの合成研究の中からエリスロマイシンの 9 位ケトンをおキシムエーテルに変換したロキシシロマイシン、6 位 OH 基のみを選択的にメチル化したクラリスロマイシンが開発された。そして同じくエリスロマイシン 9 位のケトン基を変換し、メチルアミノ基を導入することによって 15 員環に環拡大されたアジス

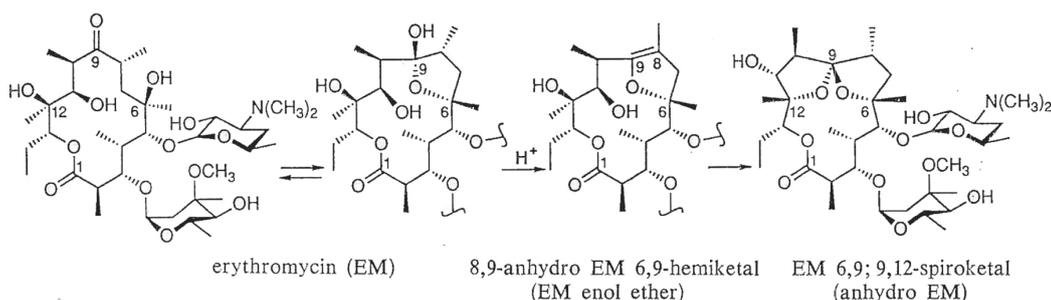


図 7-2-10 エリスロマイシンの酸分解過程

ロマイシンが開発された。これらの物質については後に詳述するが、いずれもエリスロマイシンの酸に対する安定性が改善された結果、ロキシスロマイシンでは高い組織移行性や長い半減期を、クラリスロマイシンでは肺への選択的かつ高濃度での移行や、高い尿中排泄率などをもたらし、アジスロマイシンでは高い組織移行性と長い半減期により1日1回投与を可能にした。これらはのちにニューマクロライドと呼ばれるようになる¹¹⁾。

これらエリスロマイシン誘導体の研究は、世界中である時期に集中して行われたと思われる。日本発のクラリスロマイシンは1984年に国内で発表されたが、前年の1983年にはフランスからロキシスロマイシンが発表され、更にその前年の1982年にはアジスロマイシンがユーゴスラビアから発表されている。これら有望な半合成14員環および15員環マクロライド系抗生物質の発展は、1970年代にNMR（核磁気共鳴）、質量解析、X線解析などの機器分析技術が急速に進歩することにより、複雑なマクロライドの構造解析を効率的に行うことが可能となり、構造活性相関などの基礎研究が急速に進んだ成果と思われる。

<ロキシスロマイシン>

ロキシスロマイシンは、フランスのルセル・ユクラフ社から1983年に発表された物質であり、エリスロマイシン9位のカルボニル基をオキシムに置換した後、有機溶剤中で塩基の存在下、その水酸基にハロゲン化アルキルを反応させることによりオキシムエーテルにした誘導体である¹²⁾。先に示したようにエリスロマイシンは、図7-2-10に示した分解過程を経て失活するが、9位をオキシムエーテル（methoxy-ethoxy-methyl ether oxime 誘導体）とすることでこの問題を解決した。*in vitro*での抗菌活性はエリスロマイシンに若干劣るが、経口吸収が優れ、半減期も長く、組織移行性も良好なため*in vivo*マウス感染治療実験で良好な結果が示された¹³⁾。我が国では1991年に日本ルセル社より上市され、後にアクネ菌による「ざ瘡」の効能・効果が追加された。

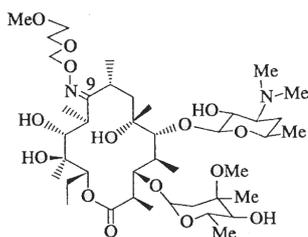


図7-2-11 ロキシスロマイシン

<クラリスロマイシン>

クラリスロマイシンは大正製薬で開発され、世界的に見ても最も成功したマクロライド系抗生物質の一つである。物質特許は1980年に日本で出願され、1981年以降順次アメリカ、欧州へも出願された。本剤は現在、世界130か国以上で使用されている。大正製薬のマクロライド系抗生物質研究は、1968年の14員環マクロライド系抗生物質クジマイシンの発見がきっかけである。同社医薬研究所の森本繁夫によれば、1973年に誘導体研究の出発原料を、クジマイシンより抗菌活性が強く、市販品として入手が容易であったエリスロマイシンに切り替えたところが、ターニングポイントとなったとされている。他物質の研究で学んだペプチド化学の経験から、アミノ酸・ペプチド関連試薬でアミノ基を保護すると、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中でエリスロマイシンの持つ水酸基のO-メチル化反応が速やかに進行したことが、クラリスロマイシン発見のきっかけとなった。クラリスロマイシン（6-O-メチルエリスロマイシン）はエリスロマイシンの2'-OH基、3'-ジメチルアミノ基をベンジルオキシカルボニル基（Cbz基）で保護した後、6-OH基をメチル化し、保護基を還元的に脱保護した後、3'位をN-メチル化して合成されるが、この合成反応の主な生成物は11-O-メチル体であり、クラリスロマイシンは微量な副生成物として発見された。クラリスロマイシンは酸性条件下で極めて安定であり、かつエリスロマイシンを上回る抗菌力を持つことが明らかとなった。

しかしながら、工業化に当たっての課題は製造コストの低減であり、収率の良い合成法の創造であった。エリスロマイシンに5個ある水酸基の中から、最も反応性の低いと予想される6位の三級OH基のみをメチル化する効果的な合成法の確立が必要であった。医薬化学研究所の安達孝らが中心となり検討した結果、9位置換のオキシム誘導体を用いると11位-OH基の反応性が低下し、6位-OH基の選択的メチル化に成功したとしている¹⁴⁾。クラリスロマイシンはエリスロマイシンに比べ、グラム陽性菌に対し1~2倍の抗菌力を持ち、胃酸中でより安定で、肺への移行性、尿中排泄、血中持続性が特に優れるなど、それ以前のマクロライド系抗生物質に勝る特徴を備えていた。本剤は1991年、大正製薬から発売された。また同年に小児用製剤の製造も承認されている。1985年には米国アボット社に技術導出され、現在広く世界で販売されている。

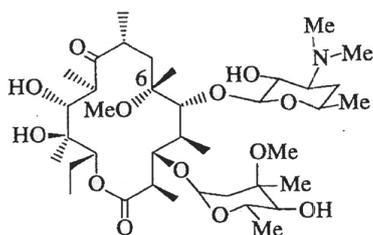


図 7-2-12 クラリスロマイシン

<アジスロマイシン>

アジスロマイシンはエリスロマイシンの9位ケトンを変換し、ラクトン環にメチルアミノ基を導入することにより“15員環”に環拡大された半合成のマクロライド系抗生物質である。本剤は旧ユーゴスラビア（現クロアチア）の製薬会社 PLIVA 社の研究者 Gabrijela Kobrehel, Slobodan Djokic らにより 1980 年に合成され、1981 年に特許登録された¹⁵⁾。当時すでに、エリスロマイシンはグラム陽性菌やマイコプラズマに有効で、有用な抗生物質として知られていたが、同時にグラム陰性菌に対しては弱い抗菌力しか示さず、胃酸などの酸に対しても不安定な性質を持つことが知られていた。そのため、Djokic らはグラム陰性菌に対する抗菌力の強化と、酸に対する安定性の改善を目指して、1967 年頃から様々なエリスロマイシンの誘導体研究を行ってきた。その中からラクトン環9位のアミン体はグラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示し、同じく9位のオキシム体とアミン体は、酸に対してエリスロマイシンより優れた安定性を示すことが明らかになってきた。これらの知見を基に、さらに抗菌力と安定性の改善を目指して9位オキシム体からベックマン転移を利用して15員環のアジスロマイシンを合成するに至った¹⁶⁾。

ラクトン環へのアミン導入による環拡大は生物的、物理化学的な変化をもたらした。この群の誘導体はその構造上の特徴からアザライドとも呼ばれる。アジスロマイシンは酸に安定で組織移行性も良く、特に血中半減期の顕著な延長が認められ1日1回投与が可能となった。また、食細胞により感染組織へ薬物が輸送されるという特長も有している。グラム陽性菌に対する抗菌力はエリスロマイシンに劣るが、グラム陰性菌に対する抗菌力が増大しており、特に *Haemophilus* や *Neisseria* に優れると報告されている¹⁷⁾。Djokic らはアジスロマイシンの発見（合成）を含む化学への貢献が認められ、2000年8月に American Chemical Society より“Heroes of Chemistry”メダルを授与されている。1986年 PLIVA 社はアメリカの製薬会社ファイザー社と共同開発と共同販売の契約を結び、そ

の結果アジスロマイシンはファイザー社より、1991年ジスロマックス®の商品名でアメリカでの発売が開始された。日本においては2000年にファイザー社から発売が開始されている。

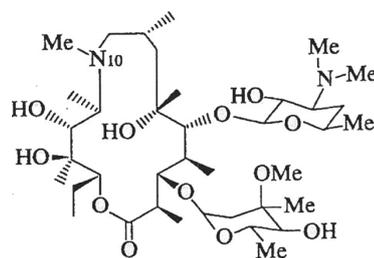


図 7-2-13 アジスロマイシン

7.2.5 ケトライド系抗生物質

<テリスロマイシン>

酸に対する安定性が増すことにより体内動態が画期的に改善された半合成 14 および 15 員環マクロライドは優れた臨床効果を示したが、マクロライド耐性菌に対しては有効ではなかった。1977年、エリスロマイシンのラクトン環3位に結合する中性糖クラジノースの代わりに、ケトン基を持つ天然物 14 員環マクロライド系抗生物質ピクロマイシンやナルボマイシンが、*S. aureus* の耐性誘導を欠くと同時に、十分な抗菌活性をも持っていることが Allen により示された¹⁸⁾。フランスの製薬会社ルセル・ユクラフでは、クラジノースをケトンに変換した一連の誘導体の研究が企画・実施された。このとき得られた誘導体は3位クラジノースの代わりにラクトン環の中に、もう一つのカルボニル基を持つ構造となっていたため、ケト基 (3-keto group) と olide (lactone) を取ってケトライド系抗生物質と名付けられている。

誘導体を検討する中で、エリスロマイシンの脱クラジノース体は抗菌力が著しく低下することから、別部位での抗菌力の増強が企画され、11位と12位の化学修飾による抗菌力及び耐性菌に対する活性の増強が試みられた。この結果クラジノースの代わりにカルボニル基が導入され、6位の水酸基がクラリスロマイシンと同じくO-メチル化され、更に11位、12位の環状カルバメートの窒素にピリジリイミダゾリルプチル基を導入したテリスロマイシンが、ヘキスト・マリオン・ルセル社の研究員により半合成された¹⁹⁾。テリスロマイシンはマクロライド系抗生物質の抗菌スペクトルを保ちつつ、耐性肺炎球菌だけでなく、マクロライド耐性になった多くのグラム陽性菌に対し優れた抗菌活性を有しており、世界初のケトライド系抗生物質として日本でも2003年に承認され、アベンティスファーマ

社より販売が開始された。テリスロマイシンは他のマクロライドと同様、細菌のリボソームに作用しタンパク質合成を阻害するが、① 23S rRNA との結合部位がドメインVの A2058、A2059 以外にも、ドメインIIの A752 と 2 か所にあること、② リボソームとの結合能が 10 倍以上も強く、解離も遅いこと、③ メチル化リボソームに対しても結合能を持つこと、④ マクロライド耐性誘導能を欠くことなどが示されている²⁰⁾。

しかしながらその後「意識消失」などの重大な副作用の懸念から、2012 年販売中止となっている。

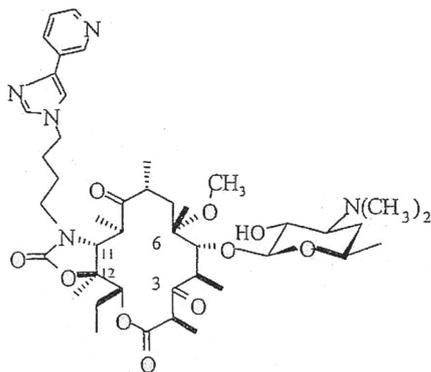


図 7-2-14 テリスロマイシン

7.2.6 マクロライド系抗生物質の作用機序

細菌の持つ 70S リボソームは 30S と 50S の二つのサブユニットより構成されるが、マクロライド系抗生物質は 50S サブユニットに選択的に結合し、ペプチド転移反応を阻害することにより、細菌の蛋白質合成を阻止する。一方、ヒトのリボソームは 80S (40S サブユニットと 60S サブユニットよりなる) であり細菌のリボソームとは構造が異なっているため宿主細胞への影響は少ない。このような理由からマクロライド系抗生物質は選択性があり、毒性が少ない抗菌薬と考えられており、一部の薬剤は小児への適応をも得ている。その作用機序については不明な点も多いが、近年研究が進みマクロライド系抗生物質は 50S サブユニットの構成要素である 23 rRNA 分子に存在するドメインVの 2058 位および 2059 位のアデニン塩基付近に可逆的に結合することで、蛋白合成の延長反応を阻害すると考えられている。また、エリスロマイシンの場合はペプチジル tRNA が A 部位から P 部位へ転座するのを阻害してペプチド鎖の伸長反応を阻害することで、細菌のタンパク合成を阻害し抗菌作用を発揮すると考えられている²¹⁾。

7.2.7 広義のマクロライド系抗生物質

既述のようにマクロライド系抗生物質は大環状ラクト

ンに糖が結合した物質のうち抗細菌活性を持つものについて名付けられたが、のちに抗菌活性以外にも様々な生物活性を持つ大環状化合物が次々と発見された。これらは大村智らにより、そのオリジン別に細かく分類されている²²⁾。このうち代表的な広義のマクロライド系抗生物質について簡単に記載する (図 7-2-15)。

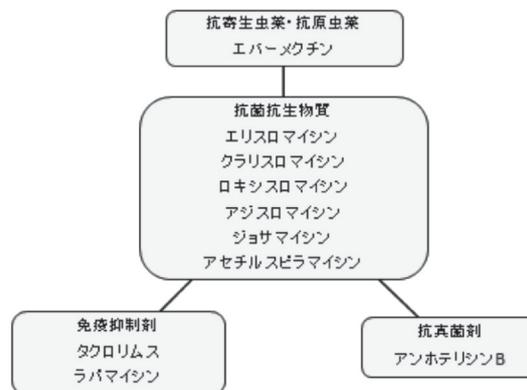


図 7-2-15 広義のマクロライド系抗生物質

(1) <アンホテリシン B>

アンホテリシン B は放線菌 *Streptomyces nodosus* から生産されるポリエンマクロライド系抗生物質である。この物質は現在、深部真菌症に有効な抗真菌剤として重要な位置を占めている。その作用機序は真菌の膜中のエルゴステロールと結合して膜の機能を阻害するとされている。

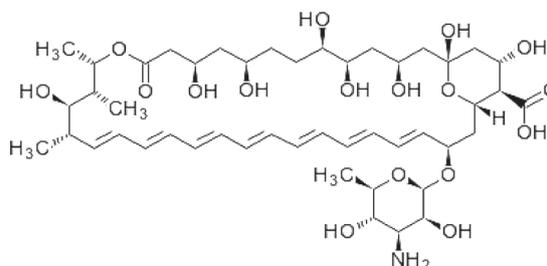


図 7-2-16 アンホテリシン B

(2) タクロリムス

新規な抗菌抗生物質を探す作業の中から 1978 年まったく異なった分野の物質が発見された。スイスのサンド社の研究所でノルウエーの土壌から得られたカビ *Tolypocladium inflatum* Gams の産生する環状ポリペプチドであるシクロスポリンの性質を調べている中で、同社の研究員 J.F.Borel がこのカビの産物が培養細胞での免疫系を抑える作用を持つことを発見する。免疫抑制作用を持つこの薬の発見によりそれ以降、ヒトの臓器移植が爆発的に発展する。

一方、1984 年に藤沢薬品工業の木野亨らにより、筑波山麓の土壌中から得られた放線菌 *Streptomyces*

tukubaensis から、マウスリンパ球の幼若化反応を抑制する物質として発見された FK506 (タクロリムス)²³⁾ は、環状ポリペプチドのシクロスポリンと異なり、23 員環のマクロライドである。T 細胞の活性化を選択的に阻害することにより強力な免疫抑制作用を示し、動物での様々な移植モデルで有用性が確認された。タクロリムスはシクロスポリンに比べて臓器移植時の急性拒絶反応の発生率が低いなどの利点により、免疫抑制剤や自己免疫疾患治療薬として現在世界中で臨床使用されている。

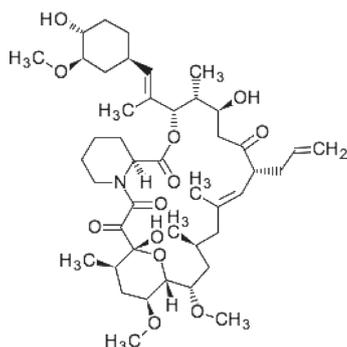


図 7-2-16 タクロリムス

(3) エバーメクチンとアイバメクチン

エバーメクチンは、1973 年から開始された、北里研究所の大村智のグループと米国メルク社の研究所との微生物代謝産物を対象にした探索研究の中から、1979 年に放線菌 *Streptomyces avermectinius* が産生する抗寄生虫薬として発見された²⁴⁾。彼らはヒトの病原菌に対する抗生物質はそれまでにあらかた発見されていると考え、未開拓の動物用抗生物質の開発を目指した。この時用いられたスクリーニング方法の特徴は、寄生性線虫 *Nematospiroides dubius* を感染させたマウスに分離放線菌を直接投与するという方法が取られたことである。畜産動物に対して有効であれば、安全性の面も含めて人の治療に利用される可能性もあると考えたとしている²⁵⁾。天然から得られた 16 員環マクロライド構造のエバーメクチンは A1a から B2b の 8 つの物質の混合物であるが、このうち B1a と B1b が最も強い活性を示した。エバーメクチンは細菌や真菌には活性を示さず、こう頭虫類や回虫などの線虫類やダニ、ハエの成虫やうじなどの節足動物など幅広い寄生虫に対して優れた活性を示した。

その後、毒性の軽減と活性の強化を目指して様々な誘導体が作られたが、このうち B1a と B1b の混合物のジヒドロ体がアイバメクチンである。ウシ、ヒツジ、ブタなど家畜の寄生虫駆除やイヌのフィラリア症の予防薬として広く用いられている。また、抗ダニ活

性や殺昆虫活性もあることから農業用としても広く使われるようになった。後にアイバメクチンはヒトのオンコセルカ症にも著効を示すことが明らかにされた。アイバメクチンのヒト用製剤はメルク社から無償供与され、WHO の指導の下にアフリカなどの流行地域で使用されている。オンコセルカ症は回旋糸状虫 (*Onchocerca volvulus*) の感染によって引き起こされるが、特に問題となるのは、幼虫が目に侵入し重症化すると失明することである。アフリカや中南米の 35 か国ほどで蔓延し、WHO の報告によると 1980 年当時の感染者数は 1,800 万人で、そのうち本症による失明者または重度の視力障害者は 77 万人に達していた。WHO は 1988 年から、本剤を使って西アフリカ 11 か国で制圧プログラムを開始し、その結果、2002 年までに 60 万人が失明から救われたと言われている²⁶⁾。アイバメクチンの成功要因として年 1 回の経口投与で著効を示し副作用が少ないこと、投与時に医師や看護師の立ち合いを必要としないことなどが上げられている。また、抗生物質で問題となっている耐性についても認められていない。

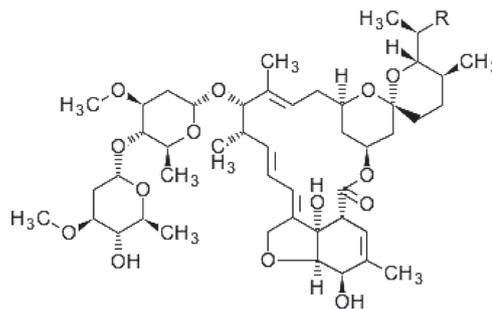


図 7-2-17 アイバメクチン

<抗生物質生産菌の探索>

地球の誕生はおよそ 45 億年前と考えられているが、地球上に最初の生命が誕生したのはおよそ 10 億年後の 35 億年前とされている。ある地質学者が南アフリカで、カンブリア紀の地層から微小生物を含んだ化石を発見したおかげで生命誕生の時期が推定された。この長い期間を生き抜いて来た微生物が自分の身を守るため、抗生物質産生を含む様々な方法を身に付けてきたのは当然のことのように思える。採取場所によって異なるが、多い場合 1 グラムの土壌中には 100 万個のカビ、1000 万個の放線菌、1 億個の細菌が住んでいるとされている。また、確率は非常に低いそれぞれの微生物は有用な抗生物質を産生する可能性を秘めている。アメリカの製薬メーカーは、戦後いち早く土壤微生物

物の有用性に目を付けて、世界中から土壌を集めるシステムを作り上げた。珍しい土壌サンプルを得るために、布教を目的に東南アジアなどの未開の奥地に入って行ったキリスト教の宣教師などにも、土壌サンプル採取を依頼したようである。一方で、日本の研究者も多く有用な抗生物質産生微生物を効率よく日本の土壌から発見している。業務の一部として新しい抗生物質の発見を担当していた横浜研究所の友人は、学会などで地方に行くときは常に小さなビニール袋とスパチュラ（実験用スプーン）を持ち歩いて、普段あまり人の立ち行かない神社の裏や、山のふもとなどの土を採取していた。南北に長く、雨が多く肥沃な日本の土壌は有用な微生物の宝庫であるとよく聞かされたものである。

参考・引用文献

- 1) Woodward RB : *Angew Chem* 69, p50-58 (1957)
- 2) 砂塚敏明：清水喜八郎，大村智監修：炎症・免疫とマクロライド update, p19, 医薬ジャーナル, 1996年
- 3) アステラス製薬インタビューフォーム：ジョサマイシン：改訂第14版：2015年
- 4) T. Tsuruoka et al. : *J.Antibiot.*, 24, p476 (1971)
- 5) Omura S. Ed. : *Macrolide Antibiotics* 2nd edition, Academic Press. London. p146 (2002)
- 6) S. Nakazawa et al. : *J.Antibiot.*, Ser B 19-2, p90 (1966)
- 7) Omoto, S., et al. : *J.Antibiot.*, p29, 536-548 (1976)
- 8) Sakakibara, H. et al. : *J.Antibiot.*, 34, p1001-1010 (1981)
- 9) 工藤翔二：マクロライド新作用研究の進歩：p13
- 10) P. Kurath, et al. : *Experientia*, 27, p362 (1971)
- 11) 明石敏：治療薬シリーズ (19) 抗細菌薬②：日薬理誌 (130), p-294~298 (2007)
- 12) S. Gouin d' Ambrieres, et al. (*Roussel-Uclaf*) : *Us* 4, 349,545 (1982)
- 13) 城塚美喜雄ほか：マクロライド抗生物質製剤「ルリッド錠」の製剤設計とその評価，化学療法の領域7：p92~97：1991年
- 14) a) 森本繁夫：意地が生んだ新薬との出会い：ファルマシア, p9, p44：2008
b) 大村貞文ほか，薬学雑誌, 112 (9) p593-614：1992年
- 15) Kobrehel G, Djokic S (PLIVA) . ; *BE*. 892 357, July 1 (1982)
- 16) Djokic, S., et al. : *J.Antibiot.*, 40, p1006-1015 (1987)
- 17) J Retsema, et al. : *Antimicrob. Ag. Chemoth.*, 31, p1939 (1987)
- 18) Allen, N.E. : *Antimicrob. Ag. Chemoth.*, 11, p669-674 (1977)
- 19) A. Bryskier, : *Japanese J. Antibiot.* 54 Supple.A, p64 (2001)
- 20) 明石敏：治療薬シリーズ (19) 抗細菌薬②：日薬理誌 (130), p294~298：2007年
- 21) グッドマン・ギルマン薬理書 (第11版)：p-1494, 廣川書店, 2007年
- 22) Omura S. Ed. : *Macrolide Antibiotics* 2nd edition, Academic Press. London. p1-56 (2002)
- 23) Kino T. et al : *J Antibiot* 40 : p1249-1265 (1987)
- 24) Burg RW et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* 15 : p361-367 (1979)
- 25) 馬場錬成：大村智物語，ノーベル賞への歩み, p111, 中央公論社, 2015年
- 26) Omura S., Crump A. : *Nature Reviews Microbiol.*, 2 : p984-989, 2004
- 27) Omura S. : *Japanese J. Antibiot.* 59 p106-113, (2006) Supple.A

7.3 キノロン系抗菌薬

ニューキノロン系（フルオロキノロン系）抗菌薬とはグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広い抗菌作用を持つ全化学合成の抗菌薬である。合成化学療法剤の歴史は20世紀初頭のトリパンロート、サルバルサンの発見に始まり、1932年の色素プロントジルの発見をきっかけとした様々なサルファ剤の開発により、広く認知されるようになった。しかし、その後のサルファ剤に対する急速な耐性菌の出現と、1941年のペニシリンの再発見を契機とする微生物由来の多くの優れた抗生物質の登場により、合成抗菌薬開発の分野は長く停滞していた。

キノロン系抗菌薬という新しいタイプの合成抗菌薬の開発が始まるきっかけは、ナフチリジン環を母核に持つナリジクス酸の発見である。本薬はグラム陰性菌にしか有効でなかったが、サルファ剤や抗生物質に交差耐性を示さないことから一部の研究者から注目された。1962年のナリジクス酸の発見から、既存の抗生物質に匹敵する抗菌力を持ついわゆるニューキノロン

系抗菌薬^(註6)の創製・開発に至るまでには、下に示すように構造活性相関の点から見て、いくつかの重要な発見があった。

- ・「薬剤の親水性」に関連する基本骨格や側鎖の修飾
- ・「両性イオン化」に関連する7位側鎖ピペラジニル基の発見
- ・「6位フッ素」の導入
- ・シクロプロピル基を始めとする「1位および8位の修飾」

これらの化学修飾上の展開については各薬剤発見の経緯の中で順次記述する。

7.3.1 キノロン

キノロン (quinolone) とは、キノリン骨格の1か所をカルボニル基で置き換えた構造を持つ化合物の総称である。ただし、医療分野でキノロンあるいはキノロン系抗菌薬という言葉が使われる場合には、基本骨格としてキノリンの4位にカルボニル基を持ち、3位にカルボキシル基を、また1位にアルキル基を持った一連の合成抗菌薬を指す。なお、現在までに開発されたキノロン系抗菌薬においては、その基本骨格としてキノリン環だけでなく、ナフチリジン環、シンノリン環、あるいはピリドピリミジン環のどれかが採用されているが、これらは母核内に共通の構造として、いずれもピリドンカルボン酸基を有しているため、キノロン系抗菌薬はピリドンカルボン酸系抗菌薬とも呼ばれる。

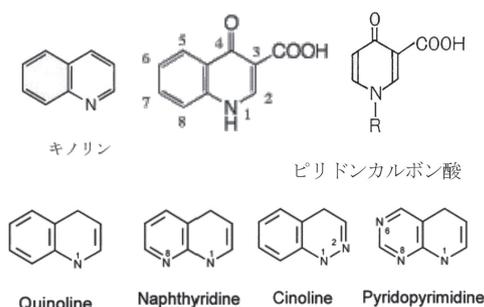


図 7-3-1 ピリドンカルボン酸およびキノロン系抗菌薬の母核各種

7.3.2 キノロン系抗菌薬の作用機序

細菌が増殖するには正確な DNA の複製が必須である。細菌が二つに分かれる時、正確に同じコピーの DNA が合成され二つの細胞に均等に分かれなければ

(註6) 7位にピペラジニル基を6位にフッ素を持った薬物は、いずれもそれまでのキノロン系抗菌薬に比べ驚くほどの広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を持っていたことから、東京慈恵会医科大学の上田泰によりニューキノロンと命名された¹⁾。我が国ではこの名前が広く使われているのでこの報告書でも使うが、アメリカなどではフルオロキノロンの名が使われている。

ならない。細菌の DNA 複製に重要な役目を果たす物質として、DNA ジャイレースとトポイソメラーゼⅣという二つの酵素があるが、キノロン系抗菌薬はこれらを阻害することにより作用を示す。DNA ジャイレースは二本鎖 DNA を同時に切断・再結合することにより DNA の立体構造を変化させ、その複製に必須の役割を果たす。一方、トポイソメラーゼⅣは複製後に絡み合った二本鎖 DNA の切断と再結合を行うことによって、分裂後の細胞に DNA を効率よく分配する役目を担っている。キノロン系抗菌薬の種類によって、あるいは対象となる細菌によって第一標的酵素が異なるとされている。また、近年開発された肺炎球菌に強い抗菌力を示すレスピラトリーキノロンと呼ばれるものは、両酵素に対して同レベルで阻害作用を示すデュアルインヒビターとして作用することが明らかにされている (図 7-3-2)。

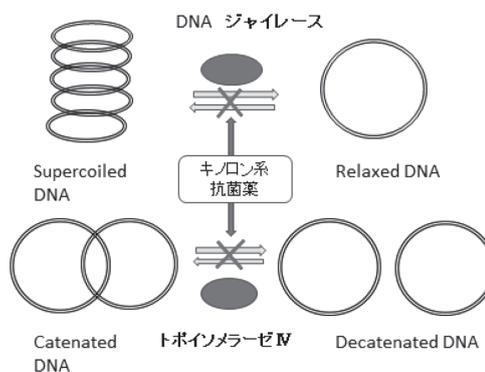


図 7-3-2 キノロン系抗菌薬の作用機序

7.3.3 初めてのキノロン系抗菌薬

<ナリジクス酸>

キノロン系抗菌薬の開発は、1962年に米国スターリング・ウインスロップ社のリーシャー (G.Y.Lesher) らが、マラリアの治療薬であるクロロキンを開発している途中に、副産物として得られたクロロキノリン誘導体に抗菌作用を認めたことから始まった。この物質を参考に母核をナフチリジンに変えた誘導体の合成研究を試みる中で^(註7)、ナリジクス酸が合成された²⁾。ペニシリンなどグラム陽性菌に有効な薬剤が多かった当時としては、ナリジクス酸がグラム陰性菌に有効なことから注目された。しかし、この物質は経口吸収が可能である一方、吸収後すぐに活性のないグルクロン酸抱合体となってしまうため、尿

(註7) キノロン系抗菌薬の開発において、どの母核を採用するかについての各社のアプローチの違いは、ここに述べたように化学的・生物学的特性を追及ばかりでなく、特許対策に基づいたものもあるかもしれない。

路、腸管、胆道感染症等の適応に限られて使用されていた。ナリジクス酸は日本においても、第一製薬によりウインスロップ社からの導入品として輸入・販売権が取得され、1964年ウイントマイロン錠®として発売された³⁾。この薬剤は、当時サルファ剤や抗生物質などに耐性であった耐性赤痢菌をはじめ、グラム陰性の大腸菌が原因となる尿路感染症や腎盂炎など泌尿器疾患に使用された。現在も尿路感染症に有効な薬剤として使用されている。

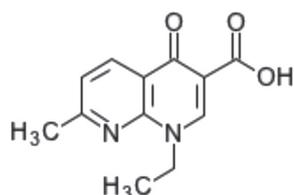


図 7-3-3 ナリジクス酸

7.3.4 親水性の向上

<ピロミド酸>

国産初のキノロン系抗菌薬は、1967年に大日本製薬が開発した母核にピロピリミジン環を持つピロミド酸である⁴⁾。本剤は、グラム陰性菌に対する抗菌力はナリジクス酸よりやや弱かったが、ブドウ球菌に対しては逆に少し強かった。ピロミド酸は、1972年に経口剤として国内発売が開始され、その後、西ドイツのグルネンター社をはじめいくつかの国に導出された⁵⁾。当時の状況が良く分かるので、以下ピロミド酸開発の経緯の一部を、三橋進編纂の「ニューキノロン・明日の新薬を目指して」の中で、大日本製薬の松本純一により書かれた文章から抜粋する⁶⁾。「われわれはナリジクス酸が抗菌剤として類をみない構造を持つこと、当時臨床で問題視され始めたグラム陰性菌に活性を示すこと、ならびに既存の抗菌薬と交差耐性を示さないことなどの特徴に興味を持った。天然物由来の抗生物質を化学修飾することによって多くの半合成ペニシリンが開発されたように、ナリジクス酸はより優れた薬剤への展望が可能であると考えた。」と述べているが、これは当時キノロン系抗菌薬の開発を目指して検討を始めた多くの研究者にとっての、共通の思いであったろう。

一般に疎水性の高い化合物ほど体内で代謝を受けやすいことから、松本らは母核の親水性を高めることを目的としてナリジクス酸の母核であるナフチリジン環の代わりに、孤立電子対を持つ窒素原子が一つ追加されたピロピリミジン環の採用を決め、研究に着手した。また、彼らが活性の重要な因子と考えていた母核中の4位カルボニル基に対し、電子効果が大きく影響すると考え

られる5位と7位への様々な置換基の導入を試み、最終的に7位に電子供与性のピロリジニル基を導入することに行き着いた。この結果、ピロピリミジン環の7位にピロリジニル基を持つピロミド酸が合成され、これが国産最初のキノロン系抗菌薬となった。

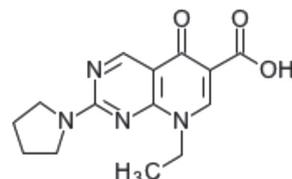


図 7-3-4 ピロミド酸

<シノキサシン>

また、ピロミド酸と時を同じくして、米国イーライ・リリー社から1973年に発表されたシノキサシンは、グラム陰性菌に対する抗菌力はナリジクス酸と同程度であったが、基本骨格にシノリン環を有する薬物で、親水性が高く生体内でほとんど代謝されないため、ナリジクス酸と異なり比較的高い尿中活性物質濃度が得られた⁷⁾。

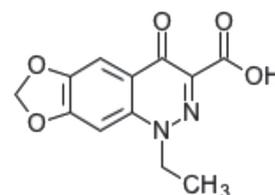


図 7-3-5 シノキサシン

<薬剤の親水性と代謝物>

ピロミド酸の代謝物の物性を検討する中で、主要代謝産物であるピロリジニル基の3'位が水酸基になったβ-hydroxypivomidic acidが、グラム陰性菌に対してピロミド酸より若干強い抗菌力を示すことが明らかになった⁸⁾。このように、代謝物が元の物質より強い活性を示すなどの情報が得られたため、この頃以降、キノロン系抗菌薬の薬効評価に際しては、必ずその代謝物についても効果・性質が調べられるようになった。また、ピロミド酸およびシノキサシンの開発において得られた親水性に関する知見から、これ以降キノロン系抗菌薬の開発においては「親水性を高めることが代謝的安定性に寄与する」ということが研究者の共通認識とされるようになった。

7.3.5 7位ペラジニル基の導入

<ピベミド酸>

1975年、大日本製薬からピベミド酸が合成、発表

された⁹⁾。これはピロミド酸の7位置換基がピロリジニル基から塩基性のピペラジニル基に変換されたものである。親水性を高めることを目指して構造修飾を検討していた同社の研究者らは、親水性の大きな代謝物である前述の β -hydroxy-piromidic acidが、ピロミド酸より少し強い抗菌力を持つことに注目し、ピロリジンをはじめとする種々の環状アミンに親水性の水酸基やアミノ基の導入することを検討する中で、環内にアミノ基を含むピペラジンに行き着いた。7位に塩基性のピペラジニル基を持つこの物質は、母核の3位に酸性のカルボキシル基も有しており、酸性のナリジクス酸やピロミド酸とは異なり両性物質であった。このため代謝的にも安定であり、また組織移行性が非常に良好であったことから注目された。更に、この物質は当時徐々に問題になりつつあった緑膿菌やナリジクス酸耐性菌に対しても、ある程度の活性を示した。両性イオン化することにより、それまでの物質と異なった抗菌スペクトルを示す現象は、 β ラクタム系抗生物質でも見られたことである。ピペミド酸は1979年に大日本製薬より発売された。

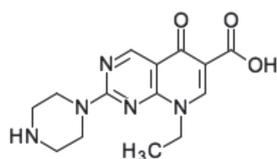


図 7-3-6 ピペミド酸

<両性化合物>

ピペミド酸の開発を期に、母核中に酸性のピリドンカルボン酸を含み、7位に塩基性のピペラジニル基を導入した多くの両性化合物が合成されることになる。この両性イオン型の構造は代謝的安定性と優れた組織移行性を併せ持ち、これ以降のキノロン系抗生物質の開発に大きな影響を与えた。実際に1980年以降開発されたニューキノロン系抗生物質のほとんどが7位にピペラジニル基か、これと同様に塩基性の性質を示す3-アミノピロリジニル基を有した両性化合物である。

7.3.6 6位フッ素の導入

1960年代当時、サルファ剤や β ラクタム系抗生物質に対する耐性菌が大幅に増加し、これに対する対応策が急務となっていた。このような環境下、杏林製薬の研究陣もキノロン系抗生物質の研究に着手していたが、入倉勉や鈴江清吾らによれば、開発開始当初は β

ラクタム系などの抗生物質に匹敵する抗菌活性・スペクトルを持ち、ヒトに安全に投与できる合成抗生物質が出現しようとは想像しておらず、成果の挙がらないまま合成担当者が β ラクタム系抗生物質へのテーマ変更を申し出るほどであったとしている。このような状況下でも、彼らは同じ合成抗生物質であるフルメキン(図7-3-7)類似体の研究において、キノリン環の6位置換基がH、Cl、Fと替わるにつれて抗菌力が上昇することを見出していた。また、対照薬としてピペミド酸や7位にピペラジニル基を含むその他の物質の合成を試みていたことや、吉富製薬の特許公報から6位にメチル基の入った物質を目にしたことが、後日フッ素とピペラジンの結びつきを発想させる下地となったと述べている¹⁰⁾。その他いくつもの関連化合物の合成検討をする中から、彼らは6位へのフッ素の導入が7位置換基を持つ特徴的な抗菌スペクトルを保持したまま抗菌力を著しく増加させることを見出した。

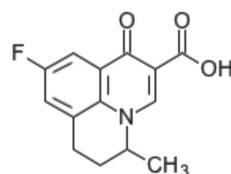


図 7-3-7 フルメキン

<ノルフロキサシン>

6位にフッ素の入ったノルフロキサシンは1978年杏林製薬の入倉らにより合成され¹¹⁾、1980年に群馬大学の三橋進らとの共同名で雑誌に発表された¹²⁾。本剤の抗菌力はそれまで市販されていたキノロン系抗生物質に比べ1桁以上も強く、抗菌スペクトルは緑膿菌を含むグラム陰性菌だけでなく、グラム陽性菌のブドウ球菌にまで拡大していた。この抗菌力の増強および抗菌スペクトルの拡大は6位フッ素の効果と考えられた。ノルフロキサシンはそれまでに大日本製薬が開発していた、ピリドピリミジン環を母核とするピロミド酸、ピペミド酸や、キノリン環を含むキノキサシンなどの一連の化合物とは異なり、キノリン環を母核としている。彼らはピペミド酸とまったく同一の側鎖群を持ちながら基本骨格のみが異なる物質の比較研究から、キノリン環を持つ誘導体がピリドピリミジン環を持つ誘導体に比べ経口吸収性が劣ることを確認していたが、同時に6位にハロゲンを導入すると抗菌力の増加と共に経口吸収性も増加することも見出していた。この傾向は大動物になるほど顕著で、ヒトではノルフロキサシンとピペミド酸は、ほぼ同等の血中濃度を示すことを確認している¹³⁾。ノルフロキサシンは1984

年に世界で最初に開発・承認されたフルオロキノロン系抗菌薬あるいはニューキノロン系抗菌薬として杏林製薬から発売された。また、アメリカのメルク社、スウェーデンのアストラ社に採用され、1989年には世界100か国以上で市販されるようになった。

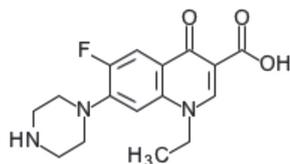


図 7-3-8 ノルフロキサシン

<ペフロキサシン>

ほぼ同時期、フランスのロジャーベロン社でも6位置換キノリン誘導体についての検討がなされており、その中でもフッ素のついた化合物では顕著な抗菌活性の増強が認められていた。ペフロキサシンと名付けられたこの物質のノルフロキサシンとの違いは、7位側鎖がピペラジニル基かN-メチルピペラジニル基であるかだけであり、抗菌スペクトルもほぼ同等であった。しかし特許出願は杏林製薬のほうが若干早かった¹⁴⁾。また、ペフロキサシンは1985年にフランスで上市されているが、代謝的に不安定であったためか日本では市販されなかった。

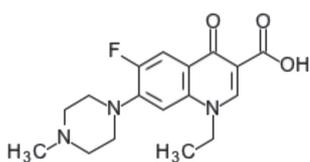


図 7-3-9 ペフロキサシン

<エノキサシン>

同じ頃、大日本製薬はそれまで一貫して採用してきた基本骨格であるピリドピリミジン環ではなく、ナフチリジン環を母核としたキノロン系抗菌薬の検討を開始していた。この研究は主にキノリン環を母核とした誘導体の検討を分担していたフランスのロジャーベロン社との共同研究で、ピペミド酸の構造特性であるピペラジニル基を7位に残したまま他の位置への置換基導入を検討している。最終的に7位にピペラジニル基を、6位にフッ素を導入したエノキサシンが開発された¹⁵⁾。これは一連の関連化合物の2266番目に合成されたためAT-2266と呼ばれたことから、当時いかにたくさんの化合物が合成されたかが分かる。この物質は緑膿菌を含むグラム陰性菌にも、またグラム陽性菌にも有効であり、ピペミド酸の10倍近い抗菌力を

持っていた。エノキサシンは1986年に国内で発売され、のちに欧米諸国でも販売が開始された。

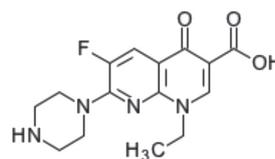


図 7-3-10 エノキサシン

<オフロキサシン>

1978年には第一製薬よりオフロキサシンが発表された¹⁶⁾。この物質もピリドンカルボン酸を含むキノリン環を母核に持ち、その6位にフルオロ基を7位にN-メチル-ピペラジニル基を併せ持っているが、同時にオキサジン環を持つ三環性のニューキノロン系抗菌薬である。オキサジン環はキノリン環の1位と8位を架橋して形成されており、1位エチル基の立体配置を規制している。オフロキサシンはペフロキサシンと同じ4-N-メチルピペラジニル基を7位に持っていたが代謝的に安定であった。オキサジン環の採用については、それまでに検討していたリポフィリック（親油性）なタイプの化合物類の検討中に得られたオキサジン環を持つ化合物が、類似の化合物に比べて毒性も低く生物活性も高まるという知見を、ハイドロフィリック（親水性）なタイプの化合物のデザインに反映させたとしている¹⁷⁾。オキサジン環については3位にメチル基を持つ誘導体が最も強い活性を示した。また、ピペラジン環のN-メチル基については、ピペラジニル基、N-エチル-ピペラジニル基に比べ高い血中濃度と良好な尿中排泄を示したことから採用された。ペフロキサシンやオフロキサシンのようにピペラジニル基の4位にメチル基が導入されると経口吸収性が高まると考えられている。オフロキサシンは1985年日本での発売が開始された。また、アメリカをはじめ多くの国に導出され1985年末の時点で発売予定国は120か国に及んだとされている¹⁸⁾。

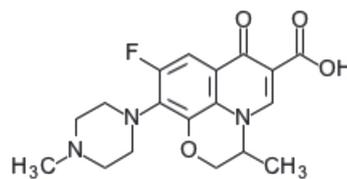


図 7-3-11 オフロキサシン

<レボフロキサシン>

先に述べたようにオフロキサシンはオキサジン環の3位にメチル基を持ち、この部位が不斉炭素となるた

め二つの光学異性体 *S* 体と *R* 体の 1:1 のラセミ化合物であった。その後の研究で *S* 体の活性はオフロキサシンの 2 倍強く、同薬で見られた軽い不眠などの副作用も 1/3 程度に軽減されていることを発見した¹⁹⁾。レボフロキサシンは当初光学分割により得られていたが、第一製薬はこの 3*S* 体 (レボフロキサシン) の工業的合成法を開発し、1993 年に発売した。この物質は 2007 年、2008 年には各々世界で 30 億ドルの売り上げを記録し、最も成功したキノロン系抗菌薬の一つとなった²⁰⁾。

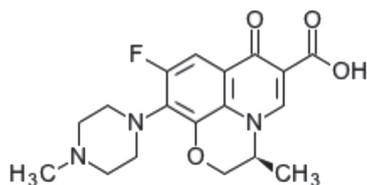


図 7-3-12 レボフロキサシン

7.3.7 1 位および 8 位の修飾、その他

(1) 1 位置換基：シクロプロピル基の導入

<シプロフロキサシン>

1962 年のナリジクス酸の登場以来 20 年近く、母核の 1 位についてはエチル基が最適と考えられており、それまでに市販されたキノロン系抗菌薬のほとんどが 1 位にエチル基を有していた。しかし 1982 年、ドイツのバイエル社の研究陣はノフロキサシンの 1 位をシクロプロピル基に変えて *in vitro* の抗菌力がノフロキサシン、エノキサシン、オフロキサシンの数倍も向上したシプロフロキサシンを開発した²¹⁾。その後研究が盛んに行われるにつれて、キノリン環の 1 位が抗菌活性に大きく影響することが明らかにされ、その重要性が認識され始めた。シプロフロキサシンはグラム陽性菌から、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対しても強い抗菌力を示し、その抗菌力の強さと抗菌スペクトルの広さから多くの国で承認・販売された。日本においては 1988 年に経口剤が、2000 年にはキノロン系抗菌薬として初めての注射剤が日本で承認され、バイエル薬品より発売されている。なお、1995 年には本剤の売り上げは世界中で 12 億 5,000 万ドルに達し、すべての薬効分野を含めてその年世界で最も売れた薬剤の第 2 位に位置した。

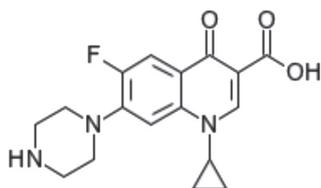


図 7-3-13 シプロフロキサシン

(2) 8 位置換基：フッ素の導入

<ロメフロキサシン>

8 位置換基が注目されたのはオフロキサシンの開発がきっかけであると考えられている。8 位がオキサジン環の一部となったオフロキサシンが、置換基のないペフロキサシンに比べ抗菌力が少し強くなっていること、および代謝も受けにくくなっていることから注目され、8 位置換基についても様々な検討が開始された。その結果 8 位のフッ素体が、8 位水素体に比べ抗菌力が上昇すること、および経口吸収性が良好となることが明らかとなった²²⁾。ロメフロキサシンは母核中に 2 個のフッ素原子を導入した新規のキノロン系抗菌薬で、キノリン環の 6 位および 8 位へのフッ素の導入、ならびに 7 位側鎖への 3-メチルピペラジニル基の導入により抗菌スペクトルの拡大、抗菌力の増強と良好な体液・組織移行性が認められている。本剤は北陸製薬中央研究所で創製されたキノロン系抗菌薬であり、1990 年に発売された。

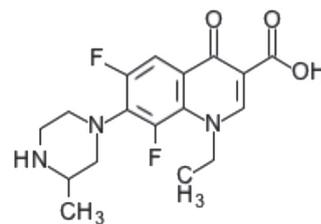


図 7-3-14 ロメフロキサシン

(3) プロドラッグ型

<プルリフロキサシン>

キノロン系抗菌薬の中には *in vitro* の抗菌活性が優れているが、経口吸収が悪く体内で効果を発揮できない物質もある。プルリフロキサシンは日本新薬で合成されたプロドラッグ型のキノロン系抗菌薬である²³⁾。同社研究陣はキノリン環の 2 位の置換基を、1 位の窒素との間で架橋した化合物の合成検討を行う中で、キノリン環にチアゼチジン環が縮合したチアゼトキノリン系誘導体に強い抗菌活性があることを見出した。7 位にピペラジニル基を持つ化合物はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌力を有し、特に緑膿菌などのグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示した。動物実験において経口投与での吸収性が低かったことから、プロドラッグ型誘導体を検討した結果、ピペラジニル基の 4 位にオキソジオキソレニルメチル基を結合した化合物が、最も吸収性が高まることが明らかになり、プルリフロキサシンが選ばれた。本剤は明治製薬により臨床開発が行われ、2002 年に発売された。

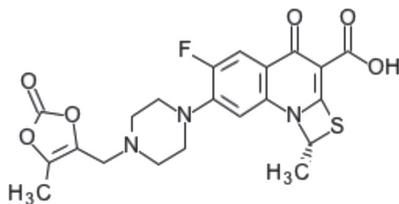


図 7-3-15 プルリフロキサシン

<6位フッ素の導入>

ノルフロキサシンの発見後、キノロン系抗菌薬の開発動向は7位にピペラジン基を、6位にフッ素を持った化合物に収斂していく。特に、6位にフッ素の導入された薬剤は、それまでのキノロン系抗菌薬に比べて格段に優れた抗菌活性と抗菌スペクトルを示したことから、新時代のキノロン系抗菌薬として、多くの誘導体が合成されるようになった。

7.3.8 日本メーカーの果たした役割

キノロン系抗菌薬の開発および発展に、日本の研究・開発担当者が果たした役割は非常に大きい。ピロミド酸（大日本製薬）により、グラム陰性菌にしか有効でないと考えられていたキノロン系抗菌薬がグラム陽性菌にも有効なことが示され、ピベミド酸（大日本製薬）の開発により緑膿菌を含むグラム陰性桿菌にも有効な化合物が作られ、更に基本骨格の6位にフッ素の導入されたノルフロキサシン（杏林製薬）が登場した。この物質はグラム陰性菌・陽性菌に有効で、かつそれまでのキノロン系抗菌薬に比べ1桁かそれ以上の高い抗菌力を持っており、本系統の薬剤が、βラクタム系抗生物質などに匹敵する抗菌力・抗菌スペクトルを持つに至ったことを示す“節目”となった物質である。

ノルフロキサシンに行き着くまでの発想の変遷について、杏林製薬の鈴江は、単に机上のデザインではなく、合成法によって母核に付けられたそれぞれの置換基が生物活性に及ぼす効果を、一つ一つ体験した後での発想であったと回想している。また種々の経験が新しい組み合わせを着想させ、それらの経験が着想の実現を迅速かつ容易にすることは確かであるとも述べている²⁴⁾。この項の途中（表 7-3-1）と最後（図 7-3-21）に現在日本で市販されているキノロン系薬の一覧を示すが、その多くが日本の製薬会社で創製された物質であり、この領域は基礎科学を含め日本の製薬メーカーが最も貢献した分野といえる。

7.3.9 レスピラトリーキノロン

1929年のペニシリンの発見以来様々な抗生物質、合成抗菌薬が開発されてきたが、いずれもその有用性の裏返しとして過剰な投与が行われ、耐性菌の出現を促した。これらの問題に対処することを目的に新しい物質が検討されてきたが、近年、新しい骨格の抗生物質、合成抗菌薬の開発はますます難しくなっている。しかし、このような環境下でも、キノロン系抗菌薬の開発研究は比較的活発に行われている。レスピラトリーキノロンの概念はBallが提唱したキノロン系抗菌薬の世代分類から始まるとされる²⁵⁾。東北大学教授渡辺彰は「レスピラトリーキノロン系薬とは、呼吸器各組織への移行が高率であり、かつ呼吸器感染症の起炎菌として重要な肺炎マイコプラズマや肺炎クラミジアなどの非定型病原菌に加えて、細菌性肺炎の起炎菌として最も高頻度で重症化しやすい肺炎球菌にも有効なキノロン系薬であると理解される。」と述べている²⁶⁾。ここでは表 7-3-2 でレスピラトリーキノロンに分類された比較的新しい薬剤について記述する。

<トスフロキサシン>

シプロフロキサシンの開発以来、1位についてはエチル基かシプロプロピル基が定着していたが、1984年米国アボット社の研究陣により、低級アルキルではないp-フルオロフェニル基、あるいはo,p-ジフルオロフェニル基を持つ物質が優れた抗菌活性を示すことが明らかにされた²⁷⁾。トスフロキサシンは富山化学総合研究所において開発され、1990年に富山化学から発売された経口キノロン系抗菌薬である。トスフロキサシンは、母核としてナフチリジン環が使われている。また7位に3-アミノピロリジニル基を有すると共に、ナフチリジン環の1位に2,4-ジフルオロフェニル基が置換された物質である。これにより、グラム陽性菌への抗菌力増強と、嫌気性菌にまで抗菌スペクトルを拡大をすることが可能となった。

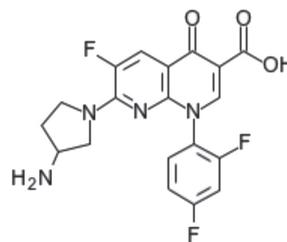


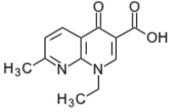
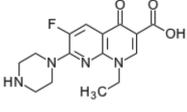
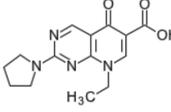
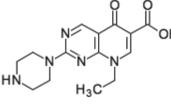
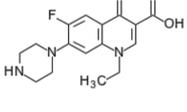
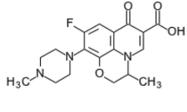
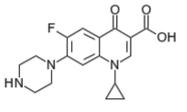
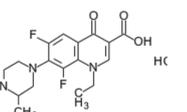
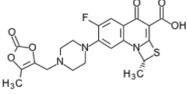
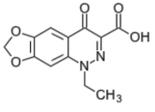
図 7-3-16 トスフロキサシン

<パズフロキサシン：注射用>

パズフロキサシンは富山化学において創製された薬

表 7-3-1 キノロン系およびニューキノロン系抗菌薬の一覧

(母核別にまとめて記載)

	ナフチリジン系  Naphthyridine	ピリドピリミジン系  Pyridopyrimidine	キノリン系  Quinoline	シノリン系  Cinoline
構造 承認年： 開発会社	 ナリジクス酸 1964：ウインスロップ  エノキサシン (★) 1986：大日本	 ピロミド酸 (★) 1972：大日本  ピペミド酸 1979：大日本	 ノルフロキサシン 1984：杏林  オフロキサシン 1986：第一  シプロフロキサシン 1988：バイエル  ロメフロキサシン 1990：北陸  プルリフロキサシン 2002：日本新薬	 シノキサシン (★) 1983：リリー

★) 販売中止

剤である。本剤はレボフロキサシンと同じ 3-(S)-メチルオキサジン環を持ち、キノロン骨格の 7 位に 4-N-メチルピペラジンの代わりに、C-C (炭素-炭素) 結合を介して 1-aminocyclopropyl 基を導入した物質である。本剤は従来のニューキノロン系抗菌薬に匹敵する強い抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有し、高い血中濃度を示す注射剤で、動物実験ではけいれん誘発作

用、急性毒性および細胞毒性が少なく、また、*in vitro* の実験では細菌特有の DNA ジャイレース阻害作用とヒトなどの哺乳類のトポイソメラーゼ II 阻害作用における選択性が見られたとされている²⁸⁾。パズフロキサシンは日本で創製された初の注射用キノロン系抗菌薬として 2002 年に発売された。

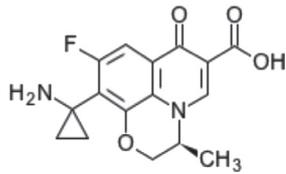


図 7-3-17 バズフロキサシン

<モキシフロキサシン>

モキシフロキサシンはドイツのバイエル社により創製された。ドイツでは1999年に承認され、日本においてはバイエル薬品により2005年承認取得がなされた。モキシフロキサシンは7位にフェーズ型二環性アミノ基を8位にメトキシ基を有するニューキノロンである。本剤はキノロン系抗菌薬として日本で初めてPK/PDの概念に基づき開発された。

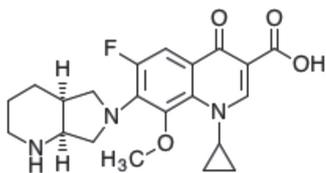


図 7-3-18 モキシフロキサシン

<ガレノキサシン>

ガレノキサシンは富山化学により開発された薬剤である。本剤はニューキノロン系抗菌薬の特徴であり、抗菌力に大きく関与するとされていた6位のフッ素を欠いている。このユニークな構造が副作用の少なさと関連すると考えられている。構造がニューキノロン登場以前のキノロン系抗菌薬と同様であるにも関わらず、ガレノキサシンは幅広い抗菌活性を有している。更に、ガレノキサシンではバズフロキサシン同様7位置換基がC-Cで結合されている。本剤はキノロン耐性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対しても、また、クラミジア、レジオネラ、マイコプラズマに対しても強い抗菌活性を有する。加えて、PRSP、MRSA、VRE等近年問題となっている耐性菌についても、従来のニューキノロン系抗菌薬より強力な抗菌活性を有している^{29) 30)}。ガレノキサシンは2007年に発売された。本剤は1日1回投与が可能である。

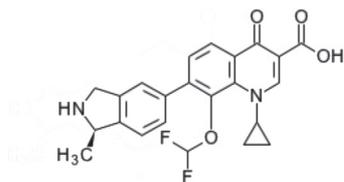


図 7-3-19 ガレノキサシン

<シタフロキサシン>

シタフロキサシンは第一製薬により開発された。本剤はキノロン骨格の1位置換基が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基で、7位にスピロ型の二環性アミノピロリジニル基を有するキノロン系抗菌薬であり、オフロキサシンに比べて抗菌活性が強く、特にグラム陰性菌、グラム陽性菌、マイコプラズマ属等に強い活性を示す。また、従来のニューキノロン系抗菌薬の耐性菌に対しても良好な抗菌活性を有している。DNAジャイレースとトポイシメラーゼIV両酵素を強く阻害するデュアルインヒビターであり耐性化を起こしにくいとされている。シタフロキサシンは2008年第一製薬より発売された。

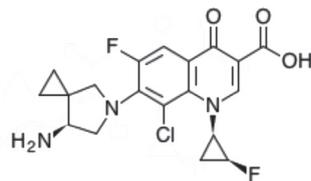


図 7-3-20 シタフロキサシン

新しく開発されたレスピラトリーキノロンを図7-21にまとめた。一覧にして見ると、構造的な多様性が一目で認識される。なかでもガレノキサシンにおける6位フッ素の欠如が目立っている。

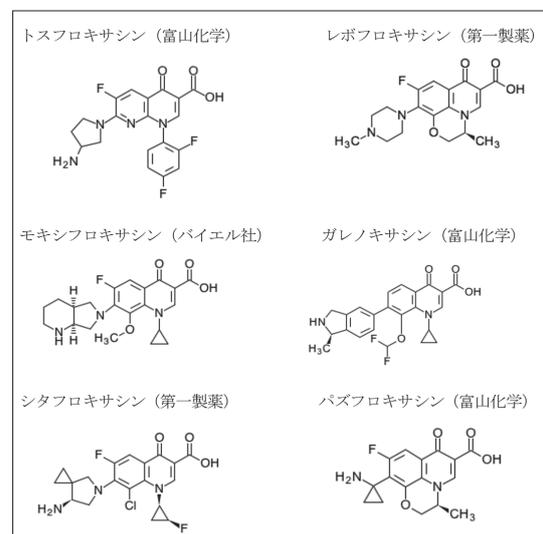


図 7-3-21 レスピラトリーキノロンの一覧

日本で承認された薬剤の一覧が渡辺によりまとめられ分類されているが、ここでは本項に関連する薬剤のみ抜粋して記載する(表7-3-2)、なお、表中に記載されている薬剤のうち、ピロミド酸、シノキサシン、エノキサシンは2016年時点で市場から撤退している。

表-7-3-2 日本で販売されているキノロン系抗菌薬剤

承認年	キノロン系	フルオロキノロン系	レスピラトリーキノロン系
1964	ナリジクス酸		
1972	(ピロミド酸)		
1979	ビベミド酸		
1983	(シノキサシン)		
1984		ノルフロキサシン	
1985		(エノキサシン)	
		オフロキサシン	
1988		シプロフロキサシン	
1990		ロメフロキサシン	トスフロキサシン
1993			レボフロキサシン
2002		ブルリフロキサシン	バズフロキサシン(注射)
2005			モキシフロキサシン
2007			ガレノキサシン
2008			シタフロキサシン

(文献31の分類をもとに作成)

7.3.10 耐性菌に対する対応

キノロン系抗菌薬は尿路感染症や性感染症の第一選択薬として長く使われてきたが、近年キノロン系抗菌薬に対する耐性菌が急速に増加してきている。これら耐性菌に有効な新しいキノロン系抗菌薬の開発への努力がなされる一方で、臨床の場では耐性菌を作らない工夫もなされている。一例として、日本呼吸器学会が2000年に作成した市中肺炎診療ガイドラインでは、有用性の高い抗菌薬に対する耐性菌の出現を抑制し、将来にわたりその有用性を保持する目的のために「ニューキノロン薬とカルバペネム系薬は軽症、中等症の市中肺炎のエンピリック治療（病原菌が判明する前に医師が経験に基づいて行う治療）における第一選択薬としない」という方針が示されているが、この考え方は2007年の改訂版においても引き継がれている。また、アメリカにおいても、米国感染症学会の2003年版の市中肺炎ガイドラインの中で「耐性菌の蔓延防止を目的に、この系統の薬剤の乱用を抑制するためフルオロキノロン薬（ニューキノロン薬）を健常外来患者の第一選択薬に推奨しない」などの方針が示されている³¹⁾。

7.3.11 副作用など

キノロン系抗菌薬は広範な抗菌活性を持っており、様々な感染症に対して「経口投与」で有効であったため臨床の場で広く使われ、一時その使用量は化学療法剤全体の30%近くに達したと言われている。しかしながら、発生は「まれ」であっても致死的な副作用が認められたため、スパルフロキサシン(光毒性、心電図におけるQT_c間隔の延長)、ガチフロキサシン(低血糖症)

など、広く臨床使用されていたいくつかのキノロン系抗菌薬がアメリカ市場から撤退した。すべての場合において、これら薬剤の副作用は上市後の市販後調査において発見されたものであると記されている³²⁾。日本においても、いくつかの薬剤が市場から撤退している。

参考・引用文献

- 1) 熊澤 浄一：日本化学療法学会雑誌 48 (12), p884, 2000 年
- 2) G.Y. Leshner et al., J.Med.Chem., 5, p1063-1065 (1962)
- 3) 第一製薬九十年史, p114, 2007 年
- 4) Shimizu M, et al., Antimicrob Agents Chemother 1970, p117-122 (1971)
- 5) 大日本製薬 100 年史：p155, 1998 年
- 6) 三橋進, ニューキノロン・明日の新薬を求めて, 学会出版センター, p35, 1991 年
- 7) Wick WE, et al., Antimicrob Agents Chemother, 4, p415-420 (1973)
- 8) 清水當尚, 他, 新抗菌剤 piromidic acid の研究 II, Chemotherapy, 19, p387-393, 1971 年
- 9) Shimizu M, et al., Antimicrob Agents Chemother, 8, p132-138 (1975)
- 10) ニューキノロン, 明日の抗菌剤をめざして：三橋進編, 学会出版センター, p14, 1991 年
- 11) 入倉 勉他：日本公開特許公報, 昭 53-141286, 1978
- 12) Ito A, et al., Antimicrob Agents Chemother, 17, p103-108 (1980)
- 13) 上田泰他：chemotherapy, 29, (Suppl4), p202-219 (1981)
- 14) a) 入倉勉他：日本特許公開, 昭 53-141286, 1978
b) M.pesson et al., ドイツ特許, 2, p840, p910, 1979
- 15) Nakamura S, et al., Antimicrob. Agents. Chemother., 23, p641-648, 1983
- 16) Sato K et al., Antimicrob. Agents. Chemother., 22, p548-553 (1982)
- 17) 三橋進, ニューキノロン・明日の新薬を求めて, 学会出版センター, p31, 1991 年
- 18) 第一製薬九十年史, p-181, 2007 年
- 19) Hayakawa I, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 29, p 163-164 (1986)
- 20) 早川勇夫, ファルマシア Vol.46, No.6, p-529, 2010 年
- 21) R. Wise et al., Antimicrob. Agents. Chemother.,

- 23, p559-564 (1983)
- 22) D.T.W.Chu & P.B. Fernandes : Antimicrob. Agents Chemother., 33, p131-135 (1989)
- 23) Kotera Y, Mitsuhasi S, Antimicrob. Agents Chemother., p1896-1900 (1989)
- 24) ニューキノロン, 明日の抗菌剤をめざして: 三橋進編, 学会出版センター, p19, 1991年
- 25) Ball P, J Antimicrob Chemother., 46 (S-T1), p17-24 (2000)
- 26) 朝野和典: 渡辺彰編: レスピラトリーキノロン系薬最前線, p6, 7 (株) ユニオンエース, 2011年
- 27) D.T.W.Chu et al., J. Med. Chem., 28, 1558-1564, 1985 ; ibid., 29, 2363-2369 1986 : ibid., 30, p504-509 (1987)
- 28) 富山化学インタビューフォーム, p1, 2016年
- 29) Christiansen KJ et al., Antimicrob. Agents Chemother., 48 (6), p2049-2055 (2004)
- 30) Azoulay-Dupus E, et al., Antimicrob. Agents Chemother., 48 (3), p765-773 (2004)
- 31) 朝野和典: 渡辺彰編: レスピラトリーキノロン系薬最前線, p14-19 (株), ユニオンエース, 2011年
- 32) グッドマン・ギルマン薬理書 (第12版), p1892, 廣川書店, 2013年

7.4 βラクタム系抗生物質 (ペナム系、βラクタム阻害薬、カルバペネム系など)

ペニシリンを含めβラクタム環を持った抗生物質は、日本では最も好まれた系統の薬剤で、今日でも頻繁に使用される。理由は他の抗菌性薬剤には見られないすぐれた細菌学的特徴、体内動態および臨床効果と安全性などを兼ね備えているからであるとされる¹⁾。ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系などが属するこのグループはβラクタム環という共通構造と、細胞壁合成阻害という共通の作用機序を持つ。細菌の細胞壁に相当するものは哺乳動物細胞には存在せず、この活性が特異的であることが、ペニシリン類が非常に安全な薬剤であるとされる根拠となっている。しかしながら、有意な割合の患者がアレルギー反応を経験することがあり、それは軽度の湿疹から致死的なアナフィラキシーまでさまざまである²⁾。βラクタム系抗生物質開発の歴史は、抗菌力の増加と抗菌スペクトルの拡大を追求すると同時に、この系統の薬剤に対する耐性菌との闘いでもあった。初期のβラクタム系抗生物質開発に対する貢献という視点から考えれば、日本の研究者の寄与はあまり大きくないと言えるかも

しれない。しかし、1970年頃からは様々な画期的な化学修飾を発見し、その後のこの系統の薬剤開発に大きな影響を与え、多くの有用な薬剤の上市に貢献した。

なお、セフェム系抗生物質はこのグループの重要な一員であり、1993年には、すべての薬剤群の中で最も大きい市場を形成したこともある。このため、これまでに開発された品目数も非常に多く、開発の経緯も複雑になるため7.5項として別に記述する。

(1) 奇跡の薬: その後

ペニシリンの開発において、実用化に最も貢献したのはフローリーらのオックスフォード大学のグループであったが、1942年以降大量生産のほとんどはアメリカに移り、第二次世界大戦中のイギリスにおけるペニシリン生産量は限られたものであった。ここで再びフレミングが登場する。1942年8月、フレミングの家族の友人が重い髄膜炎に罹り、彼は治療のためフローリーにペニシリンの提供を求めた。フローリーは当時彼が持っていた在庫のすべてを提供したと言われている。フレミングはペニシリンを患者の筋肉内だけでなく脳の血管に直接注入するという大胆な処方をするが、結果として患者は回復する。当時、ペニシリンの発見者として圧倒的な知名度を持っていた彼は、政府内の友人に彼の得た治療成績を持ってペニシリン生産の説得を試みた。その結果、イギリス国内にもペニシリン委員会が設立され、製薬企業の協力を得てペニシリンの本格生産が始まる。薬の効果が明らかになるに従って、戦争中の殺伐とした世相の中で心温まる記事を求めていた新聞は、この奇跡の薬の発見者を大々的に取り扱い始める。後世に伝わる「ペニシリンとフレミングの神話」はこの時に決定的となる。

同じ1942年、アメリカでは最初の大規模な臨床実験がエール大学とメイヨークリニックで開始され、翌年ペニシリンの劇的な効果が確認された。その後もペニシリンおよびその母核であるβラクタム環を含む物質群は、病原微生物を対象とした抗生物質開発の中核となり、大きな発展を見せることになる。

(2) ペニシリンの構造決定

ペニシリンの化学構造の決定および全合成については、戦時中、米国メルク社およびオックスフォード大学のグループが多くの時間を費やして精力的に検討を行ったが成功せず、その化学合成は不可能であるとの結論に達した。一方で発酵法によるペニシリンの生産法はほぼ完全に確立され、大量のペニシリンが単離されるようになった。ペニシリンの化学構造決定につい

での検討は、その後も引き続き精力的に行われ、1945年オックスフォード大学のホジキンにより、X結晶解析を使って主たる有効成分であるペニシリンGの構造決定がなされた³⁾。

(3) 発酵か合成か

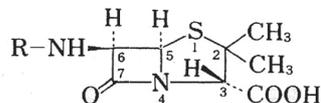
この当時、企業が合成法に執着するには一つの理由があった。1942年前後、米国製薬会社のビッグスリーであるメルク、スクイブ、ファイザーの3社は、既にペニシリンの発酵設備に巨額の資金を使っていたにもかかわらず、これと並行してペニシリンの合成研究を進めていた。その理由はメルク社が過去に味わった苦い経験にあった。1930年代にメルク社は巨額な投資をして“もみ殻”からビタミンB₁を抽出するためのプラントを建設した。しかし、その後の1940年頃、ビタミンB₁の化学合成法が開発されたため、このプラントが稼働することはなかった。比較的低分子の物質に限るが、その当時一般的に、化学合成法による物質製造は天然資源から有効成分を抽出する方法より、圧倒的に安価ではるかに信頼性が高いと考えられていたためである。ペニシリンが大きな分子でなく、それほど複雑な構造をしていないと分かった時、その全合成は企業にとって魅力あるテーマとなった⁴⁾。

(4) 天然ペニシリンおよび6-APAの生産

カビが生産するペニシリンにはK、F、X、G、V、Nが存在するが、その構造から分かるように各ペニシリンには共通の構造部分が存在する。1957年にペニシリンVの全合成に成功したマサチューセッツ工科大学(MIT)のジョン・シーハンは、1956年に共通部分の合成にも成功し、これを6-アミノペニシラン酸(6-APA)と命名した(図7-4-1)。

シーハンの全合成に続き、1959年には英国ビーチャム社のRolinsonらが発酵液からの抽出による6-APAの製造に成功する。このように6-APAを発酵法で作ることも可能であることは分かっていたが収率が低かった。一方で発酵法の最終産物として大量に作られるペニシリンGやVを、何らかの処理により分解して6-APAを取り出すことが出来れば、はるかに効率的である。この研究はビーチャム研究所、ブリストル研究所、ファイザー研究所およびドイツのバイエル研究所で、微生物中の酵素の探索を中心に行われた。最終的に大腸菌とその近縁の細菌は、ペニシリンGを分解して6-APAを生産する酵素を含んでおり、この酵素を利用すれば6-APAを工業的に大量に生産することが出来ることが分かった。なお、現在6-APAは

P. chrysogenum から得られたアミダーゼを利用して、ペニシリン側鎖と6-APAが形成しているペプチド結合を開裂することにより大量に生産されている⁵⁾(一方、化学的な脱アシル化により6-APAを生産しているとする説もある)。



6-アミノペニシラン酸(6-APA)

penicillin G	R=C ₆ H ₅ CH ₂ CO—
Penicillin K	R=CH ₃ (CH ₂) ₆ CO—
Penicillin F	R=CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ CO—
Penicillin X	R=HOOC ₆ H ₄ CH ₂ CO—
Penicillin V	R=C ₆ H ₅ OCH ₂ CO
Penicillin N	R=HOOCCH(NH ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO—

図7-4-1 天然ペニシリン

(5) βラクタム系抗生物質の作用機序

細菌は細胞壁を持つが、ヒトの細胞は細胞壁を持たない。細菌の内圧は5~20気圧と高く、その構造を保つために細胞壁は重要な構成要素であり、細菌の正常な発育に必須である。その主要構成成分である細胞壁ペプチドグリカンは糖鎖とペプチドが高度に架橋された格子構造を有することで強固な力学的安定性を細菌にもたらしめている(図7-4-2)。ペプチド結合はトランスペプチダーゼ(PBP)により触媒されるが、その酵素がペニシリンにより阻害される。この最終段階を阻害され、細菌は細胞壁の網目構造を構築できなくなり、高い内部浸透圧により外部から水が浸透し、その結果細胞は膨れ上がり破裂し死滅する。

なお、黄色ブドウ球菌には分子量の異なる4種のPBPが存在し、高分子量のPBPはトランスペプチダーゼ活性とトランスグリコシダーゼ活性の両方を持っている。

(略語 NAM: N-アセチルムラミン酸、NAG: N-アセチルグルコサミン、PBP: ペニシリン結合タンパク質、MM: ムレインモノマー)

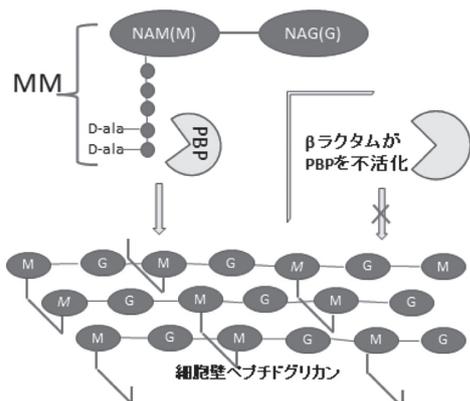


図 7-4-2 βラクタム系抗生物質の作用機序

7.4.1 ペニシリンの分類

抗菌活性の増強や抗菌スペクトルの拡大、酸やペニシラーゼに対する安定性の増大を目指して、天然型ペニシリンの母核である 6-APA の 6 位に様々なアシル基を導入した誘導体が合成されている。これらを臨床で用いる際、その抗菌スペクトルに従って分類することは有益なことであるとされ、グッドマン・ギルマンの薬理書⁶⁾では ①ペニシリン G とペニシリン V ②ペニシラーゼ耐性ペニシリン系薬、③アミノペニシリン系薬、④抗緑膿菌ペニシリン系薬のように分類されているが、日米では承認薬の種類も異なっていることから、ここでは微生物薬品化学 (改訂第 4 版)⁷⁾に書かれている分類を参考に、天然ペニシリンを別項として、半合成ペニシリンについては次のように 4 つに分けて記載する。(第 1 群) 耐酸性ペニシリン、(第 2 群) ペニシラーゼ抵抗性ペニシリン、(第 3 群) 広域ペニシリン (緑膿菌に無効)、(第 4 群) 広域ペニシリン (緑膿菌に有効)。

7.4.2 天然ペニシリン

ペニシリン G や V など微生物により生産されるペニシリンを、生物合成ペニシリンあるいは天然ペニシリンと呼んでいる。

<ペニシリン G>

カビの生産するペニシリンのうち G が最も効力が強いが、その化学構造から分かるように側鎖としてフェニル酢酸を持っている。1947 年 Coghill, Moyer らはフェニル酢酸を実際に培養液中に添加してみた。その結果フェニル酢酸はカビによって側鎖として利用され、培養液中に主成分としてペニシリン G (図 7-4-3) が作られるようになった⁸⁾。ペニシリン G はグラム陽性菌だけでなく一部のグラム陰性球菌に対して抗菌活性を示すと共に、梅毒トレポネーマに対しても有効であり、現在でも主として注射薬で咽頭・喉頭炎、肺炎、

中耳炎などの治療に使われている。一方で、ペニシリン G は酸に弱く、胃酸で容易に分解される。その原因は一般のアミド結合と異なり、ペニシリンの βラクタム環ではその立体的制約のため窒素の非共有電子対が窒素原子上に局在化するため、共役により起こる安定化効果が得られないためであると考えられている (図 7-4-4)。

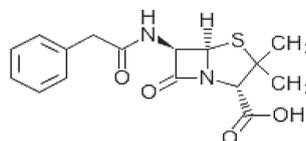


図 7-4-3 ペニシリン G

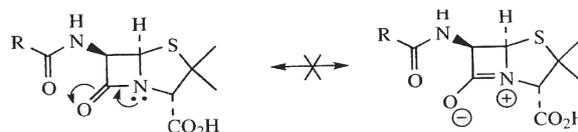


図 7-4-4 βラクタム環の不安定要因

<ペニシリン V>

1948 年 Behrens らの研究により、培養液中にフェニル酢酸とは別の有機酸など“側鎖の前駆体”を添加すると、これらの側鎖を取り込んだペニシリンが生産されることが分かり、約 100 種類ほどの新しい構造のペニシリンが生産された。この中で唯一だけ性質のユニークな物質が見つかり、この側鎖にフェノキシ酢酸の取り込まれたペニシリンは、ペニシリン V と命名された (図 7-4-5)。胃酸による βラクタム環の開裂には 6 位に結合したアミドのカルボニル基が隣接基関与するが (図 7-4-6) この物質には電気陰性度の大きな酸素原子が側鎖上に存在するため、側鎖カルボニル基による隣接基関与を阻害し、酸分解を抑制する。ペニシリン V は酸に抵抗性を示し経口投与が可能であったため、医者にとっても患者にとっても扱いやすい薬となり、一般医も大量に処方するようになる。半面この大量使用が耐性菌の早期な出現を促すことにもなる。

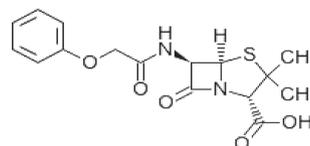


図 7-4-5 ペニシリン V

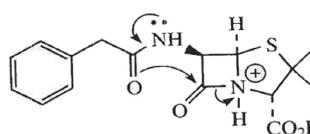


図 7-4-6 βラクタム環開裂における側鎖カルボニル基の隣接基関与

7.4.3 半合成ペニシリン

1932年のサルファ剤の発見は、感染症に対する医学を著しく発展させた。最初のサルファ剤であるプロントジルの化学構造を研究することで、宿主の細胞には害が少なく細菌だけを殺す分子の構造を知ることが出来た。分子構造が特定できれば、この情報を基にして更に好ましい選択毒性を持った物質をいくつも合成することが出来る。ペニシリンに対して同様の考えが出てきても不思議ではない。

ペニシリンの母核すなわち6-アミノペニシラン酸(6-APA)に有機酸の無水物、酸塩化物を作用させるとその有機酸が結合したペニシリンが作られる。この方法によれば培養液に有機酸を添加する方法では不可能だった新規なペニシリンも作ることが出来る。この発見をきっかけに世界中で新しいペニシリンの開発競争が始まることになる。この新しいペニシリン類は、発酵法と化学合成法の組み合わせによって作られることから“半合成ペニシリン”と呼ばれた。ペニシリン開発の歴史の中では数多くの半合成ペニシリンが創製されたが、ここでは現在も市販されている物質を中心に主な薬剤のみを記載する。

(1) 第1群ペニシリン(耐酸性ペニシリン)

<フェネチシリン>

フェネチシリンは6-APAの6位アミノ基に α -フェノキシプロピオン酸をN-アシル化することにより得られる。1959年米国プリストル研究所のCheneyらにより、英国ビーチャム社の協力を得て作られた。この物質は、ペニシリンVと同じく側鎖に電子吸引性の酸素を持っていることから、酸分解に対して安定で経口投与が可能である。この物質の抗菌力・スペクトルはペニシリンGと同程度であるが、胃酸に対して安定であるだけでなく、ペニシリナーゼを産生する耐性のブドウ球菌に対してもある程度抵抗性を示した。 β ラクタマーゼに対する安定性と消化管からの吸収性は、ペニシリンVより優れている。フェネチシリンは第1群ペニシリンに分類される。

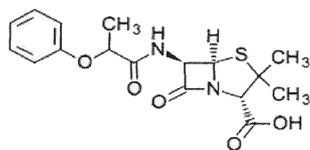


図7-4-7 フェネチシリン

(2) 第2群ペニシリン(ペニシリナーゼ抵抗性ペニシリン)

第1群のペニシリンは経口投与が可能で、商業的には劇的な成功をおさめたが、多くの感受性菌が急速に耐性を獲得することが明らかになった。

最初に発見されたペニシリンの耐性機構は、 β ラクタム環を切断するペニシリナーゼを産生するブドウ球菌によるものであった(図7-4-8)。ちなみに1946年にロンドンの病院で単離されたブドウ球菌は、約15%がペニシリンGに対して耐性であったが、二年後の1948年にはその耐性率は60%に達している⁹⁾。このため緊急に耐性菌に対応できる新しいペニシリンが必要とされたが、培養液中に有機酸を加える方法には生合成上の限界があり、カビに取り込まれない側鎖も多かった。

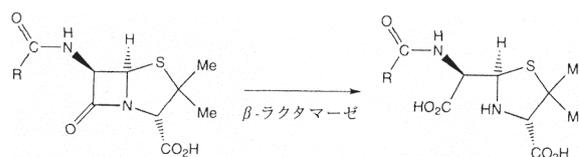


図7-4-8 β ラクタマーゼによる分解

<メチシリン>

1960年、ビーチャム社とプリストル社の共同研究により、フェネチシリンと同じく化学的な合成法を使って、当時発見された耐性ブドウ球菌にも有効なメチシリンが作られた¹⁰⁾。本剤はペニシリナーゼに対してはペニシリンGより約100倍も分解され難かったが、酸に不安定であったため筋注あるいは静注など注射により投与されなければならなかった。メチシリンの抵抗性は、6位側鎖の立体的な「かさ高さ(bulky)」による β ラクタマーゼの接近阻害が理由であり、本剤はペニシリナーゼを産生する黄色ブドウ球菌に対して広く使用されたが、のちに開発されたセフェム系抗生物質の登場に伴って使用頻度が低下し、現在は販売中止となっている。

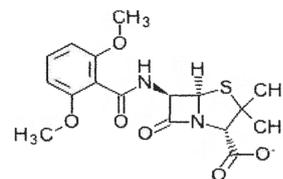


図7-4-9 メチシリン

<クロキサシリン>

一方、1962年ビーチャム研究所で合成されたクロキサシリンは、ペニシリナーゼだけでなく酸にも安定であることから、注射のみならず経口投与も可能であり、後に述べるアンピシリンとの配合剤として現在でも使用されている。クロキサシリンの特徴は側鎖全体の「かさ高さ」に加え、側鎖の5員環イソキサゾールの電子吸引性による酸への安定性の向上により、 β ラ

クタマーゼへの抵抗性が増すと同時に経口投与が可能となっている点にある。メチシリンとクロキサシリンは第2群のペニシリンに分類される。

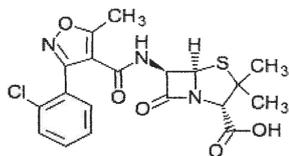


図 7-4-10 クロキサシリン

(3) 第3群ペニシリン (広域ペニシリン:緑膿菌に無効)

セファロスポリウムというカビは、のちにセファロスポリンという抗生物質を作ることによって有名になるが、途中までの生合成経路がペニシリンと同じであることから、ある種のペニシリンを作ることが知られていた¹¹⁾。このカビが作るペニシリンNはそれまで得られていたペニシリンと異なり両性物質であり、1954年にオックスフォード大学のグループにより構造決定がなされると、側鎖にアミノ基を含む α -アミノアジピン酸を持っていることが分かった。この物質の抗菌力は弱かったが、従来のペニシリンと違ってブドウ球菌、肺炎球菌、連鎖球菌等のグラム陽性菌以外にも、チフス菌、赤痢菌、大腸菌等のグラム陰性菌も阻止した。

<アンピシリン>

その後も両性物質であることに注目し、側鎖にアミノ基を持つ様々なペニシリンの合成が検討される中から、1961年ビーチャム研究所のDoyleらによりアンピシリンが作られた。アンピシリンや次に示すアモキシシリンは耐酸性であるが、これは側鎖窒素がラクタム環の窒素よりも優先してプロトン化されることにより、側鎖カルボニル基の隣接基関与を阻害するためと考えられている。アンピシリンは外膜を通過しやすいことで、グラム陰性菌にも有効であったことが、その作用機序の検討の中で解明される。

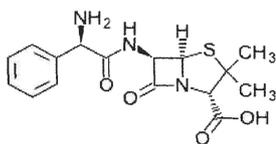


図 7-4-11 アンピシリン

<アモキシシリン>

ビーチャム社のRolinsonらは1968年に側鎖にアミノ基を含む両性物質であるアモキシシリンを半合成する。アモキシシリンは特に経口吸収性に優れていた。アンピシリンとアモキシシリンはグラム陽性菌と陰性

菌の両方に広く有効で、経口投与も可能であったことから最も成功したペニシリン系医薬品となった。アンピシリンとアモキシシリンは第3群ペニシリンに分類される。

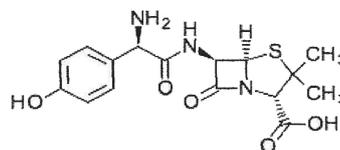


図 7-4-12 アモキシシリン

<バカンピシリン>

アンピシリンには3位のカルボキシル基をエステル化して腸管吸収性を更に高めた、いわゆるプロドラッグの形で開発されたものがある。これらは腸管内エステラーゼにより加水分解されてアンピシリンになり活性を発揮する。このうち、スエーデンのアストラ社によりアンピシリン3位のカルボキシル基をetoxy-carbonyloxyethyl基でエステル化することにより作られたバカンピシリンは、酸に安定で脂溶性が高く経口吸収性の良い広域ペニシリンとして現在でも使用されている。

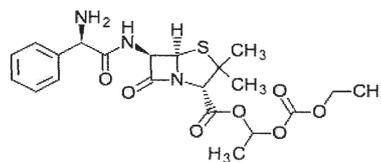


図 7-4-13 バカンピシリン

アンピシリン、アモキシシリンのように、6位に塩基性側鎖の導入された第3群の広域ペニシリンはその後いくつか開発された。これらは抗菌スペクトルも拡大され、グラム陰性桿菌にも有効で経口投与可能なものも多かったが、いずれの薬剤も緑膿菌には無効であった。

(4) 第4群ペニシリン (広域ペニシリン:緑膿菌に有効)

<スルベニシリン、カルベニシリン、チカルシリン>

β ラクタム系抗生物質のターゲットは細胞質膜の外にあるムレイン(ペプチドグリカン)架橋酵素群であるが、グラム陰性菌はリン脂質二重膜で形成された外膜を持つので、薬剤が効果を発揮するためにはこの外膜を通過する必要がある。外膜にはポーリンと呼ばれる小孔があり分子量600以下の親水性化合物が良く通過する¹²⁾。アンピシリンがグラム陰性桿菌にも有効なのは、親水性が高くポーリンを通過できるためであるが、緑膿菌のポーリンは他のグラム陰性菌に比べて孔が小さく特別に親水性の高い薬剤でないとは通過できない(図7-4-17)。

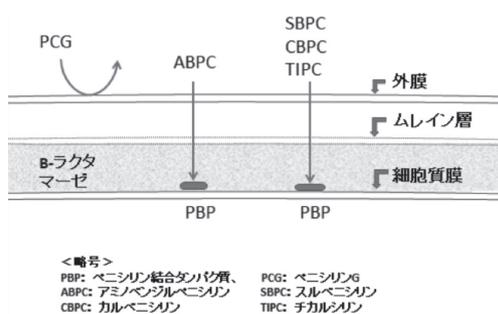


図 7-4-14 グラム陰性菌の構造

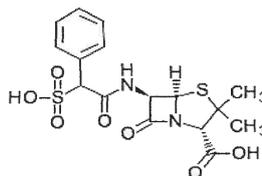


図 7-4-15 スルベニシリン

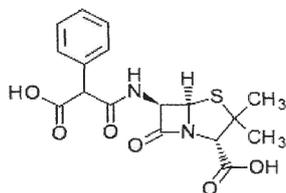


図 7-4-16 カルベニシリン

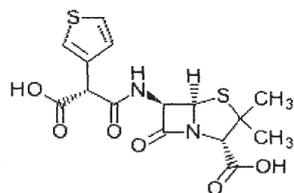


図 7-4-17 チカルシリン

緑膿菌にも有効な第4群のペニシリンとして開発された物質に、6-APAの6位に負の電荷を持つ側鎖を付加したスルベニシリン、カルベニシリンとチカルシリンがある。これらは緑膿菌の外膜透過性が改善され抗緑膿菌作用を示す。いずれも緑膿菌のβラクタマーゼには抵抗性を示すが、一般に緑膿菌以外のβラクタマーゼによって加水分解されるのでペニシリン耐性菌には効かない。これらの薬剤は酸性条件下で不安定であり経口投与出来ず、注射剤としてのみ使用された。この3剤は現在は販売されていない。

<ピペラシリン>

ピペラシリンは、アンピシリンのアミノ基にウレイド型の側鎖を導入したペニシリンがグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を持つことに注目して、富山化学の才川勇らにより1975年に開発された。アンピシリンのアミノ基に4-ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-yl-carbonyl

基を導入することにより、グラム陽性菌だけでなく、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対しても抗菌スペクトルが拡大されている¹³⁾。ピペラシリンはペニシリン系薬剤の中で最も広い抗菌スペクトルを有する。本剤は1980年に注射用として発売された。ピペラシリンに使われている特異な側鎖は、のちに同じ富山化学のセフェム系抗生物質セフォペラゾンにも応用され、更にピペラシリン自身もβラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタムとの配合剤として現在も市販されている。

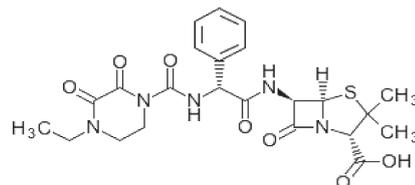


図 7-4-18 ピペラシリン

7.4.4 βラクタマーゼ阻害薬

第3群ペニシリンの最大の問題点は、各種グラム陽性、陰性菌の作るβラクタマーゼにより簡単に加水分解されることであり、βラクタマーゼ産生耐性菌に対する対策が必要であった。そこでβラクタマーゼ阻害薬との配合剤とすることにより、失われたペニシリンの抗菌力を回復することが試みられた。下に示すクラブラン酸やスルバクタム、タゾバクタムは、いずれも抗菌活性は弱いものの広範なβラクタマーゼと反応することが可能である。この結合は不可逆的で、酵素であるβラクタマーゼは不活化される。阻害剤自身は自殺基質として作用し、βラクタマーゼに対する保護作用を配合相手となるペニシリンに与える。これらの化合物が貴重なのはグラム陽性、陰性両方のβラクタマーゼの効果的な阻害薬であることである。

<クラブラン酸>

1974年にビーチャム社のBrownらにより放線菌 *Streptomyces clavuligerus* の培養液から発見されたクラブラン酸 (CVA) は、オキサペナム骨格を持つ化合物であり経口投与が可能である。この物質自身の抗菌力は弱い、βラクタマーゼ、特にペニシリナーゼと不可逆的に結合してその活性を阻害する。各種の臨床分離株を用いた *in vitro* の抗菌力試験成績により CVA : アモキシシリンの比率を1 : 2の割合で配合することが決められ、この合剤オグメンチン®は耐性菌感染症に対する経口投与可能なβラクタム系抗生物質配合剤として開発された¹⁴⁾。本配合剤は1985年に発売された。

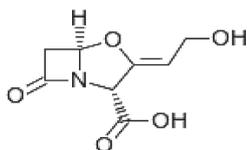


図 7-4-19 クラブラン酸

<スルバクタム>

1978年、ファイザー社のEnglishらにより合成されたスルバクタム (SBT) は¹⁵⁾、はクラブラン酸に比べ水溶液中ではるかに安定である。ペニシラーゼ型のみならずセファロスポリナーゼ型βラクタマーゼも不活化するが、R-プラスミドの支配する酵素に対してはクラブラン酸より不活化力は弱い。SBTとアンピシリンを1:2の比率で配合した配合剤は1994年に発売された。また、アンピシリンとSBTをエステル結合により1分子にしたスルタミシリンが1979年ファイザー社で開発された。この薬剤は経口投与により腸管から吸収された後、生体内ではスルバクタムとアンピシリンとして作用する。本剤は1987年に上市された。

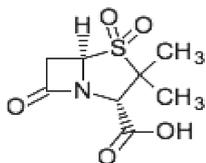


図 7-4-20 スルバクタム

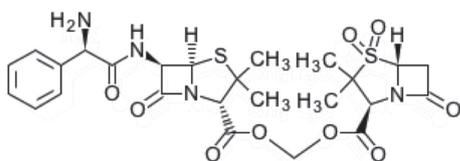


図 7-4-21 スルタミシリン

<タゾバクタム>

タゾバクタム (TAZ) は、1983年に大鵬薬品で創

製された。各種細菌が産生するペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼおよび基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) を不可逆的に阻害する。ピペラシリン (PIPC) は1980年に上市されたペニシリン系抗生物質であるが、βラクタマーゼ産生耐性菌の増加により重症・難治性感染症の治療に単剤での使用が難しくなってきたため、TAZとPIPCの力価比が1:8の配合剤が注射薬として外国で開発された。一方国内では、TAZとPIPCの力価比1:4の割合で配合した薬剤の開発が進められ2001年4月に承認された。しかし、外国に比べ用量が低く、適応症も狭い範囲に限られたため、国内でも力価比1:8の新配合剤の開発を外国データも参考にして進め、2008年に承認を得た¹⁶⁾。2017年時点で最も成功した配合剤となっている。

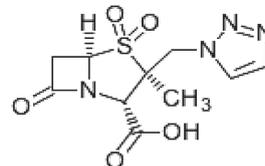


図 7-4-22 タゾバクタム

7.4.5 カルバペネム系抗菌薬

このグループに共通な構造的特徴としては、βラクタム環と5員環が結合した構造を有しており、1) ペニシリンと異なり5員環が不飽和であること、2) 硫黄原子の代わりに炭素原子を含むこと、3) 母核の6位にβラクタマーゼに対する抵抗性に重要なヒドロキシエチル基を持ち、4) ラクタム環5,6位の水素原子はペニシリンのシス型と異なりトランス型であることなどがある。5員環2,3位の不飽和結合により環のひずみが増大し、ラクタム環の反応性を高めている。この系統の薬剤は、ほとんどの系統のβラクタマーゼによる加水分解に対して耐性である。

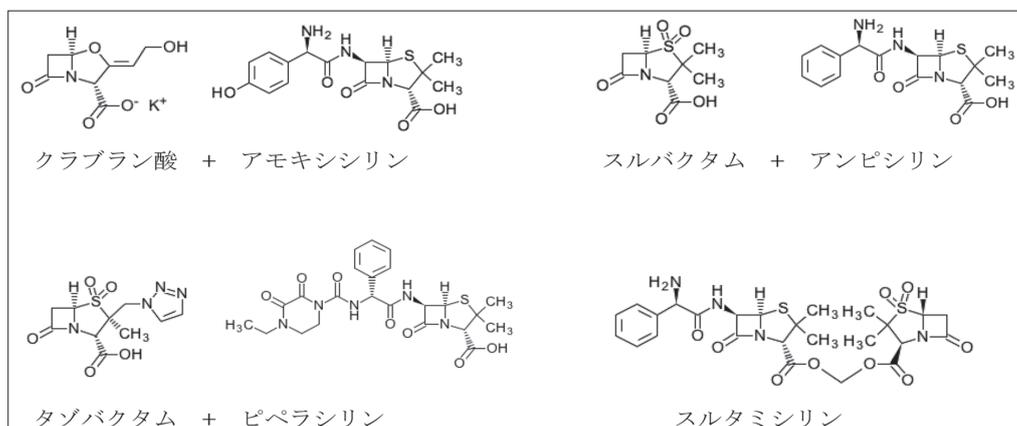


図 7-4-23 配合剤各種

<チエナマイシン>

1976年メルク社のKahanらは放線菌 *Streptomyces cattleya* の培養液からチエナマイシンを発見した¹⁷⁾。チエナマイシンは当時入手可能であったペニシリンやセファロsporinに比べ、はるかに強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを示した。この薬剤は β ラクタム環を持ち、細胞壁合成阻害という他の β ラクタム系薬剤と同様の作用機序を持つが、2,3位の不飽和結合による β ラクタム環の反応性向上、およびグラム陰性菌の外膜を通過する際に使用する外膜タンパクが他の薬剤と異なり、通過能力が高いことがその強い抗菌活性の理由とされている。しかしながら、チエナマイシンは化学的に非常に不安定であったため医薬品としての開発は見送られた。

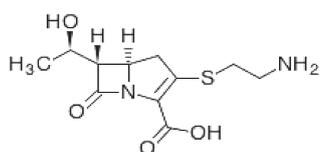


図 7-4-24 チエナマイシン

(1) 配合剤

<イミペネム・シラスタチン>

メルク社において、チエナマイシンの薬理効果を持しながらも、チエナマイシンの化学的不安定性を克服するために多くの試みがなされた。その中から β ラクタマーゼに対する安定化に必要な6位のヒドロキシエチル基は残し、2位側鎖のアミノ基をN-ホルムイミドイルに修飾したイミペネムが創製された。当初は天然のチエナマイシンから誘導されたが、原体の化学的不安定さに起因する収率の悪さや副生物の問題などにより方針が変更され、全合成により問題は解決される。本物質は、水溶液中での安定性がチエナマイシンに比べて大幅に改善している。イミペネムは、カルバペネム環を有する新型の β ラクタム系抗菌剤のうち最初に上市された化合物で、ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にまでの広範囲な細菌に強い抗菌力を示し、 β ラクタマーゼに対しても高い安定性を示す。一方、イミペネムは腎臓や肺に多いジペプチダーゼI (DHP-I) により β ラクタム環が容易に加水分解され、更にはその分解物が強い腎毒性を示したため、DHP-I 阻害薬であるシラスタチンを等量配合して実用化された¹⁸⁾。我が国では1987年に上市されている。

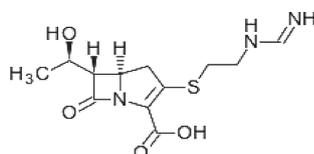


図 7-4-25 イミペネム

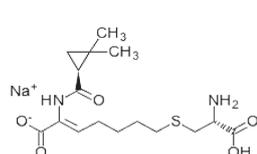


図 7-4-26 シラスタチン

<パニペネム・ベタミプロン>

イミペネムに続き、三共の研究者らにより1981年パニペネムが全合成された。パニペネムの特徴としては、2位側鎖にピロリジン環が用いられていることである。彼らの探索研究の中から得られた、直鎖アミンよりピロリジン環の方がグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を持つ、との知見から2位側鎖にピロリジン環が導入されている。ピロリジン構造は後に示すメロペネム、ドリペネムにも使われている。パニペネムはイミペネムに比べDHP-I に対する安定性が若干改善されてはいたが、まだ分解物が腎毒性を示したため、腎毒性の軽減剤としてベタミプロンを見出し、パニペネムとの1対1の合剤として開発された¹⁹⁾。本剤は1993年に我が国で上市された。

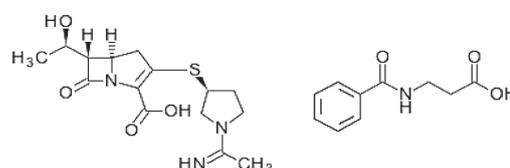


図 7-4-27 パニペネム

図 7-4-28 ベタミプロン

(2) 非配合剤

カルバペネム系抗菌薬の画期的な進歩は1- β メチルカルバペネム誘導体の開発によりもたらされた。

<メロペネム>

メロペネムは1989年、住友製薬の研究者により開発された世界初の腎毒性軽減剤を必要としないカルバペネム系抗菌薬である。本剤は、カルバペネム骨格の1位に β -メチル基を導入することで、抗菌活性が向上すると共にヒトの腎臓に存在するDHP-I に対しても安定となった物質である。更に彼らは2位側鎖内の塩基性基の重要性にも着目して、低塩基性の天然アミノ酸ヒドロキシプロリンから誘導した側鎖を導入することにより、DHP-I に対する安定性が大幅に改善されると同時に、抗緑膿菌活性も高まったとしている²⁰⁾。その後の研究で1- β メチル基の導入によりペニシリン結合蛋白への親和性が特異的に高まることが、抗菌活性向上の主因であることを明らかにした。メロペネムは腎毒性軽減剤の配合を必要としない初めての薬剤である。メロペネムは化学的安定性が低く、分子中に6個の不斉炭素を含み合成が難しかったため、1985年より財団法人相模中央研究所と共同研究を行い製法が確立された。メロペネムの創製、工業的プロセスの確立に対し1998年の大河内記念技術賞が与えられている²¹⁾。本剤は1995年に上市されている。

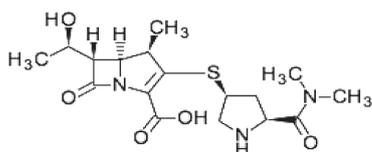


図 7-4-29 メロペネム

<ピアペネム>

メロペネムに続いて日本レダリーによりピアペネムが全合成された。日本レダリーの研究陣は 300 種以上の化合物を合成して構造活性相関を研究し、2 位側鎖にアミジノ基あるいは 4 級含窒素ヘテロ環を導入することにより抗緑膿菌活性が改善することを見出した。その結果 2 位側鎖にピラゾロトリアゾリウム基を導入することによりピアペネムが創製された²²⁾。ピアペネムの DHP- I に対する安定性はメロペネムよりも更に増加し、ヒトにおける半減期も延長した。これは 2 位側鎖の強いカチオン性によるものと考えられている。本剤は 2002 年に上市されている。

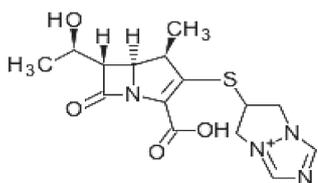


図 7-4-30 ピアペネム

<ドリペネム>

ドリペネムは塩野義製薬により開発され、2005 年に上市された注射用カルバペネムである。開発に当たって塩野義製薬の研究者はグラム陰性菌の外膜透過性に焦点を当てて検討を行い、分子量が極力小さくかつ親水性の高い官能基を 2 位側鎖に導入しようと試みた。最終的に最良の化合物として、3'S, 5'S-スルファモイルアミノメチル置換ピロリジニルチオ基を有するドリペネムが選択された²³⁾。

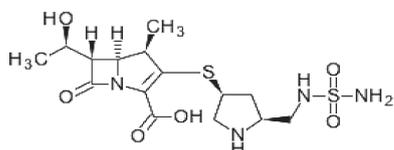


図 7-4-31 ドリペネム

(3) 経口剤

<デビペネム・ピボキシル>

経口用プロドラッグ型カルバペネムとしては、デビペネム・ピボキシルが日本ワイスレダリーにより合成され、明治製薬により臨床開発が行われ 2009 年に上市された。本剤は経口吸収性を高めるため 3 位のカルボ

ン酸にピバロイルオキシメチル基をエステル結合したプロドラッグである²⁴⁾。適応は小児に限られる。

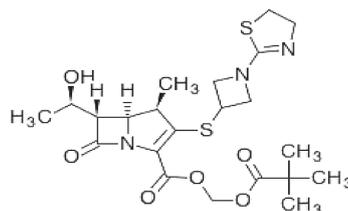


図 7-4-32 デビペネム・ピボキシル

<カルバペネム系抗生物質の位置づけ>

イミペネム以後開発されたカルバペネム系抗菌薬は、全て化学的全合成により製造された物であり、ペニシリンやセファロスポリンなどの半合成抗生物質ではない。従って、構造的にはβラクタム系抗生物質に属するが、サルファ剤やキノロン系抗菌薬と同じく合成抗菌薬に分類されるとも言え、その意味ではカルバペネム系抗菌薬は新概念の抗菌薬（抗生物質）である。カルバペネム系抗菌薬はグラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬であり、非常に魅力的な薬剤であるが、近年新たな抗菌薬の開発がほとんど行われない状況においては極めて貴重な薬剤と考えられており、耐性菌の出現を防ぐため、第一選択薬としての使用は制限されている。

7.4.6 モノバクタム系抗生物質

モノバクタム系抗生物質はβラクタム環単一構造を有するもので、自然界では主に放線菌やグラム陰性菌が産生する。モノバクタム系抗生物質の研究は、1976 年に藤沢薬品の青木初夫らにより *Nocardia uniformis* subsp. *tsuyamanensis* から得られた Nocardicin から始まっている²⁵⁾。その後 1981 年に武田薬品の今田哲らは *Pseudomonas acidophila* と *Pseudomonas mesoacidophila* の培養液中から Sulfazecin およびその光学異性体である Isosulfazecin を発見した²⁶⁾。しかし、これら天然のモノバクタム系抗生物質は両者ともグラム陽性菌に対する抗菌力はほとんどなく、グラム陰性菌にも中程度の抗菌活性しか示さなかった。

<アズトレオナム>

米国スクイブ医学研究所の Sykes らはニュージャージー州の土壌から分離された *Chromobacterium violaceum* の培養液から天然のモノバクタムを単離し、これをモデルにして化学修飾を試みた。母核には

スレオニンから合成した3-アミノモノバクタミン (3-AMA) を用い、その3位にペニシリンの6位や、セファロスポリンの7位に利用された側鎖を結合し様々な誘導体を合成した。その中から1980年にグラム陰性菌に強い抗菌力を示し、βラクタマーゼに安定な物質アズトレオナムを見出した²⁷⁾。本剤は下図に示したようにN-1位にスルホン酸を導入することにより、βラクタム環の活性化を図り、4位メチル基によりβラクタマーゼに対する安定化が図られている。また、3位にはセファム系抗生物質であるセフトジジムと同じ側鎖を導入した。本剤は緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌に対してはほとんど効果を示さない。また、グラム陰性菌によって産生されるほとんどのβラクタマーゼに対して耐性である。本剤は1987年上市され注射剤として使用されている。

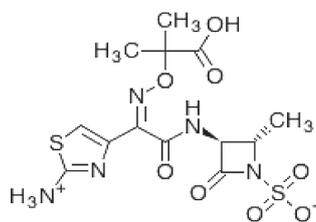


図 7-4-33 アズトレオナム

7.4.7 ペネム

<ファロペネム>

ファロペネムは1985年サントリーによりコンピュータによる分子設計の手法を使って合成された化合物で、天然には存在しない骨格であるペネムを有する。グラム陽性菌や緑膿菌を除くグラム陰性菌に有効であるうえ、βラクタマーゼに抵抗性を示す。βラクタム環に隣接する5員環に二重結合を持つことはカルバペネム系抗生物質と同じであるが、1位がペニシリンと同じく硫黄になっており、これはペニシリンとセファロスポリンのハイブリッド骨格であるとも言える。1989年からは山之内製薬と共同で開発が行われ、1997年に発売された。本剤は経口投与で使用される。

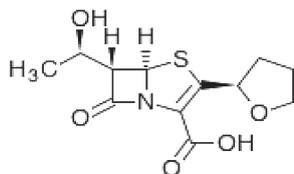


図 7-4-34 ファロペネム

参考・引用文献

- 1) 上田泰、清水喜八郎編集：βラクタム系薬，序，南江堂，1987年
- 2) Paul M Dewick 著，海老塚豊訳：医薬品天然物化学（原書第2版），p443，南江堂，2004年
- 3) ジョン・シーハン著，往田俊雄訳：ペニシリン開発秘話，p142，草思社，1994年
- 4) ジョン・シーハン著，往田俊雄訳：ペニシリン開発秘話，p106，草思社，1994年
- 5) グッドマン・ギルマン薬理書（第12版），p1903，廣川書店，2013年
- 6) グッドマン・ギルマン薬理書（第12版），p1907，廣川書店，2013年
- 7) 上野芳夫，大村智監修：微生物薬品化学（改訂第4版），p199，南江堂，2003年
- 8) US パテント：US54085244A，07/15/1947
- 9) ジョン・マン著，竹内敬人訳：特効薬はこうして生まれた，p83，青土社，2001年
- 10) Acred p et al.：B J Pharmao., p78-81，(1961)
- 11) 田中信夫・中村昭四郎：抗生物質大要 [第4版]，p46，東京大学出版会，1992年
- 12) 中江大治，二階堂進：日細菌誌 33：715-727 (1978)
- 13) 才川勇ら：薬学雑誌：97：987-994 (1977)
- 14) Wise, R. et al.：Antimicrob. Ag. Chemoth., 13, p389 (1978)
- 15) A.R.English, et al.：Antimicrob. Ag. Chemoth., 14, p414 (1978)
- 16) 大正富山医薬品インタビューフォーム：ゾシン，2017年（改訂第18版）
- 17) Kahan JS, et al.：J Antibiotics 32：p1-12, (1979)
- 18) Kahan FM, et al.：J Antimicrob. Chemother. 12 (suppleD)：p1-35, (1983)
- 19) 横田健：新しい抗生物質の使い方，第3版，p80，(株) ライフサイエンス，1992年
- 20) Sunagawa M, et al.：J Antibiotics 49, p1175-1178, (1996)
- 21) 住友製薬 20年史：p153-154, 2005年
- 22) 金沢勝則，久保田克己著，河野茂編：カルバペネムをどう使うか？ p27, 医薬ジャーナル，2010年
- 23) 西谷康宏：医療 61：p514-515, 2007年
- 24) Isoda T, et al.：J Antibiotics 59, p241-247 (2006)
- 25) Aoki, H. et al.：J. Antibiotics 29, p492-500 (1976)
- 26) Imada, A. et al.：Nature 289, p590-591 (1981)
- 27) Sykes, R.B. et al.：Nature 291, p489-491 (1981)

7.5 βラクタム系抗生物質（セフェム系）

英国オックスフォード大学で化学療法剤としてのペニシリンの発表が行われた1945年頃、イタリア、サルディニア島のカリアリにある衛生研究所のジョセッペ・ブローツは、当時深刻な問題となっていた腸チフスに有効な物質を生産するカビはないかと探していた。彼は、排水が自然に浄化されるのは、水の中に存在する病原菌も含めた細菌同士の拮抗作用によるのではないかと考え、カリアリの街の下水溝近くの海水を調べていた。そして、そこに生えていた様々なカビを見つけ、その中の一つが *Cephalosporium acremonium* に似た *Cephalosporium* 属の菌株であることを確認した。このカビの抽出液は寒天培地上でグラム陽性菌、グラム陰性菌のいずれにも有効で、同時に彼が目的としていた腸チフス菌にも有効であった。彼はこのカビの抽出物を直接患者の吹き出物に注射して、その効果を試したのち、腸チフスやパラチフスに苦しむ患者に静脈あるいは筋肉内に投与して効果を確認し、彼の所属する機関の報告書に記載した。ブローツは有望なカビおよびその抽出物を見つけたものの、彼の所属する組織ではこれ以上の展開は困難と考え、友人を介してペニシリンの再発見者の一人であるフローリーに彼の試験結果を伝え相談した。フローリーはオックスフォード大学のウィリアム・ダン病理学部にブローツの採取したカビのサンプルを送るよう勧めた。

(1) セファロスポリン C

しかしながら、このカビの生産物である新規な化合物セファロスポリン C の単離および構造決定には、その後13年もの年月が必要であった。ブローツの送った菌株は何種類かの抗菌物質を生産しており、最初に発見されたものはセファロスポリン P と名付けられた。しかし、この物質はある種のグラム陽性菌だけに活性を示し、ブローツの予測した物質ではなかった。次に発見されたものはセファロスポリン N と名付けられ、1954年にオックスフォードの研究者であるニュートンとアブラハムにより構造決定された。この物質はペニシリンに共通の母核である6-APAに、 α -アミノアジピン酸が結合したもので、新規な構造のペニシリンであることが明らかにされ、後日ペニシリン N と改名された。続いて、ペニシリン N の精製中に抗菌活性はペニシリン N の1/10と低いにも関わらず、グラム陽性菌にもグラム陰性菌にも有効な物質が、微量存在していることが明らかとなった。この物質は1955年に同じくニュートンとアブラハムにより、粗

製のペニシリン N の中から新物質として単離された。興味深かったのはこの物質がペニシリン N と異なり、薄い酸の溶液中でも安定であり、枯草菌が産生するペニシリナーゼにも抵抗性を示したことであった。更に注目したのは、当時、病院内で問題なりつつあったペニシリン耐性のブドウ球菌に対しても有効性を示したことであった。

(2) 構造決定

先に述べたように、この物質の構造決定には長い時間を必要としたが、1961年4月オックスフォード大学のグループにより、新規な抗菌性物質セファロスポリン C の構造が明らかにされた¹⁾ (図7-5-1)。この物質は D- α -アミノアジピン酸を側鎖として含み、母核にはペニシリンの6-APAの代わりに7-ACA (7-aminocephalosporanic acid) を含んでいた。この物質の構造決定には化学分解による方法に加え、当時まだ珍しかった初期の NMR や X線構造解析などが使われている。なお、後日、ペニシリン N はセファロスポリン C が生合成される際の生合成中間体であることが判明する。

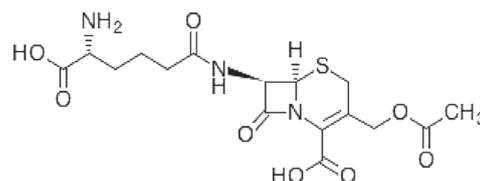


図7-5-1 セファロスポリン C

セファロスポリン C はペニシリナーゼに耐性であることから注目され開発が試みられたが、培養液中の生産量が微量であることや経口吸収されないこと、そしてほぼ同時期に開発されたペニシリン誘導体のメチシリンがペニシリン耐性菌にも有効であったため、原体での開発は中断された。また、この新規な物質を生産するカビの場合は、その培養液中に側鎖の前駆体を入れても、ペニシリン G の場合のように側鎖を取り込んだ新しいセファロスポリンを作ることは出来なかったため、利用価値が限られると見なされていた²⁾。

(3) 英国国立研究開発公社 (NRDC)

一方で、この *Cephalosporium* 属の菌株が産生する新規な抗生物質については、早くから医学的な価値があるとの考えもあり、セファロスポリンに関するその後の様々な研究成果はその都度、英国医学研究評議会 (Medical Research Council) の方針に従って特許登録され、その権利は英国国立研究開発公社 (NRDC :

National Research Development Corporation) に譲渡された。この組織は、発明を公衆の利益のために利用することを目的に1949年イギリスに設立された組織である。*Cephalosporium* 属の産生する抗生物質については、開発の初期から多くの製薬会社が興味を示していた。その理由は、母核である6-APA (図7-5-2)を原料として多くの有用な半合成ペニシリンがつぎつぎと合成され成功したのと同様に、母核である7-ACA (図7-5-3)の部分を残し、側鎖をさまざまに変えることにより、新しい半合成セファロスポリンを開発することが可能であると判断されたからである。このためには、セファロスポリンCをどうやって大量に生産するかという問題と、これをどのような方法で酵素的に分解して7-ACAを高収率に得るかは、発酵化学者に与えられた大きな宿題であった。セファロスポリンCの大量生産については、1957年に元の菌株から高産菌株のミュータント8650が得られ解決されたが、この物質から母核である7-ACAを効率よく得る方法については発酵法(酵素法)では成功しなかった。

このような状況下、1962年末にインディアナポリスのイーライ・リリー研究所のモーリンらによって、セファロスポリンCから高純度の7-ACAを得る巧妙な化学的方法が発明され、NRDCに報告された³⁾。原料となる7-ACAを大量に得ることが可能となったことから、セファロスポリンの研究・開発は新たな展開を見せることになる。また、その後、同じリリー社によりペニシリン骨格からセファロスポリン骨格へと化学的に変換可能な方法が開発され、これが更に安価にセファロスポリン母核を作り出すことを可能にした。

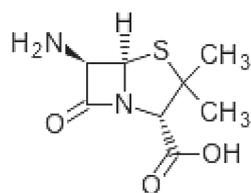


図7-5-2 6-APA

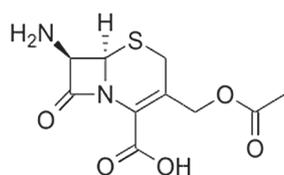


図7-5-3 7-ACA

<不文律>

イギリスには伝統的に、病気の治療法など人の健康に関与するような発明に関しては、これを独占し利益を上げるようなことをしてはならないという不

文律があった。オックスフォード大学のグループによりペニシリンの有効性が確認された時、チェインらは特許の取得を強く主張したが、大学の倫理委員会により拒否されてしまったという経緯があった。一方、アメリカにはこのような考え方はなく、結果的にペニシリン開発に関する多くの特許や工業所有権はアメリカに帰属し、後日イギリスはペニシリンの製造に関して、アメリカに特許使用料を支払うというような矛盾が生じた。NRDCはこのような過去の苦い経験から設立されたと考えられる。

(4) 多様な半合成セファロスポリンと世代分類

6位側鎖だけが修飾可能なペニシリン母核の6-APAと異なり、セファロスポリン母核の7-ACAは3位と7位の2か所が比較的容易に化学修飾できる。そのため、ペニシリンよりも多様な構造変換が可能であり、置換基の組み合わせにより、きわめて多くの誘導体の合成が可能となった。結果的にβラクタム系抗生物質に分類される薬剤群の中で、セファロスポリンから圧倒的に多くの製品が生み出されることになる。このため、後日、一定の分類方式が望まれるようになった。結果として、少々独断的との意見もあるが“世代”による分類方式が受け入れられ易く、また有用であるとして今日も採用されている。これは薬剤の開発された時期を中心に、構造的特徴、抗菌スペクトル、βラクタマーゼに対する安定性などが加味された分類方式である。前の世代の持つ弱点を補完する目的で、次の世代のセフェム系抗生物質が開発されてきたという経緯ではあるが、世代それぞれに独自の役割があり、時期的に新しい第三世代が第一世代、第二世代より全ての点で優れている、というような類のものではない。

また、カビの一種である*Cephalosporium*属から7-ACA骨格を持ったセファロスポリンCが得られたように、後に放線菌*Streptomyces*属から7位にα-メトキシ基を有するセファマイシンが発見される。これらを併せてセフェム系抗生物質と総称されるが、後には母核の硫黄の代わりに酸素を持つオキサセフェムが全合成された。ここではオキサセフェムも併せてセフェム系抗生物質に分類する。

7.5.1 注射用セフェム系抗生物質

1959年頃から順次、イギリスのグラクソ社、アメリカのリリー、スクイブ、メルク、ファイザー、スミスクライン各社そして、スイスのCIBA社、イタリアの

ファームイタリア社などが次々とセファロスポリン開発に関する契約をNRDCと結んだ。1961年には日本の藤沢薬品がNRDCと特許に関する契約を結んでいる。藤沢薬品の社史には、この時NRDCに支払った初回契約金は15,000ポンド（1,500万円相当）であり、当時の藤沢薬品の年間研究費実績の7.7%に相当したと書かれている。また、その時NRDCから受け取った菌株のセファロスポリンC生産能力は、1mlあたり約0.14mgと極めて低かったとも述べられている⁴⁾。

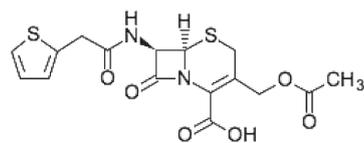


図 7-5-4 セファロチン

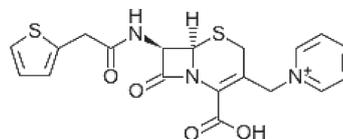


図 7-5-5 セファロジン

(1) 第一世代セフェム系抗生物質

1960年以前、グラム陽性菌に対して有効な抗生物質として、ペニシリンGが広く使われていたが、この薬はペニシリナーゼ産生ブドウ球菌とグラム陰性桿菌にはほとんど効果を示さなかった。1960年頃に新しく開発された薬剤の中でメチシリンは前者に有効で、アンピシリンは後者に有効であったが、両者に対して有効な物質は存在しなかった。セファロスポリンはこの両者に有効であったことから注目された。

<セファロチン>

<セファロジン>

NRDCと契約した10社近い製薬会社が開発競争を行う中、1962年には米国リリー社の研究陣が世界初の注射用セファロスポリン誘導体、セファロチンの開発に成功した。この薬剤は臨床家に提供された初めてのセフェム系抗生物質となった⁵⁾。次いで1964年にはイギリスのグラクソ社とリリー社が世界で2番目の注射用セフェム系抗生物質となるセファロジンの開発に成功した。セファロジンは3位にピリジニウムを導入することによりベタイン構造とされた初めての薬剤であり、セファロチンに比べ血中半減期が延長している。7位側鎖にチオフェン-2-アセチル基をもつ両剤は広範囲な抗菌スペクトラムを有しており、グラム陽性菌への活性は比較的強く、グラム陰性菌への活性は少し弱かった。また、梅毒スピロヘータにもペニシリンと同程度の抗菌作用を示し、ペニシリン分解酵素に安定であるためペニシリン耐性ブドウ球菌にも有効であった。その構造の類似性からペニシリンとの交差アレルギーが心配されたが、その出現頻度は低く、ペニシリン過敏症の患者に使用しても特別な反応はほとんどないと報告された⁶⁾。日本においては、1965年に鳥居薬品がセファロジンの輸入販売を、また1966年には塩野義製薬がセファロチンの輸入販売を開始している。

<セファゾリン>

世界中の製薬会社がセファロスポリン誘導体の研究を活発化する中で、1968年藤沢薬品中央研究所の刈米和夫らがセファゾリンの開発に成功した⁷⁾。彼らの誘導体研究における成果は、3位にメチルチアジアゾリル基を導入し、7位側鎖にテトラゾール基を導入するという画期的な化学修飾を行った点にある。セファゾリンは、先に開発されたセファロチン、セファロジンに比べて抗菌活性、体内動態、副作用が大幅に改善されており、この構造修飾上の成果はその後のセファロスポリン修飾に多大の影響を与えた。セファゾリンは国産初の注射用セフェム系抗生物質として、1971年にセファメジン®の商品名で発売された。セファゾリンは肺炎桿菌や大腸菌などのグラム陰性菌にも強い抗菌活性を示し、血中の持続時間が長いことや腎毒性が低いことが評価され、1978年から1980年までの3年間、我が国医薬品売上高でトップの座を占めた。また、1980年の日本における注射用セフェム系抗生物質の売り上げは約2,000億の規模であったが、その中でセファゾリンは25%近いシェアを占めた⁸⁾。世界的に見ても、1984年の抗生物質の世界市場規模は95億ドルであったが、その内訳としてはセフェム系抗生物質が53%で、そのうち注射薬が62%を占め、なかでもセファゾリンが15%とトップの位置を占めたとされている⁹⁾。

セファロチン、セファロジンそしてセファゾリンはいずれも当時問題となっていたペニシリン耐性のブドウ球菌に有効で、かつ大腸菌などの主なグラム陰性菌にも良い抗菌力を示した。特にセファゾリンは抗菌活性、体内動態、副作用が大幅に改善された薬剤として、発売から45年以上経った今日でもセフェム系抗生物質の標準的な注射用薬剤として使用されている。これらは便宜上、第一世代のセフェム系抗生物質と呼ばれるが、セファゾリンはその代表的な薬剤である。

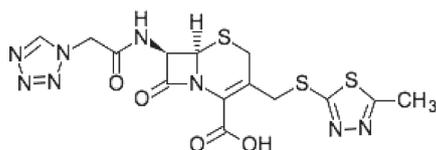


図 7-5-6 セファゾリン

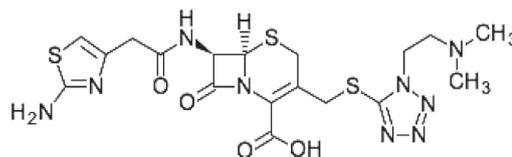


図 7-5-7 セフォチアム

(2) 第二世代セフェム系抗生物質

第一世代のセフェム系抗生物質はグラム陽性菌に対して優れた抗菌活性を有しており、ペニシリナーゼ型 β ラクタマーゼにも安定であったが、グラム陰性菌、特にセファロスポリナーゼ型 β ラクタマーゼを産生するグラム陰性菌に対しては十分な抗菌活性を有しておらず、臨床上有用性の高い薬剤とは言えない状況が生じてきた。このため更なる抗菌スペクトルの拡大とセファロスポリナーゼに対する抵抗性の強化を目指した開発競争が始められ、その中からセフォチアムやセフロキシム、セファマンドールなどが開発されてきた。第二世代の薬剤はグラム陽性菌に対する抗菌力を保ったまま、グラム陰性菌に対する抗菌活性が大幅に改善されている。これら第二世代セフェム系抗生物質の7位あるいは3位側鎖に使用された様々な置換基の置換基効果は抜群にすぐれており、次に続く第三世代のセフェム系抗生物質の開発においても広く採用された¹⁰⁾。

<セフォチアム>

セフォチアムは、1978年武田薬品の沼田光男らにより開発された、7位側鎖に2-アミノチアゾール基を導入した最初のセファロスポリンである。彼らは7位側鎖アシル基の α 位に存在する活性水素が β ラクタム環の反応性を高め、ひいては抗菌力の増強に寄与するのではないかと考えた。そこで有機化学的に極めて活性な水素を持つ様々な β -ケト酸の7位への導入を検討した。その過程で、 β -ケト酸の γ 位にチオシアネート基($-S-C=N$)基を導入した化合物が閉環反応を起こすことを見出し、様々な誘導体検討の中から2-アミノチアゾール基に行き着く。7位にこの基を持つセファロスポリンは抗菌力が極めて強く、かつ広い抗菌スペクトルを持つことを見出した¹¹⁾。7位側鎖にアミノチアゾールを持ったセフォチアムはペプチドグリカントランスペプチダーゼに対する親和性が増し、阻害活性が強化されているだけでなく、グラム陰性菌外膜の透過性も改善されている。このため、7位の2-アミノチアゾール基はその後開発される多くのセフェム系抗生物質に採用された。本研究に対しては、昭和56年度の近畿化学工業会化学技術賞が沼田に贈られている¹²⁾。

<セフロキシム>

セフロキシムは1973年に英国グラクソ社のO'Callaghanらにより開発された β ラクタマーゼに安定な注射用セファロスポリンである。彼らは β ラクタマーゼに対する抵抗性を高めるために7位アミノ基のアシル側鎖について検討し、 α -メトキシミノフリルアセトアミドの導入が、高い抗菌活性を保持したまま β ラクタマーゼに対する安定性を増強することを見出した¹³⁾。7位側鎖のメトキシミノ基が、 β ラクタマーゼによるラクタム環に対する攻撃を立体的に阻害すると考えられている。セフロキシムは7位側鎖に α -メトキシミノ基を導入した最初のセファロスポリンであり、この構造も後に開発される多くのセフェム系抗生物質に応用されることになる。

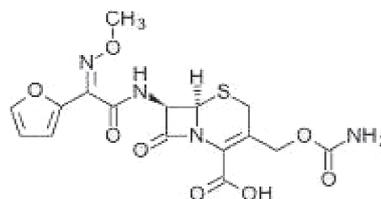


図 7-5-8 セフロキシム

<セファマンドール>

セファマンドールは1972年アメリカのリリー社により開発された注射用セフェム系抗生物質である¹⁴⁾。3位側鎖にN-メチルテトラゾール基を持つセファマンドールはセフォチアムに類似の抗菌スペクトルを示す。セファマンドールに使われた3位側鎖、N-メチルテトラゾール基はグラム陰性菌全般に対する抗菌力を強化すると言われており、その後第三世代セフェム系抗生物質やオキサセフェム系抗生物質にも応用されるが、特にセファマイシン系抗生物質に多く採用されている。

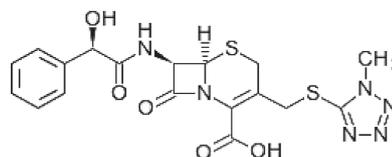


図 7-5-9 セファマンドール

(3) 第三世代セフェム系抗生物質

第二世代のセフェム系抗生物質の特徴である「グラム陰性菌の外膜透過性の改善、作用点に対する親和性の増加、そしてセファロスポリナーゼに対する安定性の増強」を一つの抗生物質の構造の中に実現しようとする試みが、世界中の主な製薬会社で活発に開始された。このような状況の中から第三世代のセフェム系抗生物質と呼ばれる多様な誘導体が作り出されてきた。特にセフォチアムとセフロキシムの7位側鎖を合体した2-アミノチアゾイルメトキシイミノ基の導入によりセファロスポリナーゼに安定で、抗菌スペクトルの広い様々な薬剤が生まれてきた。

(3-1) 第三世代セフェム系抗生物質（ブドウ球菌に適応なし） ＜セフォタキシム＞

セフォタキシムは1978年、ドイツのヘキスト社とフランスのルセル・ユクラフ社の共同研究により開発・発表された注射用セフェム系抗生物質である。7位側鎖に2-アミノチアゾイルメトキシイミノ基を導入することにより、強い抗菌活性と広い抗菌スペクトル、およびβラクタマーゼに対する安定性を強化した、いわゆる第三世代という新世代セフェム系抗生物質の先駆けとなった化合物である¹⁵⁾。この特徴的な7位側鎖は、その後開発される多くのセフェム系抗生物質に多大な影響を与えることになる。日本ではルセル・ヘキスト社により1981年に上市されている。

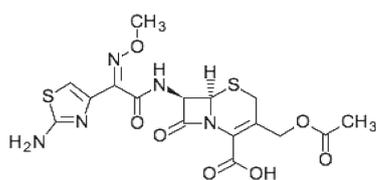


図 7-5-10 セフォタキシム

＜セフチゾキシム＞

セフチゾキシムは1979年、藤沢薬品研究所で高谷隆雄らにより、エンテロバクター、セラチアや緑膿菌などの弱毒性グラム陰性桿菌に有効で、βラクタマーゼに対する高い安定性を兼ね備えた薬剤を目指して開発された注射用セフェム系抗生物質である¹⁶⁾。彼らは1975年に同じ藤沢薬品研究所で天然から発見された単環性抗生物質ノカルディシンAの7位側鎖に認められた特異なおキシイミノ基に注目し、7位側鎖におキシイミノ酢酸基を持つ数多くの誘導体を合成した。これらの中から7位側鎖にメトキシイミノ基を持ち、3位には置換基を持たないという構造的特徴を持つセフチゾキシムを見出した。セフチゾキシムはほ

んど代謝を受けず、静注で80~90%が尿中に活性未変化体として排泄される。本剤は藤沢薬品により1981年に上市されている。

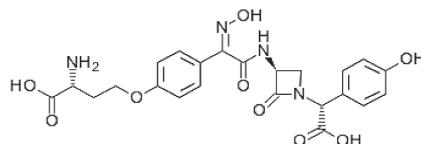


図 7-5-11 ノカルディシン A

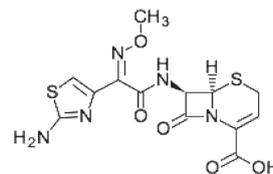


図 7-5-12 セフチゾキシム

＜セフメノキシム＞

セフメノキシムは1976年武田薬品の落合道彦らにより開発された。武田薬品は7位側鎖にアミノチアゾール環を導入することにより抗菌力の優れた第二世代の代表的なセフェム系抗生物質であるセフォチアムの開発に成功していたが、その経験をもとに、よりグラム陰性菌に有効で、βラクタマーゼにも安定な化合物を探索した。その中でアミノチアゾリル基のα位にヒドロキシイミノ基あるいはアルコキシイミノ基を持つ誘導体の中に、広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を持つものが見つかり、βラクタマーゼに対する安定性や動物実験による安全性の検討結果から選び出されたのがSCE-1365と付番されたセフメノキシムである¹⁷⁾。セフメノキシムは1988年に上市された。

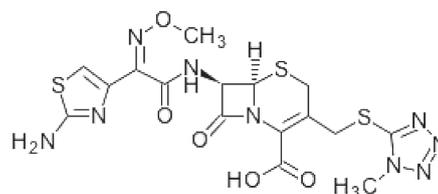


図 7-5-13 セフメノキシム

これら3剤（セフォタキシム、セフチゾキシム、セフメノキシム）は第三世代の代表的な注射用セフェム系抗生物質に分類されるが、2-アミノチアゾイルメトキシイミノ基という特長的な7位側鎖を採用するに至った経緯はそれぞれ異なる。

(3-2) 第三世代セフェム系抗生物質（ブドウ球菌に適応なし／緑膿菌に適応あり） ＜セフォペラゾン＞

セフォペラゾンは1978年、富山化学の才川勇らに

より開発された第三世代セフェム系抗生物質で、緑膿菌に有効であることが特徴である。先にペニシリンの開発において6-APAの6位に2,3-dioxopiperazine carbonyl基を導入したピペラシリンを開発していたが、同じ側鎖を7-ACAに導入して開発された。また、3位には第二世代のセファマンドールで使われたメチルテトラゾール基を結合して抗菌力の増加が試みられている。また、ピペラシリンと異なり、7位のフェニル基に代わりヒドロキシフェニル基が導入され、毒性の低減と体内動態の持続性が高められている¹⁸⁾。

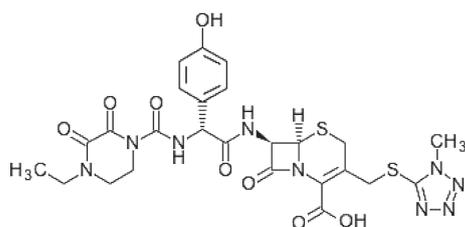


図 7-5-14 セフォペラゾン

(3-3) 第三世代セフェム系抗生物質 (ブドウ球菌に適応あり) ＜セフトリアキソン＞

セフトリアキソンは1978年スイスのホフマン・ラ・ロシュ社で開発された注射用セフェム系抗生物質である¹⁹⁾。この世代の他の薬剤と同じく7位側鎖にメトキシイミノ基とメチルチアゾリル基を持ち、セフチゾキシムおよびセフォタキシムに非常に類似した *in vitro* 活性を示すが3位にトリアジン環を持つことにより半減期が7~8時間と長いという特徴を持つ。

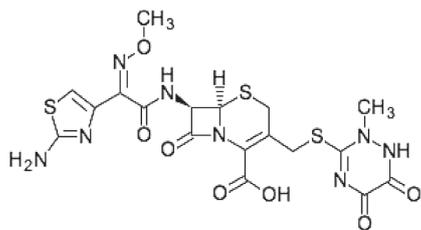


図 7-5-15 セフトリアキソン

(3-4) 第三世代セファム系抗生物質 (ブドウ球菌に適応あり/緑膿菌に適応あり)

＜セフトラジジム＞

セフトラジジムは1978年にイギリスのグラクソ社により開発された注射用セフェム系抗生物質であり、緑膿菌に適応を持つ²⁰⁾。グラクソ社では外膜透過性とβラクタマーゼに対する安定性を創り出すことを目的に、7位側鎖にカルボキシプロピルオキシイミノアセチル基を導入し、3位に極性が大きく電子吸引性をつピリジニウムメチル基を導入して、緑膿菌に対しても有効な本剤を創製した。

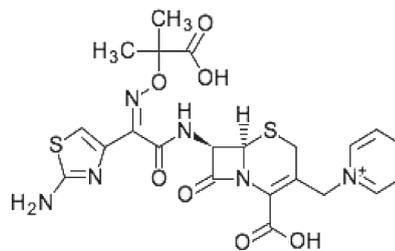


図 7-5-16 セフトラジジム

(4) 第四世代セフェム系抗生物質

グッドマン、ギルマンの薬理書(2013年版)によれば、第四世代セフェム系抗生物質は、有効菌種に関して第三世代に匹敵するが、ある種のβラクタマーゼによる加水分解に対する安定度が増加していると記載され、セフェピムについてのみ記載されている²¹⁾。ここでは日本での分類に従いセフォゾプランもこの群に組み入れる。これら2剤は3位側鎖と2位カルボキシル基の間でベタイン構造を取っており、緑膿菌に対する抗菌力の増強が図られている。一般に世代が上がるとグラム陽性菌に対する活性が下がる傾向があるが、この世代は緑膿菌に加え、ブドウ球菌などグラム陽性菌にも良好な活性を持つ。

＜セフェピム＞

セフェピムは、1981年10月ブリストル萬有研究所において開発された注射用セフェム系抗生物質である。本剤は、セフェム骨格の7位側鎖にアミノチアゾリルメトキシイミノ基を持ち、グラム陽性菌に対する抗菌力を保持すると共に、3位側鎖のN-メチルピロリジニウムメチル基と2位のカルボキシル基との間でベタイン構造を作り、緑膿菌を含むグラム陰性菌の外膜透過性を向上させることにより強い抗菌力を示す。また、各菌種の産生するβ-ラクタマーゼに対して親和性が著しく低いことが認められている。1995年6月に承認を得て発売に至った²²⁾。

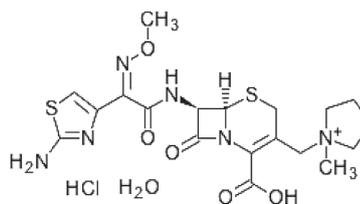


図 7-5-17 セフェピム

＜セフォゾプラン＞

武田薬品では黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にまで有効な、広範囲に及

ぶ抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有する新しいセフェム系抗生物質の探索研究を行い、1985年、セフェム骨格の3位側鎖に陽電荷を非局在化させたイミダゾピリダジニウム基を、7位側鎖にはセフェピムと異なり、アミノチアジアゾリルメトキシイミノアセチル基を導入した新しいセフェム系抗生物質セフォゾプランを見いだした。本剤は、ペタイン構造を保つことにより緑膿菌の細胞外膜透過性を保持しつつ、イミダゾピリダジニウム基の陽電荷を非局在化させることにより疎水性を高め、第三世代セフェム系抗生物質の弱点であったブドウ球菌などの厚い細胞壁の透過性を向上させたものである²³⁾。1995年に武田薬品より発売された。

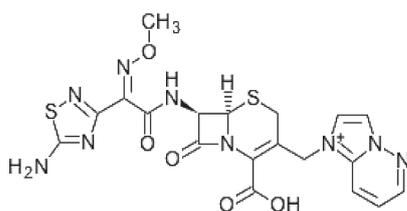


図 7-5-18 セフォゾプラン

7.5.2 セファマイシン系抗生物質

天然のペニシリンやセファロスポリンなどのβラクタム系抗生物質が、いわゆるカビの代謝産物として得られていたのに対して、1972年メルク社研究所のスタブレイやミラーらにより、放線菌 *Streptomyces griseus* の培養液からセファマイシン A と B が、*Streptomyces lactamdurans* の培養液からセファマイシン C が単離され構造決定がなされた。これらはいずれも7位にα-メトキシ基を持つセフェム系抗生物質であり、ストレプトマイシンやエリスロマイシンのように放線菌により生産されることからセファマイシン (cephamycin) と呼ばれるようになった。名前の「-マイシン」は、放線菌の学名 *Streptomyces* の「-myces」にちなんで付けられている。また、これとは別に、1971年ナガラジャンらによってもセファマイシン C の発見が報告されている²⁴⁾。この7位メトキシ基の存在 (立体的な“かさ高さ”の増加が原因とされる) によりセファマイシンはβラクタマーゼに抵抗性があることが明らかにされた。

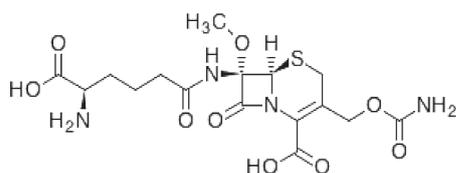


図 7-5-19 セファマイシン C

(1) セファマイシン系第一世代抗生物質

<セフォキシチン>

セファマイシンの発見をきっかけにしてセファマイシン系抗生物質の探索が開始され、カラディらにより1972年にセフォキシチンが半合成された²⁵⁾。

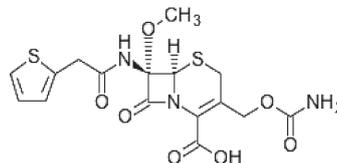


図 7-5-20 セフォキシチン

セフォキシチンに続き7-α位にメトキシ基を有するセファマイシン系抗生物質としてはセフメタゾール、セフォテタン、セフオペラゾン、セフミノクスが開発・上市された。この7位の特異な官能基は次の項で述べるオキサセフェムにも採用されている。

(2) セファマイシン系第二世代抗生物質

<セフメタゾール>

国内においては三共の発酵研究所も、1971年にはセファマイシン C を生産する菌の分離に成功していた。原料としてのセファマイシン C の量産研究とは別に、誘導体の合成研究は中央研究所で行われ、1976年、中尾英雄らにより7-β位にシアノメチルチオアセチル基を、3位にN-メチルテトラゾールを有するセフメタゾールを合成した²⁶⁾。この薬剤は主要グラム陰性菌に対する抗菌力において、従来のセフェム系抗生物質より優れていたと記載されている。セフメタゾールは国産初の注射用セファマイシン系抗生物質として1980年2月に発売された。

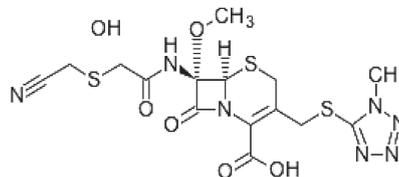


図 7-5-21 セフメタゾール

(3) セファマイシン系第三世代抗生物質

<セフミノクス>

1973年、明治製菓中央研究所は放線菌 *Streptomyces chartreusis* の培養物の中にセファマイシン系抗生物質 SF-1623 を見出した。岩松勝義らは天然のセファマイシン系抗生物質の多くが7位側鎖にアミノ酸構造を有することに着目し、7位側鎖にアミノ酸構造を有する種々の化合物を合成し検討した。その結果、7位側鎖

にD-アミノ酸であるD-システインを持つセフミノクスが、1978年に開発された²⁷⁾。セフミノクスはペニシリン結合蛋白に結合して細胞壁合成を阻害するのに加え、側鎖のD-アミノ酸部分が細菌のペプチドグリカンに結合して溶菌を促すとされている。本剤は1987年発売された。

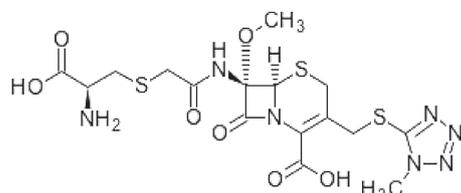


図 7-5-22 セフミノクス

7.5.3 オキサセフェム系抗生物質

オキサセフェム系抗生物質はセフェム骨格の5位の硫黄を酸素に置換すると共に、7- α 位にメトキシ基を導入した物質であり、抗菌力の強化と抗菌スペクトルの拡大および β ラクタマーゼに対する安定性の向上を目指して、理論的に分子設計され合成された化合物である。ラタモキシセフはグラム陰性桿菌に対する抗菌力に優れ、フロモキシセフはグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広い抗菌力を示す。また、7位にメトキシ基を持つのでセファマイシンで見られたようにセファロスポリナーゼに対して抵抗性を示す。いずれも注射剤として用いられる。

<ラタモキシセフ>

ラタモキシセフは1978年、塩野義製薬の成定昌幸、永田亘らにより開発された世界初のオキサセフェム系注射用抗生物質である²⁸⁾。天然に発見される多様な β ラクタム骨格に注目して、化学合成によりセフェム骨格の硫黄を酸素原子に置き換えた物質である。このオキサ変換はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対する抗菌活性の増大をもたらし、更に7- α メトキシ基の導入により β ラクタマーゼに対する安定性ももたらした。本剤は1982年に発売された。

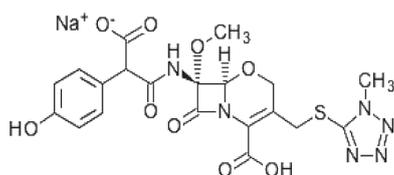


図 7-5-23 ラタモキシセフ

<フロモキシセフ>

フロモキシセフはラタモキシセフに続いて塩野義製薬の辻照二らにより開発されたオキサセフェム系の注射用抗生物質である²⁹⁾。グラム陽性菌に対してはラタモキシセフに比べ

て抗菌力が改善されていることと、MRSAが産生するペニシリン結合タンパクPBP-2'を誘導し難いこと、また体内でほとんど代謝を受けず未変化体のまま尿中に排泄されるなどの特徴を持つ。本剤は1988年に発売された。

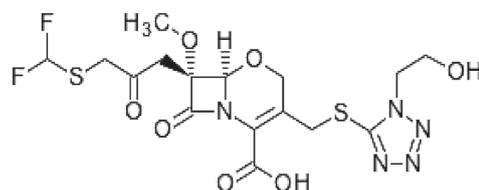


図 7-5-24 フロモキシセフ

7.5.4 配合剤

<セフォペラゾン・スルバクタム>

セフォペラゾンは1978年富山化学により開発された第三世代のセフェム系抗生物質である。またスルバクタムは米国ファイザー社により1977年に開発された β ラクタマーゼ阻害薬である。セフォペラゾン・スルバクタムの配合剤はセフォペラゾンとスルバクタムを1:1の割合で配合した静注用製剤であり、1986年に発売された。

表 7-5-1 注射用セフェム系抗生物質

世代	抗菌スペクトラム	抗菌薬	
		セフェム系	セファマイシン系
第一世代	グラム陽性菌 一部の強毒グラム陰性菌	セファロチン (CET) セファンリン (CEZ)	
第二世代	第一世代+ β ラクタマーゼに安定	セフォチアム (CTM)	セフメタゾール (CMZ)
第三世代	第二世代+グラム陰性菌 (ブドウ球菌に適応なし)	セフォタキシム (CTX) セフチゾキシム (CZS) セフメノキシム (CMX)	ラタモキシセフ* (LMOX) セフミノクス (CMNX)
	+緑膿菌に適応あり	セフォペラゾン (CPZ)	
	第二世代+グラム陰性菌 (ブドウ球菌に適応あり)	セフトリアキソン (CTRX)	フロモキシセフ* (FMOX)
	+緑膿菌に適応あり	セフトジジム (CAZ) セフォペラゾン・スルバクタム** (CPZ-SBT)	
第四世代	第三世代+ブドウ球菌+ 緑膿菌	セフェピム (CFPM) セフォゾラン (CZOP)	

* オキサセフェム

** 配合剤

(分類は開発経緯を参考に筆者がまとめたものであり、臨床使用の参考とすべきものではない)

7.5.5 経口用セフェム系抗生物質

1962年には、最初の注射用のセフェム系抗生物質としてセファロチンやセファロリジンが合成されていた。しかし、これらの薬剤は経口投与しても効率的には吸収されないため、並行して経口用のセフェム系抗生物質の合成も試みられていた。1965年に最初の経口用セフェム系抗生物質としてセファログリシン (図 7-5-25) が開発され、続いて1967年にセファレキシンが、1969年にはセフラジンは、1972年にはセファトリジンなどが相次いで開発された。これらはいずれも7位側鎖にアミノ基を導入して腸管からの吸収性が高められている。また、経口吸収性の改善は3位に存在する側鎖の性状に

よっても影響されると考えられている。これらの薬剤は、開発当初グラム陽性菌と一部のグラム陰性桿菌に有効な経口投与可能な抗生物質として脚光を浴びた。

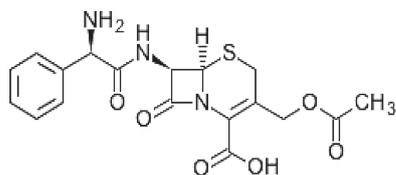


図 7-5-25 セファログリシン

(1) 経口用第一世代セフェム系抗生物質

この世代の代表的な薬剤としては、アンピシリンの側鎖をセフェム系抗生物質に応用したセファレキシンがその代表である。後に述べるセファクロル、セフロキサジンも含めいずれもアンピシリンと同じ α アミノベンジル基が7位側鎖に導入され、更に3位には立体的に小さな置換基が採用されている。

<セファレキシン>

1967年に英国グラクソ社と米国イーライ・リリー社から、経口吸収性がよく生体内で不活化されず全身感染症に使用可能な経口用セフェム系抗生物質セファレキシンが発表された。セファレキシンはセファログリシン3位側鎖のアセトキシル基を加水分解により除去して得られる。3位のメチル基が経口吸収に関係していると言われている。

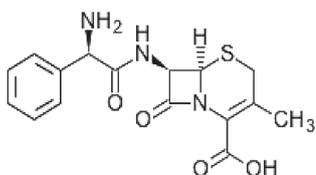


図 7-5-26 セファレキシン

<セファクロル>

セファクロルは1977年米国イーライ・リリー社により、セファレキシンの合成法を研究している過程で見出された。合成法の検討中に3位にクロル基の付いた3-クロロセフェム化合物が得られ、これが優れた抗菌活性を示したため、3位を固定し7位側鎖を様々に修飾する中から、経口吸収性の良いセファクロルが開発された³⁰⁾。

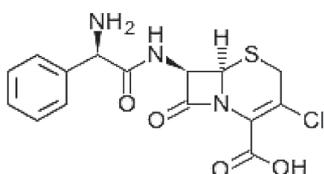


図 7-5-27 セファクロル

<セフロキサジン>

セフロキサジンは1972年スイスのチバガイギー社の Scartazzini らにより合成された経口用セフェム系抗生物質である。彼らはそれまでに開発された経口投与可能なセフェム系抗生物質であるセファログリシン、セファレキシンと、注射用セフェムとの構造的な違いを検討する中で、3位の置換基により吸収性が大きく影響されることに気が付いた。抗菌力および安定性を考慮して様々な3位側鎖を検討した結果、3位にメトキシ基を有するセフロキサジンに行き着いた。現在、セフロキサジンは小児用の経口剤として販売されている。

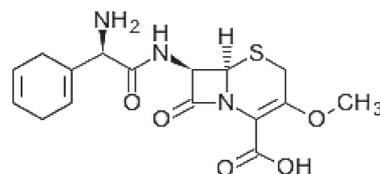


図 7-5-28 セフロキサジン

(2) 経口用第二世代セフェム系抗生物質

第二世代の特徴としては、 β ラクタマーゼに安定な薬剤として開発された第二世代注射用セフェム系抗生物質を利用し、母核の2位にあるカルボン酸をエステル型に変えたプロドラッグ型の製剤として開発された点にある。これらの化合物はいずれも腸内のエステラーゼにより加水分解されて活性本体となる。

<セフロキシム・アキセチル>

セフロキシム・アキセチルは1976年にグラクソ社で開発された経口用セフェム系抗生物質である。注射用セフェム系抗生物質として開発されたセフロキシムのカルボキシル基をエステル化したプロドラッグである。彼らはセフロキシムのセフェム骨格2位のカルボキシル基をアセトキシエチル化することにより、良好な経口吸収性を示すセフロキシム・アキセチルを開発した³²⁾。日本では1982年より基礎・臨床試験が開始され、1988年に上市された。

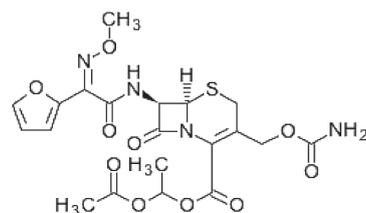


図 7-5-29 セフロキシム・アキセチル

<セフォチアム・ヘキセチル>

セフォチアム・ヘキセチルは第二世代の注射用セ

フェム系抗生物質セフォチアムのエステル型プロドラッグである。武田薬品ではセフォチアムのプロドラッグを開発する中から、1983年、2位のカルボキシル基に環状アルキルをエステル結合することが優れた経口吸収性を示すことを見出し、セフォチアム・ヘキセチルを開発した。本剤は1990年承認を取得し、同年発売が開始された。

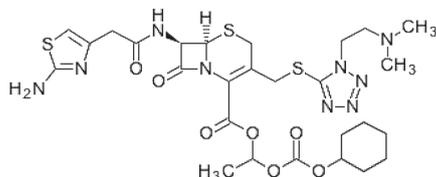


図 7-5-30 セフォチアム・ヘキセチル

(3) 経口用第三世代セフェム系抗生物質

第二世代はグラム陽性、グラム陰性菌の両方に対して良い抗菌力を持つが、第三世代になるとグラム陰性菌および日和見感染菌に対しての抗菌力を有する一方、ブドウ球菌に対する抗菌力の弱いものもある。セフィキシム、セフチブテンおよびセフジニルを除き、すべて経口吸収性を高めるためエステル型のプロドラッグとして開発された。

(3-1) 経口用第三世代セフェム系抗生物質（ブドウ球菌に適応なし）

<セフィキシム>

セフィキシムは1980年藤沢薬品の高谷隆雄らにより創製された経口用セフェム系抗生物質である³³⁾。彼らは第三世代の注射用セフェム系抗生物質であるセフチゾキシムを開発する過程において、7位のメトキシイミノ基を他のアルコキシイミノ基に変換すると経口吸収性に大きな影響を与えることを見出し、様々な誘導体を検討する中から7位にカルボキシメトキシイミノ基を持つセフェムが、経口吸収性を持つと共に注射用第三世代セフェム系抗生物質と同等の抗菌力を持つことを見出した。更に体内動態、安全性を比較検討する中から3位にビニル基をもつセフィキシムが選択された。セフィキシムはβラクタマーゼに対し安定で、セファクロル、セファレキシム、アモキシシリン等の耐性菌に対しても強い抗菌力を有していた。本剤は1987年に発売された。

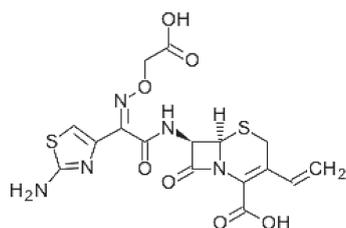


図 7-5-31 セフィキシム

<セフテラム・ピボキシル>

セフテラム・ピボキシルは1984年富山化学の貞木浩らにより開発された経口用セフェム系抗生物質である³⁴⁾。富山化学では、より広い抗菌スペクトルを持ち、かつβラクタマーゼに安定な経口剤を目指して、セフェム骨格の3位に着目して検討を行った。その結果3位に5-methyl-2H-tetrazol-2-yl-methyl基を持つ物質が強い抗菌力を持ち、更にそのピバロイルオキシメチルエステルの経口吸収性が優れていることを見出した。本剤は1987年に上市された。

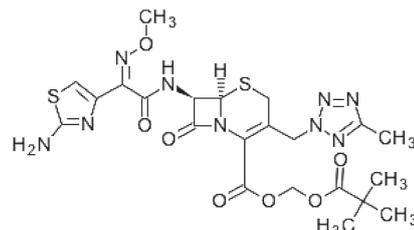


図 7-5-32 セフテラム・ピボキシル

<セフチブテン>

セフチブテンは1986年に塩野義製薬の吉田正らにより開発された経口用セフェム系抗生物質である³⁵⁾。本剤はセフェム骨格の3位に置換基を持たず、非エステル型で、かつ7位にカルボキシブテノイル基を含むという特異な構造を持っており、優れた経口吸収性を示す。本剤は1992年に上市された。

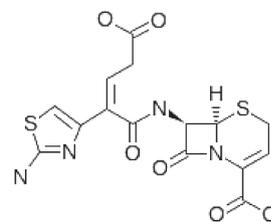


図 7-5-33 セフチブテン

(3-2) 経口用第三世代セフェム系抗生物質（ブドウ球菌に適応あり）

<セフポドキシム・プロキセチル>

セフポドキシム・プロキセチルは三共が1982年にCS807として開発した経口用セフェム系抗生物質である。セフポドキシムの2位カルボキシル基をイソプロポキシカルボニルオキシエチル誘導体として経口投与を可能にしたプロドラッグである。本剤は内服後、腸管壁のエステラーゼにより速やかに加水分解されて活性体セフポドキシムに変換される。セフポドキシムは各種のβラクタマーゼに安定で、グラム陽性菌だけでなく、グラム陰性桿菌に広範囲な抗菌スペクトルを有している一方、緑膿菌には抗菌力を示さない。1989年9月に承認された。

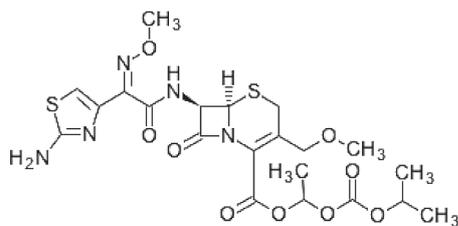


図 7-5-34 セフポドキシム・プロキセチル

<セフジニル>

セフジニルは藤沢薬品研究所において開発された経口用セフェム系抗生物質で、非エステル型で3位にセフィキシムと同じビニル基を持つことが特徴であり、7位には2-アミノチアゾリルヒドロキシイミノ基を有する。本剤は各種βラクタマーゼに安定で、グラム陽性菌・陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有している。本剤は1991年10月4日に承認を得、同年発売された³⁶⁾。

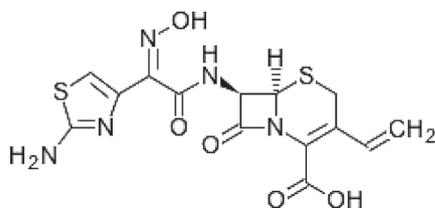


図 7-5-35 セフジニル

<セフジトレン・ピボキシル>

セフジトレン・ピボキシルは、1984年、明治製菓薬品総合研究所で、グラム陰性菌と同様にグラム陽性菌にも強い抗菌力を持つ物質を目指して合成された経口用セフェム系抗生物質である。活性本体であるセフジトレンの2位カルボン酸にピバロイルオキシメチル基（ピボキシル基）をエステル結合させ、経口吸収性を高めたエステル型プロドラッグである。3位側鎖にビニル基を介してチアゾール基を有する物質が、グラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示すことを見出し開発が決められた。1994年4月に製造承認を得、上市された³⁷⁾。

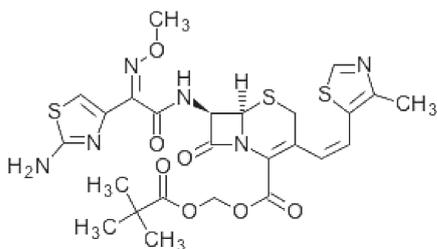


図 7-5-36 セフジトレン・ピボキシル

<セフカペン・ピボキシル>

セフカペン ピボキシルは1985年塩野義製薬研究所

で創製されたエステル型経口用セフェム系抗生物質である。同社ではグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する化合物を見出すため、セフェム母核の3位および7位両側鎖部分の化学修飾による合成、スクリーニングを進める中で、セフカペンを創製した。しかし、セフカペンは経口吸収されないことから種々のエステル化を試み、最も良好な経口吸収を示す化合物として、ピバロイルオキシメチルエステルであるセフカペン・ピボキシルを選択した。1997年4月に製造承認を取得し同年販売を開始した³⁸⁾。

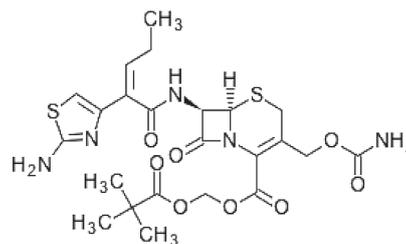


図 7-5-36 セフカペン・ピボキシル

表 7-5-2 経口セフェム系抗生物質

世代	抗菌スペクトラム	抗菌薬
第一世代	グラム陽性菌、一部の強毒グラム陰性菌	セファレキシム (CEX) セファクロル (CCL) セフロキサジン (CXD) *
第二世代	第一世代+βラクタマーゼに安定(ブドウ球菌に適応あり)	セフロキシム・アキシセチル(CXM-AX) セフォチアム・ヘキシセチル (CTM-HE)
第三世代	第二世代+弱毒グラム陰性菌(ブドウ球菌に適応なし)	セフィキシム (CFIX) セフチブテン (CETB) セフテラム・ピボキシル (CFTM-PI)
	第二世代+弱毒グラム陰性菌(ブドウ球菌に適応あり)	セフポドキシム・プロキセチル (CPDX-PR) セフジニル (CFDN) セフジトレン・ピボキシル (CDTR-PI) セフカペン・ピボキシル (CFPN-PI)

*小児のみ適応

(分類は開発経緯を参考に筆者がまとめたものであり、臨床使用の参考とすべきものではない)

参考・引用文献

- 1) E.P. Abraham, G.G.F. Newton, : Biochem. J. 79, p377 (1961)
- 2) Cephalosporins and Penicillins : edited by Edwin H. Flynn : Academic Press, New York, Chapter 1, p3~ (1972)
- 3) R.B. Morin et al. : J. Am.Chem.Soc., p84, 3400 (1962)
- 4) 藤沢薬品 100 年史 : p163-164, 1995 年
- 5) Chauvelle RR et al. : J Am Chem Soc 84, p3401-3402 (1962)
- 6) 中沢昭三 : 抗生物質の基礎知識, p100, 南山堂, 1966 年
- 7) Kariyone T., et al. : J. Antibiot. 23, p131-136 (1970)
- 8) 藤沢薬品 100 年史 : p230, 1995 年
- 9) 上田泰, 清水喜八郎共編 : βラクタム系薬,

- p218, 南江堂, 1987年
- 10) 上野芳夫, 大村智, 監修: 田中晴雄, 猪腰淳嗣, 著: 微生物薬品化学 (改訂第4版), p206, 南江堂, 2003年
 - 11) Numata M et al.: J Antibiotics 31, p1245-1261 (1978)
 - 12) 武田 200年史, p973, 1983年
 - 13) O' Callaghan CH et al.: J Antibiot 29, p29-37 (1976)
 - 14) Kaiser GV et al.: J Infect Dis 137 (S), p10-16 (1978)
 - 15) Bucourt R et al.: Tetra-hedron 34, p2232-2243 (1978)
 - 16) Takaya T et al.: The American Society for Microbiology, Washington DC, p255-257 (1980)
 - 17) Bucoot R et al.: Tetra hedron 34, p2232-2243 (1978)
 - 18) 才川勇ほか: 薬学雑誌, 99, 929-935, 1979年
 - 19) Reiner R et al.: J Antibiot 33, p783-786 (1980)
 - 20) O' Callaghan CH et al.: Antimicrob Agents Chemother 17 (5), p876-883 (1980)
 - 21) グッドマン, ギルマン薬理書 (第12版), p1928, 廣川書店, 2013年
 - 22) 医薬品インタビューフォーム「セフェピム」ブリストルマイヤーズ 2007年
 - 23) 医薬品インタビューフォーム「セフォゾプラン」武田薬品 2016年
 - 24) R Nagarajan et al.: J. Am.Chem. Soc., 93, p2308 (1971)
 - 25) S Karady et al.: J. Am.Chem. Soc., 94, p1410 (1972)
 - 26) Nakao H et al.: J Antibiot 29, p554-558 (1976)
 - 27) Iwamatsu K et al.: J Antibiot 36, p115-124 (1983)
 - 28) Narisada, M., Nagata, W et al.: J. Med. Chem. 22, p757-759 (1979)
 - 29) Tsuji T et al.: Jpn. J. Antibiot 38, p466-476 (1985)
 - 30) Silver MS et al.: Antimicrob Agents Chemother 12, p591-596 (1977)
 - 31) Scartazzini R et al.: Heterocycles 7, p1165-1187 (1977)
 - 32) Harding SM et al.: Antimicrob Agents Chemother 25 (1), p78-82 (1984)
 - 33) Takaya T et al.: 22nd Intersci. Conf Antimicrob Agents Chemother. Abst, No 621, Miami Beach (1982)

- 34) 貞木浩ほか: 薬学雑誌, 106, p117-122 (1986)
- 35) Yoshida T et al.: 26nd Intersci. Conf Antimicrob Agents Chemother, Abst, No 589 New Orleans (1986)
- 36) 医薬品インタビューフォーム「セフジニル」アステラス製薬 2017年
- 37) 医薬品インタビューフォーム「セフジトレン・ピボキシル」明治製薬ファルマ 2015年
- 38) 医薬品インタビューフォーム「セフカペン・ピボキシル」塩野義製薬 2015年

7.6 その他の抗生物質と耐性菌の問題

7.6.1 その他の抗生物質

これまで述べてきたように、抗生物質・抗菌薬の開発において日本の細菌学者、科学者は多大な貢献をし、この分野をリードしてきた。これから述べる4品目のうち3品目は歴史も古く、開発時における日本人研究者の貢献はこれまでの物質ほど大きくはない。また、薬剤としての市場性も大きくはないが、技術史上重要な薬剤である。また、残りの1品目は21世紀に入って30年ぶり上市された新規骨格の抗菌薬である。

(1) クロラムフェニコール

第二次世界大戦の終わった頃早くもペニシリンに対する耐性菌が出始めた。それまでに画期的な薬剤として登場したペニシリンやストレプトマイシンが土の中から得られたことから、より広範囲な病原菌に有効な薬剤を、土壌中から見出そうとアメリカを中心に多くの製薬会社が開発競争を始めていた。デトロイトにあるパークデービス社も新たな抗菌性物質の探索計画の一環として、エール大学の植物学者ポール・パークホルダー (Paul Burkholder) への援助も行っていった。彼が集めた約7000もの微生物生産物を調べる中で、Ehrlichらは1947年南米ベネズエラの土壌から得られた放線菌 *Streptomyces venezuelae* から、広い抗菌スペクトルを持つ物質を単離した¹⁾。この抗生物質を生産する菌は普遍的に存在するらしく、Ehrlichの発見とほぼ同じころ、予防衛生研究所の梅澤浜夫も日本の土壌から分離した放線菌から、またイリノイ大学のGottliebも別の放線菌から、この物質を単離している。

単離された物質の分子量は小さく、パークデービス研究所の化学者達により比較的短時間にその構造が決定され、クロラムフェニコールと名付けられた (図

7-6-1)。この物質は二つの不斉炭素を持ち、ベンゼン環にはニトロ基を持つが、自然界からニトロ基を有する化合物が分離されたのはこれが初めてであった。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌ばかりでなくリケッチャ、クラミジアなどにも作用し広い抗菌スペクトルを示した。クロラムフェニコールは、同年ボリビアで発生した腸チフスの重症患者 22 人の治療に用いられ、全員が回復するという結果が得られた。本剤は、消化管から容易に吸収されて組織や細胞に迅速に浸透するため、経口投与が可能な薬剤として大量に使用された。また、それまでに得られた抗生物質と異なり、この薬は構造が比較的簡単で容易かつ安価に合成できるため、発酵法ではなく合成法により生産されるようになり、会社は莫大な利益を上げた。商品化されたクロラムフェニコールは 1949 年には 900 万ドル、1950 年には 2,800 万ドル、1951 年には 5,200 万ドルを売り上げた。しかし、極めてまれではあるが、この薬には骨髄に作用してその造血機能を損なう有害な作用があり、再生不良性貧血などの重篤な副作用が発生したため、売り上げは急激に落ちた。現在は、代替え薬が使用できない場合の、生命に関わる感染症の治療にのみ推奨されている。

この薬剤はリボゾームサブユニット (50S サブユニット) と結合し、細菌のタンパク合成を阻害する。その構造が明らかになった後、世界中の製薬会社が類似の物質あるいはその誘導体を求めて研究を行ったが、不思議なことに今までにクロラムフェニコールに勝る物質は得られていない。

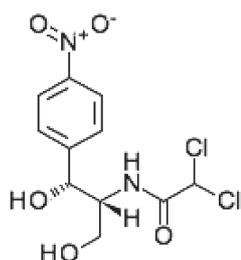


図 7-6-1 クロラムフェニコール

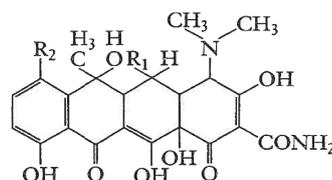
<薬の効き方>

筆者は 1966 年にこの薬剤を使った経験がある。北アルプスの夏山合宿に参加していた時に、薬師岳からの下山途中で悪い水を飲んだらしく、富山駅から「コメのとぎ汁」のような下痢に悩まされ、10 分おきに列車のトイレに駆け込む事態に襲われた。状況を察したリーダーがクロマイ (クロラムフェニコールの商品名) を飲めと進めてくれ、丸い錠剤を

飲んで数時間後には嘔のように下痢は止まり、甲府駅に着いた時には全く何事もなかったように体調も戻っていた。近年「抗生物質が効かない耐性菌」という言葉が良く使われるが、耐性菌が少なかったせいか、筆者が若く応分の免疫力があったためか、この薬は良く効いた。また、1970 年代に抗生物質の研究を担当していた頃、共同研究をしていた細菌学教室の教授は戦争直後の「黄色いペニシリン」は嘔のように効いた、とよく話していたものである。

(2) テトラサイクリン類

土壤中から結核に有効な物質を見出したというワックスマンの仕事は、多くの研究者に刺激を与えた。米国ミシシッピ州のアメリカン・サイアナミド社レダリー研究所は新しい抗結核薬を探そうと世界中からサンプルを集めていた。責任者はウイスコンシン大学を定年退職した後、同社に入った植物学者のベンジャミン・ダガー (Benjamin Duggar) であった。1945 年彼のチームはミズーリ州から得られた *Streptomyces aureofaciens* という放線菌からオーレオマイシンという抗生物質を発見した。この物質は幅広い抗菌スペクトルを示し、ペニシリンの生産で培われていたレダリー研究所の発酵技術で大量生産されるようになり、1949 年クロラムフェニコールより先に市場に出た。1950 年にレダリー研究所の工場を訪問した梅澤浜夫によれば、オーレオマイシン生産用に 60 トンの培養槽が何本も動いていたそうである²⁾。オーレオマイシンはリケッチャだけでなくグラム陽性、陰性を問わずほとんどの病原菌を阻止したが、結核には効かなかった。



	R ₁	R ₂
テトラサイクリン	H	H
クロルテトラサイクリン	H	Cl
オキシテトラサイクリン	OH	H

図 7-6-2 テトラサイクリン類

同じ 1949 年頃、米国ファイザー社の A.C Finlay により、インディアナ州にあった彼らの工場の土壌から得られた *Streptomyces rimosus* から、テラマイシンが発見された。この物質 (当時は培養液) はオーレオマイシンと同じくほとんどすべての細菌の発育を阻止した。オーレオマイシンとテラマイシンは高度な交叉耐性を示すことから類似の化合物であろうと予測されていた。ハーバード大学のウッドワード (Woodward)

と、ファイザー社、レダリー研究所の化学者は、ほぼ同時にこれらの構造を決定した。両物質の共通部分にはテトラサイクリンという名称が与えられ、オーレオマイシンはクロルテトラサイクリンと、テラマイシンはオキシテトラサイクリンと名付けられた³⁾(図7-6-2)。

その後、レダリー社のブース博士によりクロルテトラサイクリンから塩素原子を化学的に除くことにより、母体構造であるテトラサイクリンが作られた。テトラサイクリンは化学的にも安定で吸収性もよく、クロルテトラサイクリンより優れていることが明らかになった。これらの抗生物質は経口投与が可能で、多くの病原菌に効果を発揮したことから市場で広く使用されるようになる。一方で、テトラサイクリン類は家畜の感染症治療だけでなく成長促進剤として広く使われ、細菌の耐性化が進んだ。しかし、テトラサイクリン類の特徴として非定形菌に有効なことから、現在もリケッチャ、マイコプラズマ、クラミジア感染症に使用されている。この薬の作用機序はアミノ配糖体系抗生物質と同じくリボソームの30Sサブユニットと結合して細菌の生合成を阻害する。これらの薬剤は哺乳類の細胞内においても同様の作用を示すが、哺乳類の細胞にはほとんど取り込まれないのでかなりの選択性を持つ。なお、テトラサイクリン類に特異な副作用としては、小児に使用した場合、永続的に歯が褐色に変色してしまうことがある。

(3) バンコマイシン

クロラムフェニコールやテトラサイクリンが発見された後も、アメリカの主な製薬会社は次の有望な抗生物質を求めて世界中から土壌を集めていた。その中でイーライ・リリー社の化学者エドモンド・コーンフェルド(Edmond Kornfeld)は、未知の土壌を集めるのには未開の地で布教する宣教師が適任であると考えた。こうした経緯の中、サンプル提供を依頼した二人の宣教師からインドネシア各地のサンプルが送られてきた。その中のひとつボルネオ島から送られた土壌サンプルに興味深い一つの菌種を発見し *Streptomyces orientalis* と名付けた。リリー社の研究者達は複雑な構造を持つ物質を合計10工程近い精製法により単離することに成功したが、得られた物質は他のどのサンプルよりも強力な抗菌力を示した。彼らはこの物質に「相手を打ち負かす」という意味のラテン語 *vanesco* を使いバンコマイシンと名付けた(図7-6-3)。バンコマイシンは経口吸収されず大静脈への点滴でしか投与できないが、この抗生物質は黄色ブドウ球菌には確

実に効果があった。その後の臨床試験では毒性も認められた(不純物のせいとの説もある)が、1958年にFDAからの承認を得ることが出来た。だが、2年後の1960年に、毒性も低く黄色ブドウ球菌にも有効なβラクタム系抗生物質のメチシリンが認可されると、毒性が強く薬価も高いバンコマイシンはほとんど忘れられた存在になっていった。

しかし、1980年代にメチシリンに耐性を持つ黄色ブドウ球菌(MRSA)が欧州やアメリカの病院で蔓延し始めるに従って、この薬剤は再び注目を浴びる。当時、バンコマイシンはMRSAに有効な唯一の薬剤であり、この細菌に感染した患者の最後の頼みの綱となった⁴⁾。バンコマイシンが使われる以前、急性のメチシリン耐性ブドウ球菌性心内膜炎は致命的であったが、バンコマイシンを投与すれば抑えられた。なお、日本においては、バンコマイシンは1981年に経口剤として承認されていたが、その適応は骨髄移植時の腸内殺菌とクロストリジウム・デフィシルによる偽膜性大腸炎のみであった。しかしながらMRSA感染症の蔓延に伴い、アメリカでの実績と日本における高い臨床効果に基づき、1991年にMRSAの適応で注射剤の適応が認められた経緯がある。

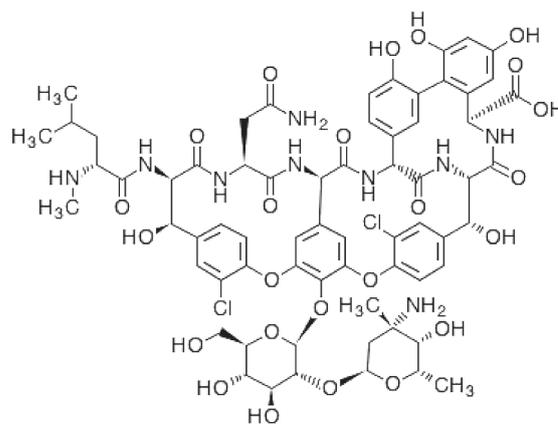


図7-6-3 バンコマイシン

(4) リネゾリド

リネゾリドの属するオキサゾリジノン系の起源となる薬剤は、アメリカの化学会社デュボン社の研究者により合成され、1987年にニューヨークで学会発表されている。この系統の薬剤はブドウ球菌、連鎖球菌、腸球菌などのグラム陽性菌に有効であった。オキサゾリジノン系薬剤はそれまでに発見されたどの抗生物質・抗菌薬とも異なった構造をしており、予備的な試験でも耐性菌に有効な物質と考えられた。しかし、全体にその抗菌活性は弱く臨床導入には至らなかった。

その後、デュボン社の発表を参考に、アメリカの

アップジョン社の研究者達は1990年頃から各種オキサゾリジノン系薬剤の誘導体の探索研究を開始した⁵⁾。最終的に、多くの候補物質の中からリネゾリドが候補物質として選択された(図7-6-4)。この薬剤は経口投与が可能であり、その作用機序はタンパク合成阻害を作用機序とするアミノ配糖体、マクロライド、クロラムフェニコール、テトラサイクリンなど既存の抗生物質のどれとも異なり、細菌の蛋白合成の早期段階を阻害する(図7-6-5)。そのため、既存の各種抗生物質に耐性を示すグラム陽性球菌(MRSA、VRE等)に対しても抗菌活性を示した。この薬剤は広域な抗菌スペクトルを求めたセフェム系抗生物質の開発経緯と異なり、逆に狭域な抗菌スペクトルを持つ薬剤を探す中から得られたとされる。リネゾリドはバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)に有効な薬として、2000年4月にザイボックス®という商品名でFDAに承認された。我が国においては、2001年にVRE感染症治療薬として経口薬と注射薬が承認を得ている。その後、2006年4月にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症の適応追加が承認された。

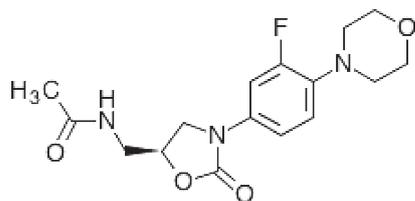


図7-6-4 リネゾリド

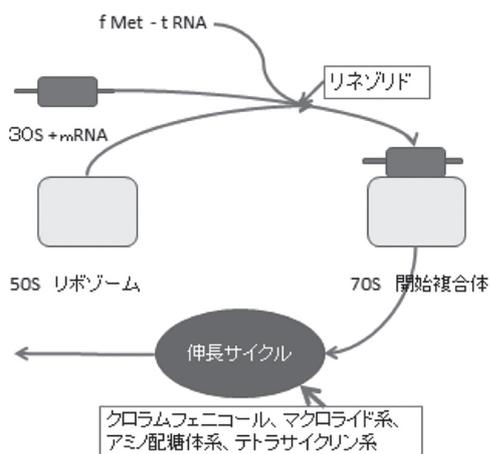


図7-6-5 リネゾリドの作用機序

7.6.2 耐性菌の問題

これまでは人間の作り出した抗菌薬の開発推移について述べてきた。一方で、次々と作り出される抗菌薬に対抗して生き残るために、細菌はさまざまな耐性を

獲得してきた。驚くのはその耐性獲得のスピードである。日本の研究者は、耐性菌についても早くから研究を開始し多くの功績を遺した。しかし、この分野の発展は非常に早く、特に近年遺伝子解析などが使われるようになってからは過去にないほど膨大な情報が集められ、これをまとめる作業は筆者の能力をはるかに超える。また、技術の系統化調査にはそぐわない内容とも思われる。ここでは耐性菌研究に関連する何人かの日本人研究者の貢献と、最も代表的な抗菌薬であるβラクタム系抗生物質に対しそれに対応する変化を遂げてきたMRSA、それにバンコマイシンに対する耐性を獲得したVREという耐性菌について、その発生の背景や抗菌薬との係わりについて一部の所見を述べるに留めたい。

(1) 耐性赤痢菌の研究

1940年台後半の終戦の混乱の中、細菌性赤痢が流行し患者数は毎年10万人にも及んだ。このため当時日本でも入手が可能であったサルファ剤が大量に使用され、その結果1950年頃には赤痢菌の多くはサルファ剤に耐性となった。幸い当時米国で次々に発見・開発されたストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリンが日本でも入手可能になったため、サルファ剤の耐性はあまり問題とされなかった。しかしながらその後、赤痢菌は新たに発売された抗菌薬に対しても次々と耐性になっていった。問題であったのはその多くが4剤すべてに耐性を示す多剤耐性菌であり、治療中に赤痢菌が耐性を示すどれか一つの抗菌薬に曝されただけで、当該の抗菌薬に対してだけでなく、その他の抗菌薬に対しても耐性が惹起されてしまう現象が見られることだった。

薬剤耐性については、当時既にいくつかの機序が知られており、サルファ剤耐性は葉酸合成酵素の増量で、ペニシリン耐性についてはペニシリン分解酵素(ペニシリナーゼ)により説明されていた。これらの耐性機構は全て細菌の染色体上に起こった突然変異によるものと考えられていた。しかしながら突然変異では説明できないほど高い確率で多剤耐性赤痢菌の発生が観察されることになる。この多剤耐性機構については東西の二つのグループによってほぼ同時に発表された。1959年11月に東京で開かれた日本細菌学会で東京大学教授・秋葉朝一郎と栃木県衛生研究所長の木村貞夫らが、また一日遅れで、神戸で開かれた日本化学療法学会で名古屋東市民病院の落合国太郎らが、この現象の原因は多剤耐性大腸菌ではないかとの仮説を発表し、続いて多剤耐性大腸菌と感受性赤痢菌を混合

培養することにより、多剤耐性が一挙に伝達することを証明した⁶⁾。この多剤耐性が一度に伝達する現象の発見は画期的なものであった。菌から菌に遺伝子が移行することは当時も知られていたが、それは実験室内での出来事と考えられており、臨床の場でそれも異なる種の間で起こるとは考えられていなかった。この発表に続いて、新しい抗菌薬に対する耐性が付加されていく現象は、薬剤耐性因子 (R 因子:R プラスミド)^(註8) という遺伝体が細胞質内にあり、それが菌と菌の接合により他の菌に移っていくことが原因であることが明らかにされる。また、この移行は同一菌種の間だけでなく、大腸菌と赤痢菌の間のように、異なる菌種の間でも見られることも示された。この日本で始まった薬剤耐性プラスミドの研究はその後国際レベルで活発に行われ、後の遺伝子工学、バイオテクノロジーの発展へとつながっていく⁷⁾。

(2) MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)

MRSA はその名の由来であるメチシリンに対する耐性のみならずその他のβラクタム系抗生物質に加え、アミノ配糖体系、マクロライド系抗生物質に対しても耐性を示しており、今日最も耐性の進んだ細菌ともいわれる。

(2-1) MRSA の登場

黄色ブドウ球菌はヒトの常在菌のひとつで、健康な人でも鼻の中や皮膚上に持っている。普段はヒトに対して病原性を持たないとされるが、この菌はいろいろな種類の毒素を作る能力を持つため、常在菌の中でも比較的病原性の強い菌と言われている。1940 年以前、ブドウ球菌による深部感染症は深刻な問題であったが、1941 年にこの菌に有効なペニシリン G が実用化された。その後も引き続き、有用な抗生物質が次々と発見され、これらの多くはペニシリン G に耐性を持つ黄色ブドウ球菌にも有効であったため、これ以上問題が広がることはなかった。しかしながら、1950 年代後半になるとこれらの抗生物質全てに耐性の多剤耐性黄色ブドウ球菌が現れ始めた。

この問題に対する解決策として登場したのが、メチシリンを代表とする主としてグラム陽性菌だけに作用

する狭域スペクトルのペニシリンと、第一世代のセフェム系抗生物質であった。1960 年に開発されたメチシリンはペニシリナーゼで不活化されず、1962 年頃から上市された第一世代のセフェム系抗生物質もペニシリナーゼで分解され難かったため、多剤耐性の黄色ブドウ球菌に良く効いた。しかし、1970 年代後半になると、幅広い抗菌薬に耐性スペクトルを示す菌株の中から、メチシリンにも耐性な黄色ブドウ球菌、MRSA の出現が報告されるようになった。

(2-2) 第三世代セフェム系抗生物質と MRSA

1970 年代は重症の基礎疾患を持つ患者や、未熟児、老人など免疫力の低下した患者に対する治療法が進歩した時代でもあり、これらの患者の間に発生する弱毒グラム陰性桿菌感染症が、より深刻な問題と考えられていた。治療の現場においても、黄色ブドウ球菌よりもこれらの細菌による感染症が問題とされ、製薬会社の開発方針も、これらグラム陰性菌感染症に対する薬剤の開発に移って行った。この方針に従って開発されたのが、第三世代セフェム系抗生物質と呼ばれる抗菌薬群である。そして、この世代の抗菌薬の開発は特に日本で活発であった。第三世代セフェム系抗生物質は緑膿菌を含むグラム陰性菌に対しての抗菌力は高まったものの、第一、第二世代のセフェム系抗生物質に比べると黄色ブドウ球菌に対する殺菌力は弱くなっていた。新規な同系抗菌薬が次々と上市され、市場で大量に用いられるのに並行して、主として病院内で MRSA 感染症が急速に増加する結果となった。MRSA はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌と呼ばれているが、実際はセフェム系抗生物質によって選抜されて出てきたもので、多くのセフェム系抗生物質に対しても耐性を示す⁸⁾。

(2-3) MRSA の耐性機構

MRSA は、ほぼすべてのペニシリナーゼを産生すると考えられているが、メチシリン耐性はペニシリナーゼ耐性とは全く別の機序により引き起こされる。PBP (ペニシリン結合タンパク質) は細菌の細胞壁ペプチドグリカン合成の最終段階を担う酵素であり、βラクタム薬の結合標的であるが、その結合を回避した PBP が耐性の原因であることが順天堂大学の横田健らにより明らかにされた。MRSA は染色体上に *mecA* という外来遺伝子を持ち PBP2' (プライム) という酵素を産生する。PBP2' は他の PBP と同じ細胞壁合成酵素ではあるが、メチシリンなどが結合し難くなったものである。PBP2' はメチシリンだけでなく、第一世代セフェム系抗生物質であるセファゾリンや第三

(註8) ほとんどの細菌はその菌特有の必須遺伝子よりなる環状二重鎖 DNA である染色体の他に、細胞質性遺伝体であるプラスミド (DNA 分子) を持っている。グラム陰性桿菌ではテトラサイクリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、サルファ剤、アミノベンジルペニシリンなど、初期の薬剤耐性に関連する遺伝子はほとんどがこのプラスミド上にあり、薬剤耐性因子 (R プラスミド) と呼ばれた。

世代セフェム系抗生物質のセフォタキシムなどを含むほとんどのβラクタム系抗生物質にも結合しない。このため、MRSA はほとんどのβラクタム系抗生物質に耐性である。PBP2' はメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) だけであって、メチシリン感受性ブドウ球菌 (MSSA) には存在しない (図 7-6-6)。前述のように PBP2' というタンパク質は *mecA* という遺伝子にコードされているが、この遺伝子は DNA カセット染色体と呼ばれる部分に、他の薬剤耐性遺伝子とともに集まっており、ある菌から他の菌へと伝達される⁹⁾。

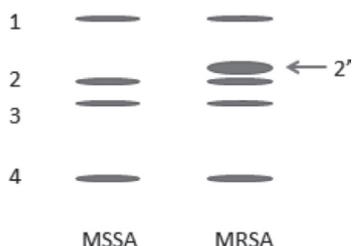


図 7-6-6 MRSA における代替酵素 (PBP2') の産生 (SDS 電気泳動: 概念図)

MSSA: メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

(2-4) その他の抗菌剤と MRSA

1980 年代には MRSA による院内感染が多くの病院で問題となり始めた。しかし日本においてはこの時期、ノルフロキサシンを始め MRSA に有効な多くのキノロン系抗菌薬が開発され、ここでも一時的な解決を見た。しかしながら、その後 MRSA はこれらキノロン系抗菌薬に対しても急速に耐性を獲得していった。1995 年に出版された吉川昌之介の「細菌の逆襲」によれば、1980 年代に広島と徳島で集められた MRSA 株はメチシリンだけでなく、フロモキシフ、ホスホマイシン、エリスロマイシン、カナマイシン等すべてに耐性であり、ゲンタミシンでは 90%、キノロンに対しても 1994 年時点では半数以上が耐性であったと書かれている¹⁰⁾。これら MRSA 感染症の深刻な状況に対処するため、日本においては 1990 年に、アミノ配糖体系抗生物質であるアルベカシンが MRSA の適応で承認され、続いて 1991 年にはバンコマイシンが新たに MRSA の適応で承認された。

(2-5) バンコマイシンの作用機序

バンコマイシンもβラクタム系抗生物質と同じく細菌の細胞壁合成を阻害する。しかし、βラクタム系抗生物質のように架橋酵素である PBP に結合してその酵素反応を阻害するのではなく、酵素の基質である MM (ムレインモノマー) の末端にある D アラニル

D アラニン (D-Ala-Ala) に結合して細胞壁合成反応を阻害する。単体ブロックである MM は既存のブロック塀 (細胞壁ペプチドグリカン) の端に連結する際に先端の Ala を切断して連結するが、末端にバンコマイシンのくっ付いた MM は糖鎖部分を連結する役目の TG (transglycosylase) の作用を受けることが出来なくなりブロック塀の合成がストップしてしまう。また、分子量の大きなバンコマイシンが D-Ala-Ala に結合してしまうため、ペプチドの架橋酵素である PBP もその掴む相手を失い作用を発揮することが出来ない (図 7.6.7)。この新しい機序によりバンコマイシンは MRSA に対して効果を示す。βラクタム薬のように酵素阻害剤の場合、酵素側の一つのアミノ酸残基の変異により耐性が生じる可能性があるが、基質である細胞壁が変化するには大きな変化が必要であり、耐性が生じ難いと考えられていた。

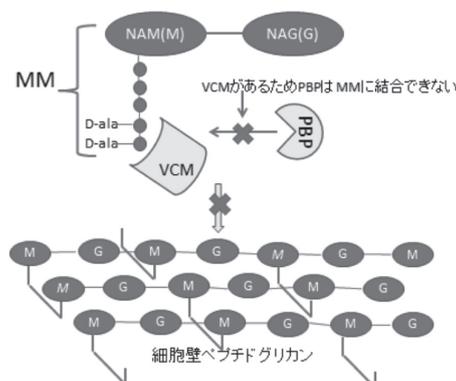


図 7.6.7 バンコマイシンの作用機序

(2-6) バンコマイシン耐性の MRSA (VRSA) の報告

そのバンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌は同じ日本人研究者によって発見されることになる。1995 年 12 月に順天堂大学の平松啓一は 64 歳の患者から Mu3 と言うヘテロ耐性の菌株 (大量の感受性株の中に微量の耐性株が含まれる) を発見した。この不均一なヘテロ耐性菌は薬剤に曝されれば遅かれ早かれ均一な耐性を獲得する可能性がある。実際この患者から単離した黄色ブドウ球菌に、*in vitro* の試験で、投与するバンコマイシンを増やしていくと感受性の菌は死滅し薬剤に耐性を示す菌のみが増殖し、最終的に MIC は 8mg/L にまで増加した。この耐性の黄色ブドウ球菌が既に市中に広がっている可能性があると考えた平松は、順天堂病院の微生物検査室で小栗豊子が前もって保管していたバンコマイシン感受性が比較的低い 50 個の菌株を調べた。このうち 50 番目に検査した菌は、生後 4 か月の乳児から得られたもので MIC は 8mg/L を示しており、Mu50 と命名された。

この細菌は顕微鏡下でその細胞壁が Mu3 に比べて倍近く厚かった。彼らの結果は、米国疾病制圧予防センター (CDC) にサンプルを送って MIC のデータを確認した後、1997 年 7 月に Journal of Antimicrobial Chemotherapy に小栗と平松の連名で掲載されるが、これが世界で初めての VRSA 報告となる¹¹⁾。

(3) VRE (バンコマイシン耐性腸球菌)

(3-1) 腸球菌

腸球菌は腸の中にある球状の常在菌の事で、同じく腸の中の常在菌である大腸菌に比べても病原性は弱く従来あまり問題とはされていなかった。この菌はもともと抗生物質が効きにくい性質を持っており、ほとんどすべての抗菌薬が効かないため、たとえ病原性が弱くてもいったん感染がおこると治療することが出来ない状況に至る。腸球菌感染症の対象となる患者は、ここでも抗がん剤の治療を受けている人や臓器移植を受けた患者、乳児や高齢者など免疫機能の不完全な状態に置かれた易感染宿主 (コンプロマイズドホスト) と呼ばれる人々である。

(3-2) VRE の登場

VRE とはバンコマイシンの無効な腸球菌のことである。この腸球菌が注目を浴びるようになった原因はこの菌がバンコマイシンに対する高度な耐性を持つに至ったことによる。欧州においては 1986 年にイギリスとフランスではほぼ同時に世界初のバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) が発見された。1993 年には米国のあちこちの病院でも VRE の発生が見られるようになった。CDC の報告によると 1989 年に腸球菌全体の 0.3% であった VRE が 1993 年には 7.9% になっている。当初、VRE が急速に蔓延した原因は 1980 年代に病院内でバンコマイシンが大量に使用されたことにあると思われた。

(3-3) VRE 発生の原因

1990 年代前半、ベルリンの壁崩壊後のドイツで、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) を研究していたロベルト・コッホ研究所のウルフガング・ヴィッテは、病院のない小さな町の町はずれにある下水処理場で VRE を大量に発見した。それまで VRE の発生源はバンコマイシンを使用する病院であると考えられていたのでこの事実に困惑したヴィッテは、最終的にバンコマイシンとは全く異なる物質に思い当たった。家畜の成長促進剤として認可されたグリコペプチド系抗生物質アポパルシンは、1990 年代においても EU 内で広く

使われていたが、この物質と構造的に近いものがバンコマイシンであった。彼はアポパルシンが広く使われている養豚、養鶏場を訪問し家畜の糞便を検査した。その結果至る所に VRE が見られ、更にその家畜を食べる習慣のある農場主とその家族や近隣住民の便からも約 10% の人に VRE が認められた。成長促進剤として使用されたアポパルシンが家畜の腸球菌にグリコペプチド系抗生物質全般に対する耐性を誘発し、動物の腸内でバンコマイシン耐性となった腸球菌が食事を介して動物からヒトの腸へと移ったと考えられた¹²⁾。つまり VRE の発生は人におけるバンコマイシンの繁用のみならず、家畜に対するアポパルシンの使用が原因ではないかと考えられている。

(3-4) バンコマイシンに対する VRE の耐性機序

バンコマイシンに対する腸球菌の感受性菌と耐性菌の違いは、細胞壁ペプチドグリカンの合成過程にある。バンコマイシンは図 7-6-7、図 7-6-8 で示したように細胞壁合成酵素の基質である MM (ムレインモノマー) の末端にある D アラニル-D アラニン (D-Ala-Ala) に結合して細胞壁合成反応を阻害するが、VRE では MM 末端の D-Ala-Ala が D-Ala-D-lactate に変化しているため、バンコマイシンはこれに結合できず、抗菌力を発揮できない。

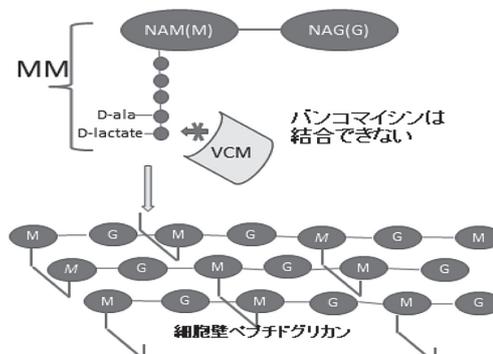


図 7-6-8 VRE の耐性機序①

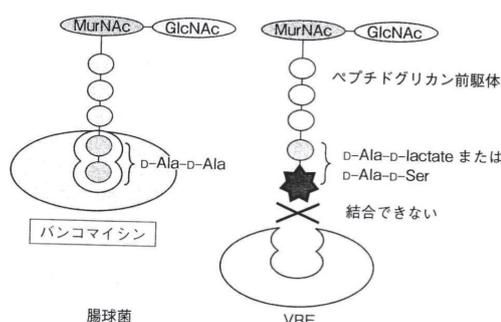


図 7-6-8 VRE の作用機序②¹³⁾

<成長促進剤としての抗菌剤>

成長促進剤の歴史は、1949年に米国レダリー社のトーマス・ジェークスが偶然に発見したものであるらしい。彼は一般的な家畜飼料に添加するビタミンB₁₂の天然資源をさがしている時、同社が発見し開発した抗生物質オーレオマイシン（クロルテトラサイクリン）の培養液残渣の中にビタミンB₁₂が大量に含まれていることを発見した。そしてその残渣をすり潰し、ニワトリのヒナや子豚の餌に混ぜて与えたところ目覚ましい成長を示したことから、ビタミンの効果だけでなく試料中に含まれる微量の抗生物質が有害な腸内細菌の活動を抑制し、その結果家畜の成長が促されたのではないかと考えた。実際に当時入手可能であったどの抗生物質を試料中に微量添加しても、家畜は早く成長したし、ニワトリは狭い鶏舎の中でも健康で良く太った。

参考・引用文献

- 1) J.Ehrlich et al. : Science, 106, p417 (1947)
- 2) 梅澤浜夫：抗生物質の話：岩波新書, p89, 1962年
- 3) 梅澤浜夫：抗生物質の話：岩波新書, p85, 1962年
- 4) マイケル・シュナイアソン, マーク・プロトキン 著, 栗木さつき訳：もう抗生物質では治らない, p-58~, 日本放送出版協会, 2003年
- 5) マイケル・シュナイアソン, マーク・プロトキン 著, 栗木さつき訳：もう抗生物質では治らない, p-145, 日本放送出版協会, 2003年
- 6) 落合国太郎ほか, (1959) 日本医事新報, 1861号, p34-36
秋葉朝一郎ほか, (1960) 日本医事新報, 1866号, p46-50
- 7) 橋本一：薬はなぜ効かなくなるのか, p169, 中央公論社, 2000年
- 8) 吉川昌之介：細菌の逆襲, p249, 中央公論社, 1995年
- 9) 平松啓一：抗生物質が効かない, p140, 集英社, 1999年
- 10) 吉川昌之介：細菌の逆襲, p252, 中央公論社, 1995年
- 11) 平松啓一：抗生物質が効かない, 集英社, 1999年
- 12) マイケル・シュナイアソン, マーク・プロトキン 著, 栗木さつき訳：もう抗生物質では治らない, p75, 日本放送出版協会, 2003年
- 13) 今井康之, 増澤俊幸編：微生物学—病原微生物と治療薬 (改訂第7版), p212, 南江堂, 2016年

8 | おわりに

抗生物質はなじみのある言葉だが、人によって定義が異なり、抗癌抗生物質や抗ウイルス抗生物質まで含めると考える人もいる。この調査報告書の中では抗生物質をあくまで細菌（病原菌）に対する薬と定義し、その創製技術の系統化について調査をしてきた。抗生物質の定義は“微生物により生産され、微生物の発育を阻止する物質”と言えるが、感染症の治療を目的として開発された合成抗菌薬の歴史はさらに50年以上も古く、ここでは抗生物質・抗菌薬としてまとめ、エールリッヒのトリパンロートから書き始めた。

これまで何度か述べてきたように、古代からほんの70年前の終戦直後までの長い間、病気と言えば感染症のことであり、1940年代以前の感染症はまさに死に至る病であった。1949年（昭和24年）以降の感染症による死亡者数の劇的な減少を見れば（図2-1：p218）、当時開発されたこの領域の薬が人々にとって如何に重要なものであったのかを理解することは容易であろう。人は生まれた時に存在していたものを当たり前の存在だと考えるものだが、実は過去に多くの人間の努力によって“存在させられた”物が多くあり、抗生物質・抗菌薬はその典型であるといえる。

繰り返しになるが、図2-1に載せた死因別の統計が示すように戦前までは、肺炎、結核、胃腸炎など病原性細菌が原因である病気が非常に多く、特に肺炎や胃腸炎は弱者である子供達を、結核は働き盛りの青年の命を奪った。この現状を変えようと多くの細菌学者、医者、科学者がその原因究明に走り、原因となる病原菌を発見し、続いて原因を取り除くための研究に没頭してきた。この経緯については第2～3章に「社会的背景」も加えて示した。また色素を起源とする合成抗菌剤発見に至る経緯については第4章「魔法の弾丸を求めて」に、微生物由来のいわゆる抗生物質の開発経緯については第5～6章「奇跡の薬」「白いベスト・結核との闘い」に示した。ただ、著名な研究者の記録として残された書物には、後日その弟子や後継者によって、特定の人物の名誉を高めることを目的に書かれたものが多い。科学の領域に偉大な功績を遺した人々について、その「人となり」や実績を後の世に残す行為そのものは必要なことであり重要な仕事である。しかしながら、ある薬剤を開発するという行為の背景には、控えて無私な多くの研究者の存在があり、筆者としてはむしろそちらに光を当てて書いてみたかった。

第7章に各論として様々な系統の抗生物質・抗菌薬

についての系統化調査を示した。幸い、筆者が開発研究所という組織に属していたため、キノロン系以外の抗菌薬については何らかの形で研究・開発に参画しており、当時の事柄や状況についてもよく記憶していた。引退後に今回のような報告書を書く機会が来ることが分かっていたら、もう少し詳しく情報を集めておけばよかったとも思う。しかし、キノロン系抗菌薬は日本の研究者が先陣を切って開拓した分野と言って良く、他の分野に比べて日本の研究者が書いたものが多く残っていたことが幸いした。これまでに技術の系統化調査で取り上げられた多くの領域と異なり、医薬品という領域は成果が目に見える形として残る分野ではないため、あくまで筆者の調べた範囲の系統化調査である。一人の技術者が一年という限られた時間の中で調べたものであり、多くの間違いがあるかもしれない。ある事柄を書く場合にも、できるだけ複数の出典を当たって確認するよう努力したつもりであるが、個人の力には限界があることも事実である。しかしながら、執筆者が一人であるから書ける事実もあることも理解して頂きたい。

厚労省のホームページに、日本国内の薬効別分類別の出荷額変化を示した表が示されている（表8-1）。一瞥して分かるように、1990年には2位に位置していた抗生物質のシェアが年々低下し2011年には枠外になり、この状況は現在も変わっていない。アメリカにおいても、21世紀に入ってからFDAが認可した抗菌薬の数は年々減少し続けている。企業は利益が上がらなければその分野から撤退するのは当然であり、事実、最大手の製薬会社である米国ファイザー社は2011年、コネチカットにあった抗生物質研究センターを閉じたし、ロッシュ社、ブリストルマイヤーズ社、リリー社等の大手もこれに続いていると言われている。幸い、アメリカではこれに代わる研究開発組織として多くのバイオベンチャー企業が設立され、耐性菌に対する薬を中心に研究を続けている。抗MRSA薬については、それぞれ新規のグリコペプチド系、βラクタム系、オキサゾリジノン系、テトラサイクリン系抗菌薬などが開発の後期に入っており、政府も研究費の補助を行っていると言われる。新しい抗菌薬が必ずしも良い抗菌薬であるとは限らないが、筆者としては、どんな形であれ新しい抗菌薬の開発が続けられることが望ましいと考える。しかし、現状、日本の製薬企業も多くがこの分野から撤退しており、その理由として

は、いわゆる生活習慣病に使用される降圧薬や高脂血症薬、糖尿病薬などが長期に渡って（場合によっては一生）ほぼ毎日服用されるのに比べ、抗菌薬は比較的短期間の投与に限られるばかりでなく、場合によっては耐性菌対策として使用が制限されることが、売り上げ・利益につながらないためとも言われている。これについては、将来、良い薬を安く提供し、かつ企業が生き残れるようなシステムが構築されることを祈るばかりである。

表 8-1 薬品薬効分類別国内出荷金額シェア

1990年	2000年	2005年	2011年
薬効大分類(シェア)			
循環器官用薬 13.8%	循環器官用薬 16.9%	循環器官用薬 18.1%	循環器官用薬 16.6%
抗生物質 11.2	消化器官用薬 8.2	代謝性医薬品 9.4	中枢神経用薬 10.8
中枢神経用薬 9.2	中枢神経用薬 8.1	中枢神経用薬 9.3	代謝性医薬品 10.3
消化器官用薬 8.9	代謝性医薬品 8.1	消化器官用薬 8.0	消化器官用薬 7.4
代謝性医薬品 7.9	抗生物質 6.2	外用薬 4.8	腫瘍用薬 7.3
外用薬 5.7	外用薬 5.9	抗生物質 4.6	生物学的製剤 5.3
診断薬 5.6	血液・体液用薬 5.0	血液・体液用薬 4.5	血液・体液用薬 5.1
ビタミン剤 4.7	生物学的製剤 4.2	腫瘍用薬 4.4	アレルギー用薬 4.1
呼吸器官用薬 4.5	感覚器官用薬 3.8	生物学的製剤 4.0	外用薬 4.0
血液・体液用薬 3.1	ホルモン剤 3.7	感覚器官用薬 3.6	感覚器官用薬 3.5
その他 25.3	その他 29.9	その他 29.4	その他 25.8

(厚労省資料「医薬品産業ビジョン2013年(資料編)14頁」「薬事工業生産動態統計」より)

今回、抗生物質・抗菌薬創製技術の系統化調査について書く機会を得たが、筆者自身抗生物質の研究・開発に携わったのは1969年の入社時から70年代の終わりまでの約10年間であり、80年代はインターフェロンなどのバイオ医薬品の研究に移り、1988年に本社に移動してからは、主に中枢薬の開発を担当してきた。しかしながら、研究所では隣の実験台に必ず抗生物質の開発を担当する研究者がおり、本社では抗生物質を担当するグループが机を接していた。そのため、その都度、新しい情報を得ることが出来た。筆者が今回のこの業務に相応しかったかどうかは不明だが、あくまで企業で働いた経験のある一技術者の目を通した系統化調査であることを了解していただきたい。筆者にとって、これだけ長文の調査報告を書くのは20数年前に、抗うつ薬の「申請概要」を書いて以来の作業であり、かなりの苦行ではあったが充実した時間でも

(註9) ストロング・メディスン

日本では1988年に邦訳が発表された米国人作家アーサー・ヘイリーの小説、製薬企業のプロパー（新薬を紹介する医薬情報担当者）である女性社員を主人公にした作品。競争の激しいアメリカの医薬品業界の光と闇について描かれている。サリドマイド事件を参考にして書かれたともいわれている。

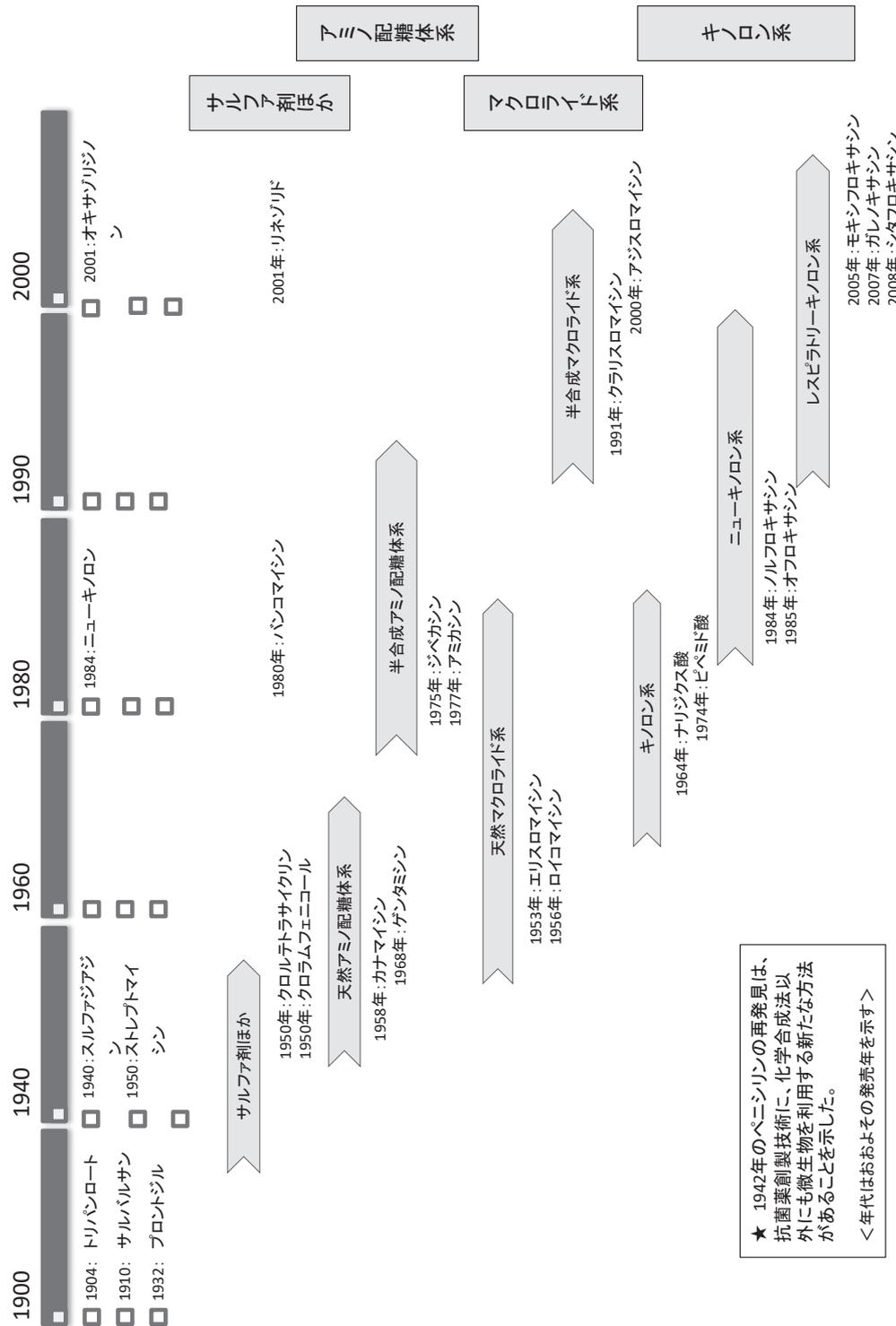
あった。

研究所でも本社でも筆者の上司であった人は、筆者が研究所から本社の開発へ異動した時に、歓迎の言葉の代わりに出版されたばかりの「ストロング・メディスン」^(註9)を渡してこれを読めと言い、研究と開発は違うのだと暗に示してくれた。我が組織にもなかなかの上司がいたものだと言えながら感心する。こういう昔話を思い出すことが出来たのは今回の仕事の幸運な副作用であった。

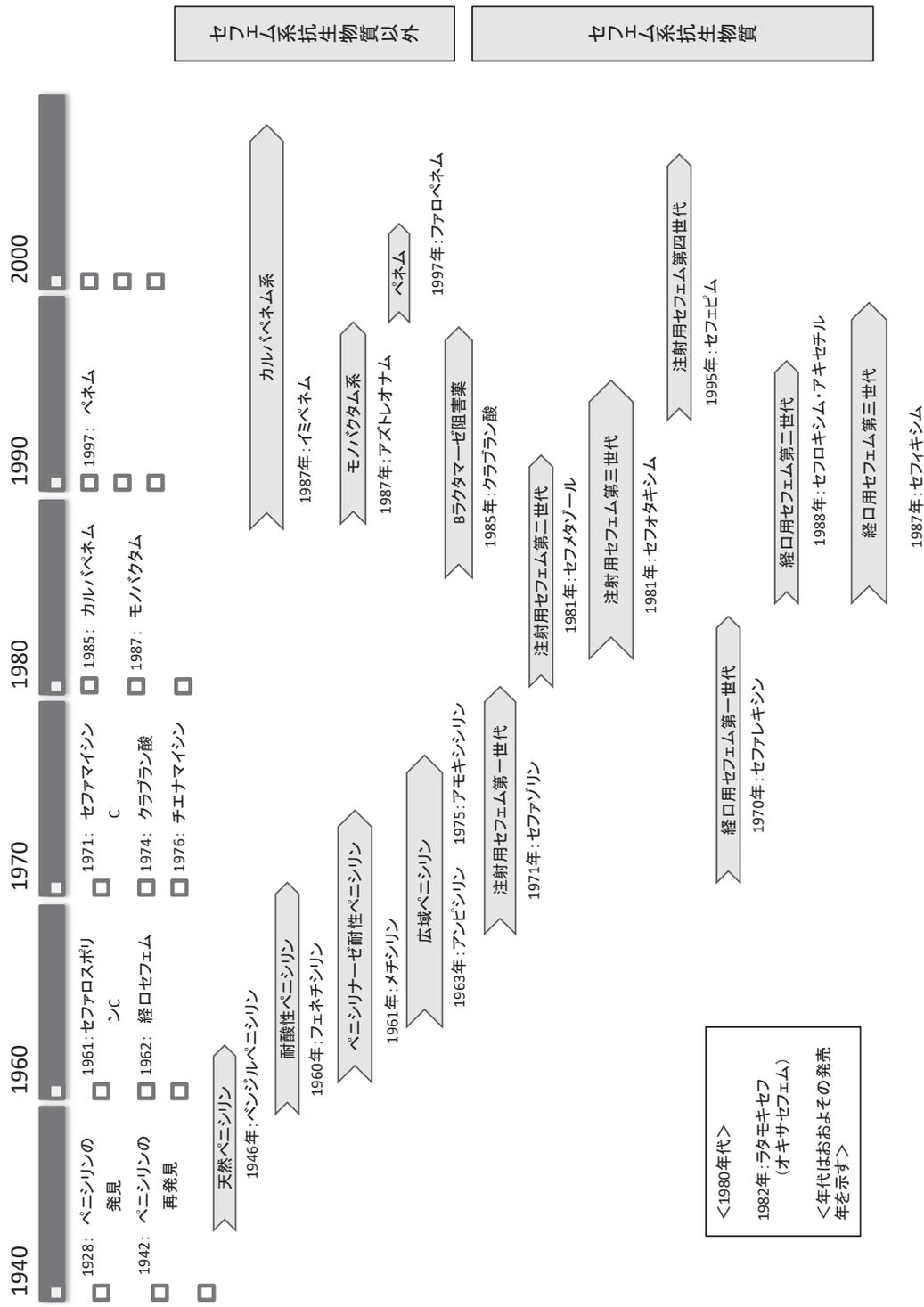
謝辞

本調査にあたり、貴重なアドバイスをいただきました元明治製薬薬品総合研究所長の尾本捷二氏、開発部で同僚であった佐藤吉和氏と高橋誠氏に感謝いたします。また、論文の校閲をお願いした元山之内製薬の吉長孝二氏、友人で作家でもある廣田文世氏にお礼申し上げます。最後に、拙文の詳細な校閲に貴重な時間をかけて頂きました元第一製薬の半田光氏に厚くお礼申し上げます。

抗生物質・抗菌薬創製技術の系統図 (βラクタムを除く)



βラクタム系抗生物質創製技術の系統図



セフェム系抗生物質以外

セフェム系抗生物質

<1980年代>
 1982年: ラタモキセフ (オキサセフェム)
 <年代はおおよそその発売年を示す>

医薬品開発年表（アミノ配糖体系、マクロライド系抗生物質）

分類	天然 / 半合成	発売年	一般名	研究 / 開発元	国産	
アミノ配糖体系抗生物質	天然	1950	ストレプトマイシン			
		1954	フラジオマイシン			
		1958	カナマイシン	明治製菓	○	
		1968	パロモマイシン	パーク・デービス		
		1968	ゲンタミシン	米国シエーリング		
		1972	リボスタマイシン	明治製菓	○	
		1975	ジベカシン	明治製菓	○	
		1977	アミカシン	ブリストル・ワース	○	
		1977	トブラマイシン	イーライ・リリー		
		1981	シノミシン	米国シエーリング		
マクロライド系抗生物質	半合成	1985	ネチルミシン	米国シエーリング		
		1988	イセパシン	米国シエーリング		
		1990	アルベカシン	明治製菓	○	
		14員環 16員環	1953	エリスロマイシン	イーライ・リリー	
			1956	ロイコマイシン	東洋醸造	○
		14員環 15員環	1967	アセチルスピラマイシン	協和発酵	○
			1970	ジョサマイシン	山之内製薬	○
		14員環 15員環	1974	ミデカマイシン	明治製菓	○
			1985	ミオカマイシン	明治製菓	○
		14員環 15員環	1986	ロキタマイシン	東洋醸造	○
1991	ロキシスロマイシン		ルセル・ユクラフ			
14員環 15員環	1991	クラリスロマイシン	大正製薬	○		
	2000	アジスロマイシン	PLIVA / ファイザー			

医薬品開発年表（キノロン系抗菌薬）

分類	構造的特徴	発売年	一般名	研究 / 開発元	
キノロン系抗菌薬	キノロン系	1964	ナリジクサ酸	スターリンズ・ウインズロップ	
		1972	ピロミド酸	大日本製薬	
		1979	ピペミド酸	大日本製薬	
	ニューキノロン系	フルオロキノロン系	1983	シノキサシン	イーライ・リリー
			1984	ノルフロキサシン	杏林製薬
			1985	オフロキサシン	第一製薬
			1986	エノキサシン	大日本製薬
			1988	シプロフロキサシン	バイエル
			1990	ロメフロキサシン	北陸製薬
			1990	トスフロキサシン	富山化学
			1993	レボフロキサシン	第一製薬
			2002	プルリフロキサシン	日本新薬 / 明治製菓
			2002	パズフロキサシン (注射用)	富山化学
			2005	モキシフロキサシン	バイエル
			2007	ガレノキサシン	富山化学
2008	シタフロキサシン	第一製薬			

医薬品開発年表（βラクタム系抗生物質：ペナム系等）

分類	作用機序による分類	発売年	一般名	研究 / 開発元	国産	
βラクタム系抗生物質（セフェム系以外）	天然 半合成	1946	ペンジルペニシリン			
		1960	フェネチシリン	ブリストル		
	1961	メチシリン		ビーチャム / ブリストル		
	1963	アンピシリン		ビーチャム		
	1964	クロキサシリン		ビーチャム		
	1975	アモキシシリン		ビーチャム		
	1980	ピペラシリン		富山化学	○	
	1981	バカンピシリン		アストラ		
	天然 合成	βラクタマーゼ阻害薬	1985	クラブラン酸	ビーチャム	
			1987	スルバクタム	ファイザー	
		モノバクタム系	1987	アズトレオナム	スクイブ	
			カルバペネム系	1987	イミペネム	メルク
			1993	パニペネム	三共	○
			1995	メロペネム	住友製薬	○
		ペネム系	1997	ファロペネム	サントリー / 山之内	○
		βラクタマーゼ阻害薬	2001	タゾバクタム	大鵬薬品	○
			カルバペネム系	2002	ビアペネム	日本レダリー
		2005	ドリペネム	塩野義製薬	○	
		2009	デビペネム・ヒポキシシル	日本ワイスレダリー / 明治製菓	○	

医薬品開発年表（βラクタム系抗生物質：セフェム系）

注射用セフェム系抗生物質	第一世代	1965	セファロリジン	グラクソ / イーライ・リリー	
		1966	セファロチン	イーライ・リリー	
		1971	セファゾリン	藤沢薬品	○
	第二世代	1980	セフメタゾール	三共	○
		1981	セフォチアム	武田薬品	○
	第三世代	1981	セフトキシム	ヘキスト	○
		1981	セフトゾキシム	藤沢薬品	○

経口用セフェム系 抗生物質	第三世代	1981	セフォペラゾン	富山化学	○
		1982	セフロキシム	グラクソ	
		1982	ラタモキシフ	塩野義製薬	○
		1984	セフアマンドール	イーライ・リリー	
		1986	セフトリアキソン	ホフマン・ラ・ロシュ	
		1986	セフトジジム	グラクソ	
		1987	セフミノクス	明治製菓	○
		1988	セフメノキシム	武田薬品	○
		1988	フロモキシフ	塩野義製薬	○
		1995	セフェピム	ブリストル萬有	○
		1995	セフォゾプラン	武田薬品	○
		1969	セフアログリシン		
		1970	セフアレキシシ	イーライ・リリー	
		1982	セフアクロル	イーライ・リリー	
		1982	セフロキサジン	チバガイギー	
第三世代	1987	セフイキシム	藤沢薬品	○	
	1987	セフテラム・ピボキシシ	富山化学	○	
	1988	セフロキシム・アキセチル	グラクソ		
	1989	セフボドキシム・プロキセチル	三共	○	
	1990	セフオチアム・ヘキセチル	武田薬品	○	
	1991	セフジニル	藤沢薬品	○	
	1992	セフチブテン	塩野義製薬	○	
	1994	セフジトレン・ピボキシシ	明治製菓	○	
	1997	セフカペン・ピボキシシ	塩野義製薬	○	
	その他				
1950		クロルテトラサイクリン	アメリカン・サイアナミド		
1950		クロラムフェニコール	パークデービス		
1981		バンコマイシン	イーライ・リリー		
2001		リネゾリド	アッブジヨン		

註) 世代表記は便宜的なものであり、発売年度と時系列的に一致するものではない。

医薬品産業技術史資料 所在確認

番号	名称	製作年	製作者	資料種類	資料現状	所在	選定理由
1	碧素製造許可申請書	昭和20年4月	明治産業株式会社	書類	明治グループ百合ヶ丘総合センター	川崎市多摩区南生田 4-21-2	昭和20年4月陸軍医務局長宛に提出したが終戦を迎える。第二次世界大戦中に日本が碧素（ペニンリン）を製造しようとした事実を伝える。
2	ペニンリン製造許可申請書 ペニンリン製造許可書	昭和21年4月 昭和21年10月	明治産業株式会社 明治産業株式会社	書類（複写）	明治グループ百合ヶ丘総合センター	川崎市多摩区南生田 4-21-2	厚生省に申請したペニンリン製造許可申請書及びペニンリン製造許可書。終戦後わずか1年余りでペニンリン製造が許可になった証拠である。
3	抗生物質生産に関連する備品	昭和21年～25年	明治産業から明治製菓株式会社 川崎工場	アンブル、バイアル、包装箱、シロップ瓶、バランス天秤（一部復元品含）	明治グループ百合ヶ丘総合センター	川崎市多摩区南生田 4-21-2	終戦後の早い時期に、日本で実際にペニンリンやストレプトマイシンの製造がおこなわれた証拠である。

※明治製菓(株)は、昭和18年12月15日から昭和22年4月29日までの間、明治産業(株)の商号

抗生物質・抗菌薬創製技術の系統化調査 正誤表

ページ	段落	行	技術の系統化調査報告 第25集 2018年3月 (誤)	全文PDF版 2019年5月 (正)
226	左	下から3	赤痢の歴史は長く	赤痢の歴史は古く
234	右	下から16	ポールド・クライフ	ポールド・クラーフ
235	左	16	目的で1887年	目的で1897年
243	左	下から2	(右を追記)	一例として、一般企業の明治産業株式会社から陸軍省醫務局長へ1945(昭和20)年4月に提出された碧素製造申請書が明治グループに貴重な記録として残されている。
266	右	5	抗菌スペクトラム	抗菌スペクトル
276	右	24	である ²³⁾ 。	である ²³⁾ 。
286	右	6	セファム系	セフェム系