【総　説】

化学療法の黎明期

北　里　一　郎

明治製菓株式会社*

（平成 15 年 8 月 29 日受付・平成 15 年 9 月 25 日受理）

化学療法の原点は原因療法の推進者であった R. Koch とその門下生，そして L. Pasteur らによって築かれた。R. Koch の門下生の北里柴三郎は，破傷風の抗毒素を用いて免疫血清療法を確立した。同じく門下生の P. Ehrlich は，秦佐八郎とともにサルバルサンを発見し化学療法に道を開いた。また，A. Fleming によるペニシリンの発見，H. Florey，E. Chain らによるいわゆる「ペニシリンの再発見」が化学療法，特に感染症治療の飛躍的進歩につながるきっかけをつくったことはいうまでもない。日本でも梅澤濱夫らによるカナマイシンの発見を契機として多くの国産抗菌薬が相次いで開発された。特にニューキノロン系薬の開発は日本が中心であったし，慢性肺疾患 DPB へのマクロライド系薬の適応拡大も大きな業績で医療社会に大きく貢献した。一方，MRSA，PRSP，VRE，多剤耐性緑膿菌など次々と現れる薬剤耐性菌の拡大が深刻な問題となっており，抗菌薬適正使用が叫ばれ院内感染対策が重要な課題となっている。また薬剤耐性菌のみでなく，時として SARS など新興感染症やバイオテロの脅威にも対処しなければならない。このように複雑化してきた感染症に対し，いまこそ化学療法の原点に立ち返り，当時にはなかった新しい遺伝子探索手段や新規病原因子の解析などを駆使して新しい化学療法を開発すべき時期にきている。

Key words:　抗菌薬開発の歴史，原因療法，北里柴三郎，化学療法の功績，抗感染症薬の将来像

I.　化学療法の原点

「化学療法の黎明期」すなわち，化学療法の原点は，原因療法を推進した Robert　Koch（1843～1910）にさかのぼる必要がある（Fig. 1）。Koch は病原菌同定の三原則として，1）病原菌の純粋培養，2）実験動物における同様症状の再現，3）その動物からの分離菌のヒト病巣菌との一致，を提唱し，それを実行に移し，1876 年に炭疽菌を，1882 年には結核菌をそれぞれ発見し，その成果はツベルクリン法の開発に至った。

北里柴三郎（1853～1931）は 1886 年から Koch に師事し，破傷風菌の純粋培養や血清療法の確立などを行い，血清療法の道を歩んだ。一方，兄弟子 Ehrlich は，サルバルサンを発見し化学療法の道を歩み，この 3 人が原因療法を推進した。Koch は，弟子たちに「学者は高尚な研究をして自己満足していてはいけない，これを実際に応用して人類に福祉を与えて初めて学者の本分を尽くすものであってそれが学者の真の任務である」と化学のみならず思想的にも深い影響を与えていた。

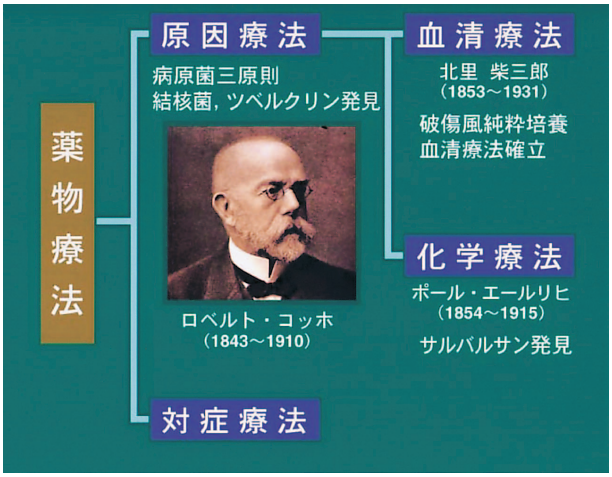

Fig. 1.　History of drug therapy.

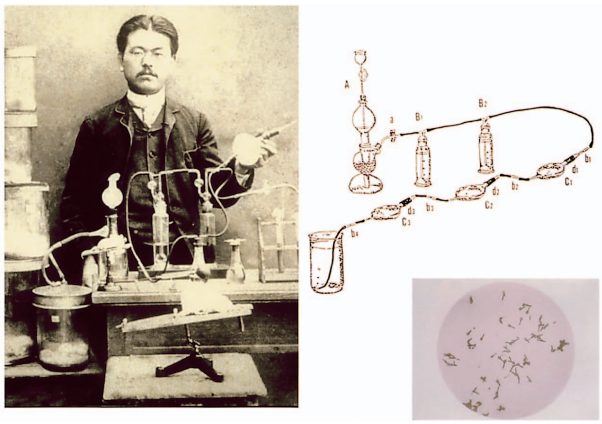

Fig. 2.　Dr. Kitasato Shibasaburo and apparatus for anaerobic culture designed by him.

*東京都中央区八丁堀 4–6–1

北里柴三郎は1889年Fig. 2に示す装置を考案し，破傷風菌の純粋培養に成功した。北里は嫌気性菌の培養をするにはまず空気を追い出す必要があるため，キップの装置を使って水素を送り込んだ。また，北里式亀の子シャーレというものを考案し，濃度を3段階に分けたサンプルを培地に植え，それぞれを分離し20℃から25℃で培養して破傷風菌を純粋に取り出すことに成功した。

II. 毒素と抗毒素

当時，Kochと並び称されるGoettingen大学のFluegge は，破傷風菌というのは他の菌と共生してはじめて生き長らえるという説を唱えていた。しかし，北里がその説を完全に覆し，東洋人としてはじめて業績をヨーロッパで発表し有名になった。同時に北里は破傷風菌の菌体を除いてもその毒素が残るということも発見し，毒素―抗毒素という考えを確立した。この考えは北里の門下の志賀　潔（1870～1957）が赤痢菌を発見したときも，同時にその菌体を除いてもまだ残る毒素を同定していたことに引き継がれている。さらに，その毒素が100年後の現在になって大腸菌O 157のなかに含まれているベロ毒素と一致したことは，化学療法の黎明期を語る上に見逃せない事実であると考える。

III. 北里柴三郎の血清療法

その抗毒素の考えにしたがい北里柴三郎は帰国後も血清療法の研究を続けた。当時の北里と綿羊をFig. 3に示した。ジフテリアに感染したヒツジが回復期に至り，その血清中にその毒素を中和する抗体ができているということを見出し，1893年に新しく建てられた愛宕下の伝染病研究所でその抗血清を製造し治療に供した。

翌1894年には香港でペストが流行し，北里柴三郎と東京大学の青山胤通が香港に派遣され，北里は基礎面を，青山は臨床面を受け持ち対応した。そのとき北里は，顕微鏡下で形が小さく非常に揃った菌と，やや大きい不揃いな菌と2種類あることに気づいた。そこで，形態の異なる2つを追いかけていてはなかなかペスト菌発見に至らないだろうと考え，臓器中から得られたサンプルは血液中のサンプルの老廃形，すなわちinvolution's formであるという仮説を立て，血液中のサンプルに焦点を絞り，いち早くペスト菌の発見に結びつけたと記録に残っている。

IV. もうひとりの化学療法の原点

破傷風菌の純粋培養に成功した後，北里柴三郎はパスツール研究所を訪ねた。当時，Pasteurは，すでにアルコール発酵が微生物の働きによることを明らかにし，フランスの化学者，微生物学者として著明であった。筆者は，抗生物質が発酵生産物であることを考えると，化学療法が発展してきたその原点に，Koch一門とPasteurが重要な役割を果たしたと考える。同時に，Pasteurは免疫学の創始者でもあり，Kochが炭疽菌発見の5年後の1881年に炭疽菌の免疫療法を確立している。また，狂犬病のワクチンの創製にも成功した。北里が1891年にパスツール研究所を訪問した際に，Pasteurは東洋人に対する態度としてはじめて，「北里博士，すばらしい研究に敬意と祝福を込めて，Louis　Pasteur」というサインをしている。

V. Paul Ehrlichについて

一方，Ehrlich（1854～1915，Fig. 4）は細胞成分の働きを研究する過程で，化学物質が細胞成分と結合する

Fig. 3. Research Institute for infectious disease in Atago, Tokyo and sheep for experiment.

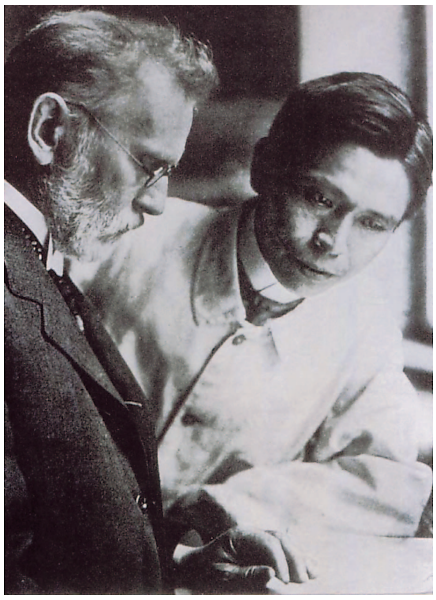

Fig. 4. Dr. Paul Ehrich and Dr. Hata Sahachiro.

点に着目した。このことが後の化学療法に結びつく端緒となった。Ehrlich が最初に試みたのは有機色素で，細胞成分と結合すれば細胞が観察しやすいというひらめきが天才的である。要するに，細胞と結合しやすい有機色素，すなわち化学療法薬のスクリーニングが簡便でかつ迅速だったわけである。

Ehrlich は 1909 年，北里柴三郎門下の秦佐八郎（1873～1938，Fig. 4）の協力により，梅毒に有効なサルバルサン 606 号を発見した。これをきっかけに Ehrlich が提唱した化学療法が，その後の医学を大きく変えていった。

秦佐八郎が 1911 年に日本で「化学療法の研究」という本をはじめて出版した。そのなかの序文を書いた北里柴三郎は「Koch 先生がツベルクリンを発見されて以来，血清療法，次いで Ehrlich の化学療法の発展を見たわけであり，学術の進歩というものは極めて遅いとされていたにもかかわらず，このわずか 20 年余りの間にこのように進歩したことは極めて喜ばしいことである」さらに「特に今回の Ehrlich，秦両氏の発見した回帰熱及び梅毒に対する砒素剤 606 号はまさに近来の大成功というべきである」と絶賛している。秦は緒言のなかで「Ehrlich 氏の 20 有余年にわたる研究の中心である化学物質の構造と作用との関係を実際の治療に応用することが今日のいわゆる化学療法である」，また「その間に物質の構成と作用の研究に 1000 検体ぐらいを供しており，その中で化学療法の研究に供することができたのは 7～8 検体であった。さらに，実用の期待が持てたのはわずかに 1～2 物質であった」と書いている。

VI.　ペニシリンの発見

時を経て，1928 年，Fleming（1881～1955，Fig. 5）は 47 歳で化学療法の飛躍的な進歩につながるペニシリンを発見した。Fleming はロンドンの St. Mary's 病院で細菌学を研究していた。1928 年の夏，シャーレにブドウ球菌を植え研究室の机に置いたまま夏休みに入り，その夏休みの間に，窓のすき間から青カビが飛び込んできたのと，夏休みに入ってしばらくの間寒い日が続き，夏休みが終わって研究室へ帰る数日前にようやく暑くなってきたという気象現象の 2 つの偶然が重なり，ペニシリンの発見に結びついた。もし暑い日が最初から続いていれば，ブドウ球菌の発育のほうが早く，おそらく阻止円はみられなかったであろう。それが，寒い日が続いて，それから暑くなったことで，さきに青カビが発育し，ブドウ球菌の生育が後からであったことが幸いした。すなわち，青カビが発育することによりブドウ球菌の発育阻止物質を生産していると考えた。この発育阻止物質は青カビ（*Penicillium* 属）の産生物質であることからペニシリンと名づけた。いずれにしても，こういう偶然を見逃さなかった Fleming の鋭い洞察力が大きく評価に値すると考える。

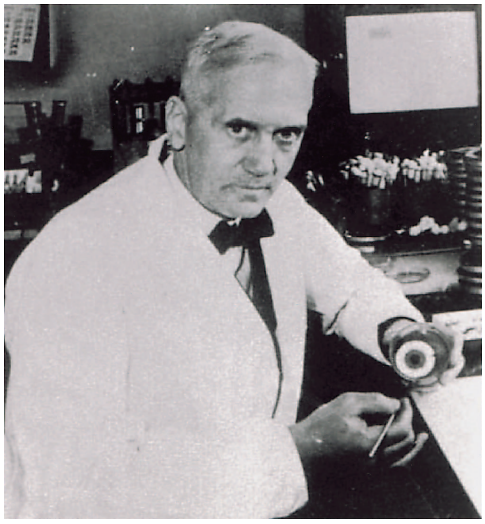

Fig. 5.　Dr. Alexander Fleming.

1935 年にプロントジルを発見した Domagk（1895～1964）の功績も化学療法の発展の大きいステップになっている。もうひとつ一番大事なことは，ペニシリンが発見されてすぐ実用に供することができなかったのはやはり安定性に問題があったことである。しかし，Florey（1898～1968），Abraham（1913～1999），Chain（1906～1979）らは，ペニシリンの精製法に改良を加え安定に取り出すことで実用化に結びつけた努力により，ペニシリンの再発見につながった。このペニシリンは第二次世界大戦で傷ついた多くの兵士や市民を感染症から救うことになったのである。

後日談であるが 1977 年に Chain が来日された。筆者は箱根の富士屋ホテルへ同行する機会を得たが，Chain はディナーの席で「ペニシリンを初めとする抗生物質によって感染症というものはかなり治るようになった。これからは，心の痛み，体の痛み，これを取り去る必要がある，こういう研究をやりたい」と語った。この一言はいまでも筆者の脳裏に長く焼きついている。

1943 年，微生物から得られた抗菌性物質という情報が入ってきた。このころの日本は海外の最新情報の入手はかなり制限されていたが，この年に日本の潜水艦 1 隻だけがドイツから戻り，持ち帰った臨床週刊誌のなかに，「微生物から得られた抗菌性物質」と題する論文があり，その貴重な情報をもとに，日本でのペニシリン（当時は碧素といっていた）の研究が開始された。

1944 年 1 月 27 日の朝日新聞に，「チャーチル命拾ひ」というタイトルの記事が載った。当時，致命的ともいえる肺炎球菌が米国の研究所で創製されたペニシリンによりわずか 2 日で消失し，それは最近の米国の研究所で創製されたペニシリンであるとの記事であった。しかし，実際，このペニシリンは英国の首相にいきなり使うにはまだ経験が十分ではないという理由で，サルファダイアジンが使われたようである。同じ記事のなかで少

し触れているが，サルファ剤によって従来40%だった英国での肺炎の死亡率が4%まで，脳脊髄膜炎の死亡率も，70%から18%に低下したとも書かれてある。

Flemingは1945年にノーベル賞を受賞したときのスピーチで「プロントジルを発見したDomagkなくしてスルフォナマイドはなかった。スルフォナマイドがなかりせば，ペニシリンはなかったであろう。ペニシリンがなかりせば，抗生物質はなかっただろう」と語った。まさに化学療法の創世期を端的に表現している言葉と思われる。

VII.　第二次世界大戦後の日本の化学療法

1946年，GHQのはからいによりTexas大学のFosterが来日し，11月13日に日比谷公会堂でペニシリンの製造に関するノウハウの開示をした。これに製薬関連企業各社が参加したときの写真がFig. 6である。Fig. 6の右片隅に立っている青年が梅澤濱夫であるが，梅澤はFosterから，何社かの工場の視察後に，明治製菓の顧問になるようにいわれた。なぜ自分が明治製菓の顧問にならなければいけないのかと非常に反発を覚えたという。

Fig. 6.　with Dr. J. Foster.

Fig. 7.　Scene of penicillin culture in early days and product.

しかし当時の日本はまだ占領下であり，FosterはFoster memorandumという有名なメモランダムをもっており，そのmemorandumというのは非常に権威があると聞いていたので，やむを得ず引き受けた，ということを筆者は梅澤から直接聞いたことがある。この年に日本ペニシリン協会が設立され，10月末に厚生大臣からの製造許可を取得し，ペニシリンの製造がはじまった。

当時，焼け跡だった明治製菓の川崎工場の片隅に積まれてあった400 mLのシロップ瓶を青カビの培養器として使い，表面培養法によりペニシリンの製造を開始した(Fig. 7)。まだ褐色の非常に精製の度合いが悪いものであった。無定型のペニシリンカルシウム塩3万単位のものであったが，非常に臨床的に有効であったため，引っ張りだこで，卸の人たちが工場で製造されるのを並んで待って，それをひったくるようにしてもって病院にかけつけたという状況であったと聞いている。

Fosterは当初，表面培養に適した青カビだけを置いていく予定だったが，明治製菓では4 t培養槽をつくる計画がすでにあり，1948年からは稼動できるということを話したところ，それならば深部培養に適した菌も供与するということになり，明治製菓はFig. 7に示すような4 t槽5基を使用し，ペニシリンを大量に製造することができるようになり，当時はかなりのシェアを取っていた。

1944年，当時56歳のWaksman（1888～1973）は結核の特効薬として知られるストレプトマイシンを発見し，1952年にノーベル賞を受賞した。Waksmanはその受賞式の帰途，ちょうど北里柴三郎の生誕100年にあたることから，招聘に応じ来日した。そのときに，日本各地の大学，研究室を視察し，研究者があまりにも財政的に恵まれていない，これではいい研究をするのは大変だろうということで多額の寄付をし，その寄付金を基金として5年後の1957年，三笠宮崇仁殿下を名誉総裁に迎え，日本ワックスマン財団が設立された。Waksmanが来日してからちょうど50年にあたる今年が，北里柴三郎の生誕150年にあたり，何か因縁を感じさせるものがある。

VIII.　梅澤濱夫とカナマイシン

1957年の梅澤濱夫（1914～1986，Fig. 8）によるカナマイシンの発見が，国産抗生物質の進歩につながったことはいうまでもない。1962年10月2日，その年の文化勲章受賞の最年少受賞者として梅澤の名前は大々的に報道された。梅澤は「カナマイシンという抗生物質の研究に対して高い評価を受けたことは大変うれしい，今後は制癌抗生物質と耐性菌の研究に力を入れたい。特に可能性の見えるのは癌に効く抗生物質で，これを機会に研究に励みたい」と語った。それが後のブレオマイシン，ピラルビシンなどの発見につながっているわけであり，また，梅澤は1980年にPaul　Ehrlich賞を受賞したと

Fig. 8.　Dr. Umezawa Hamao.

き，「本当はこれが一番うれしい」と筆者につぶやいた。それは梅澤には Ehrlich が化学療法の元祖であるという考えがあり，Ehrlich の名を冠したこの賞の受賞を大変喜ばれたのだと推察する。そして，梅澤は記念講演の原稿を考えているうちに，「自分は抗生物質の研究に入ってから，Paul Ehrlich が始めた研究領域で 35 年以上も仕事をしてきたことに気がついた」ということもいっている。梅澤は Ehrlich が考えた化学療法研究の継承者であり，それを発展させた最大の功労者のひとりともいえるであろう。

IX.　現在の日本の化学療法

日本の化学療法の歴史というものは，戦後いち早くペニシリンが導入されてから今日までの約 60 年間に大きく花が開き，世界をリードしてきた。現在もっとも広く使用されている β-ラクタム系抗菌薬は 100 品目ほどあるが，その半分以上は国産品であり，最新のカルバペネム系薬であるパニペネム，メロペネム，ビアペネムもわが国で開発したものである。梅澤の発見によるカナマイシンは副作用が少なく，世界的に広く用いられたアミノグリコシド系薬である。また，その耐性機構の解析にもとづき側鎖の改良が進み，ジベカシン，アミカシン，アルベカシンが開発され，切れ味がよく，緑膿菌，MRSA など耐性菌にも効く薬剤として利用されていることはすでに周知の事実である。現在外来患者に愛用されているニューキノロン系薬は，わが国で開発された画期的な経口合成抗菌薬であり，治療面でも研究面でも世界を大きくリードしている現状である。さらに，エリスロマイシンを長野県の 1 開業医がびまん性汎細気管支炎（DPB）に利用するなど，マクロライドの新作用を活用しての抗菌薬の新たな治療法の展開も，化学療法の歴史のなかでさん然と輝いているともいえる。

現在，日本人の平均寿命は男性が 78 歳，女性が 85 歳，平均 81.5 歳といわれているが，男女とも世界第一位の長寿国になったのはひとえに化学療法の普及と成功によるものといって過言ではなかろう。一方，抗生物質の多用により，耐性菌の出現も大きな問題となっており，新たな視点からの感染症治療を考えていくべき時期にきていることも事実である。

そのためには，抗菌薬の適正使用がますます重要なものとなってきている。抗菌薬は人類にとって大切な財産であるから，適正使用の徹底を図る必要がある。企業の側からできることは市販後調査で使用実態と耐性菌動向を十分に検討し，そこから得られた evidence を論文などで報告し，還元していくことも重要なことと認識している。また，耐性菌による院内感染対策に対応していくためには，検査結果も含めた速やかな情報伝達が欠かせない。

X.　21 世紀の感染症への対応

最後に，21 世紀の感染症への対応はどのような方向に向かっていくのか考えてみると，今後の感染症薬の研究開発には，化学療法黎明期の原点を見据えながら，そこから現在に至る科学の進歩を取り入れたアプローチに活路が見出せるのではないかと思い，以下に筆者の考えをまとめた。

第 1 に，耐性菌との闘いであるが，交差耐性がない新規抗菌薬の探索は今後も続けなければならないが，それのみでなく，たとえばバイオフィルム抑制剤の開発，薬剤耐性機構の調節剤のような新しいアプローチが必要であり，抗菌薬療法のみでは治療しがたい感染症に対しては，高い抗体価を示す γ-グロブリン製剤開発の意義も出てくるものと考えられる。最近のゲノム解析とともに，機能蛋白の同定，病原因子の同定が可能となり，それらをターゲットとする新規抗菌薬，新規ワクチン，抗血清，抗毒素への応用研究が進展するものと期待したい。

第 2 に，高齢者や乳幼児も含め，ヒトに優しい医薬品の開発として，乳幼児・高齢者感染症にはワクチンや抗体の開発が重要であり，また，食物由来成分の利用も機能性食品だけではなく，医薬品としての応用も考えられるところである。たとえば，ポリフェノールが褥瘡や創傷治癒に対する効果があることが知られているが，食物由来の成分から抗菌薬補助剤などが探索されるのではないかと期待している。

第 3 に，重症急性呼吸器症候群（SARS）のような新興・再興感染症，また，バイオテロなどの有事に対し十分な準備をしておくことも大切である。具体的には，ワクチンや抗ウイルス薬，抗毒素療法剤の開発を進めていく必要がある。もちろん，感染防止対策がもっとも重要なことはいうまでもない。

XI.　お　わ　り　に

最後に，抗感染症薬の将来については，医薬品開発がグローバル化し，膨大な開発費用が必要とされる。そこ

で，産学官の協力体制のもとで戦後のペニシリン製造の取り組みが開始されたことを思い起こし，いまこそ産学官が一体となった医薬品の共同開発システムつくりが肝要と考えている。

以上，「化学療法の黎明期」と題し，化学療法の原点を見つめ直し，その歴史にもとづき将来を考えてみた。最後に，日本化学療法学会のさらなる発展を祈念する次第である。

Historical background of chemotherapy

Ichiro Kitasato

Meiji Seika Kaisha, Ltd., 4–16, Kyobashi 2–Chome, Chuo–ku, Tokyo, Japan

Basic chemotherapy was developed by R. Koch and his disciples, who promoted causal treatment in infectious disease, and by L. Pasteur and others. Shibasaburo Kitasato, a disciple of R. Koch, developed serotherapy using antitoxin against tetanus. P. Ehrlich, another Koch disciple, discovered salvarsan in cooperation with Sahachiro Hata. The discovery of penicillin by A. Fleming and its “rediscovery” by H. Florey, E. Chain, and others led to rapid advances in chemotherapy, especially in the treatment of infection. The development of antibacterials in Japan started with the discovery of kanamycin by Hamao Umezawa. Japanese researchers have played a major role in the development of new quinolones and contributed greatly by expanding the indication of macrolide to DPB, a chronic pulmonary disease. Unfortunately, the spread of drug–resistant bacteria, such as MRSA, PRSP, and VRE, and multiple–drug–resistant *Pseudomonas aeruginosa*, has become a serious concern, calling for more controlled use of antibacterials and better control of nosocomial infection control. Other problems include the emergence of new infections, such as SARS, and the threat of bioterrorism. With infections becoming increasingly complex, now is the time to return to the starting point of chemotherapy and develop new methods using new gene exploration and the analysis of pathogenic factors not present when chemotherapy first started.