

日本における抗菌薬開発の源流を辿る： 赤痢菌の発見とサルバルサンの創製

八木澤守正

北里大学 (〒108-8641 東京都港区白金5-9-1)

1. はじめに

日本における抗菌薬開発の歴史については、2016年に神戸で開催された第64回日本化学療法学会総会において行った基調講演「抗菌薬を概観する：過去、現在、そしてこれから」の講演内容を同学会雑誌の総説[1]として著述したが、同総説の背景とした薬史的・公衆衛生学的研究が評価されて、今般、同学会の最高学術賞である「志賀潔・秦佐八郎記念賞」を受賞する荣誉に浴することができた。

志賀潔博士と秦佐八郎博士は共に、北里柴三郎博士が福沢諭吉先生の支援の下に1892年に設立した大日本私立衛生会伝染病研究所（以下、伝染病研究所）の技師であり、1914年に伝染病研究所が文部省に移管された際に、新設された北里研究所に移籍した。志賀潔博士は、1897年に世界に先駆けて赤痢菌を発見し、秦佐八郎博士は1909年にドイツのPaul Ehrlich博士との共同研究において世界初の実用化された化学療法剤であるサルバルサンを創製したという、国際的に高く評価されている業績を遺した先駆者である。

北里大学の前身である北里研究所の創設期に活躍された大先輩である二人の偉大な研究者の名前を冠した由緒ある学術賞の31番目の受賞であり、第1回受賞の大越正秋（泌尿器科）、第5回の原耕平（呼吸器内科）、第8回的小林宏行（呼吸器内科）、第12回の熊澤浄一（泌尿器科）、第19回の砂川慶介（小児科）博士など、感染症・化学療法領域における輝かしい業績を遺され、筆者自身

が多大な薫陶を受けた先達に続くことができるのは大きな喜びである。

今般、動物用抗菌剤研究会の編集委員長田村豊教授のご高配により、同賞受賞の機会に研究会報への寄稿が許されたので、志賀潔博士と秦佐八郎博士の業績を辿りながら、我が国における伝染病の歴史と抗菌薬開発の足跡を概観し、現状を解析しながら将来の展望を述べたいと考えている。なお、筆者は1981年から2014年の33年間にわたって同研究会の理事を務め、「動物用抗生物質・合成抗菌剤略号表」の作成と改訂及び「動物用抗菌剤の臨床試験基準」の制定に携わってきた経緯があるので、動物用抗菌剤の開発についても記述したい。

2. 赤痢の脅威と志賀潔博士の赤痢菌発見

赤痢は我が国の最も古くから存在する疫病の一つであって、平安時代に8回の流行の記録があり、当時の医書に既に“赤痢”の名で流行り病として記述されている。鎌倉時代には30～40年ごとに5回の流行があり、疫病を鎮めるために“鎌倉新仏教”と呼ばれる宗派が興隆したとされている。室町時代においてもほぼ30年ごとに流行が繰り返されており、疫病による発熱を赤鬼に譬えた節分の豆まきが始められたと伝えられている。

江戸時代の265年間に赤痢は広く“痢病”と呼ばれて、飢饉や風水害に伴う十数回の流行があったが、1716年に江戸で大流行した赤痢では死者が8万人余りに達し、1819年にも江戸で大流行した記録がある。明治時代初期の赤痢罹患者数は

1千人内外であった[2]が、年を経るに従って漸次増加し、1893年の大流行では16万7千人余りの最大罹患者数を記録した。

その前年に創立した伝染病研究所では、当然のことながら、繰り返し流行する赤痢が主要な研究課題とされていた。志賀潔博士は東京帝国大学医科大学を卒業し、伝染病研究所に入所した1年後の1897年に、27歳の若さで赤痢菌を発見[3]しており、欧米における広範な赤痢研究にも拘わらず赤痢菌属の属名として“志賀”にちなんだ*Shigella*の名称が遺されている。恐らく、病原微生物の属名に日本人名にちなむ名称が与えられている唯一の例であると思われる。当時は、赤痢よりもコレラの方が流行の規模も大きく死亡率も高いことから重視されていたが、コレラの病原菌は北里柴三郎博士の恩師であるRobert Koch博士によって1884年に発見されており、病原菌が未発見である赤痢が新入所の志賀博士の研究テーマとして割り当てられたのであった。志賀博士が取り組んだ1897年の大流行では、罹患者8万9千人余りで死者は2万2千人余りに達しており、死亡率は24.9%と高率であって、恐ろしい伝染病の一つであった。

3. 我が国の伝染病予防対策

我が国の疫病としては、赤痢よりもコレラの方が被害は大きく、“コロリ”と呼ばれて恐れられていた。江戸時代後期の1822年に外国船により長崎に持ち込まれたコレラの最初の流行では、大阪で毎日300～400人、萩でも毎日100人程度の死亡者が出た記録がある。1862年の3回目の流行では全国で56万人が罹患し、江戸だけで7万3千人余の死者が出たと記録されている。明治初期にはコレラが大流行し、1879年には患者数16万人、死亡者数は10万人を超え、明治時代の最大規模の流行となった。このような事態に対し、明治政府は予防体制の整備を急ぎ、同年に「虎列刺（コレラ）病予防仮規則」を、1880年には「伝染病予防規則」を定め、統一かつ恒常的な感染症予防対策が行われ始めた。これらの対策により、コレラの流行は明治中期以降に落ち着きを見

せ始めたが、死亡率は65～75%と高率であり、最も恐ろしい伝染病であった。

赤痢菌が発見された1897年に、我が国では従来の「伝染病予防規則」が根本的に改正された「伝染病予防法」[4]が制定され、虎列刺、赤痢、腸管扶私（腸チブス）、痘瘡、発疹腸扶私（発疹チブス）、猩紅熱、實布控利亜（ジフテリア）、ペストの8疾患が伝染病として規定された。同法は数回の改正を経ており、上記の8疾患にパラチフス、流行性脳脊髄膜炎及び日本脳炎の3疾患を加えた11疾患が法定伝染病とされ、急性灰白髄炎（ポリオ）、ラッサ熱及び腸管出血性大腸菌感染症の3疾患が指定伝染病として加えられ、さらにインフルエンザ、狂犬病、炭疽、伝染性下痢症、百日咳、麻疹、破傷風、マラリア、ツツガムシ病、フィラリア症、黄熱、回帰熱及び日本住血吸虫症の13疾患が届出伝染病として規定されていた。

「伝染病予防法」は、後に制定された「結核予防法」、「花柳病予防法」（後に「性病予防法」に改称）、「トラコーマ予防法」及び「後天性免疫不全症候群の予防に関する法律」（通称「エイズ予防法」）と統合されて、1998年に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」[5]（略称「感染症法」）が制定されたが、同法では疾患を一類～五類感染症に区分し、それに加えて新型インフルエンザなど感染症、指定感染症及び新感染症を規定している。従来の法定伝染病の中のペストは最も重篤度が高いと考えられる一類感染症、ジフテリアは二類感染症、コレラ、細菌性赤痢、腸チブス及びパラチフスは腸管感染症を纏めた三類感染症、発疹チブス及び日本脳炎は媒介動物により感染する四類感染症、流行性脳脊髄膜炎は侵襲性髄膜炎菌として五類感染症に分類されている。最近、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症（COVID-19）が政令[6]により指定感染症に定められたが、その感染者は症状の有無に拘わらず検体が採取され、就業制限を受け、感染症指定医療機関に入院させられ、入院は一定期間継続され、退院にはSARS-CoV-2の消失が確認されることが必要であるという厳しい規定が詳しく報道されたことにより、感染症法が一般に周知されることとなった。

4. サルバルサンの創製と臨床使用

秦佐八郎博士は1898年に伝染病研究所に入所したが、1894年に所長の北里柴三郎博士が香港においてペスト菌を発見し、同年、浅川範彦博士が調製した抗ジフテリア血清により国内で初めてジフテリア患者が救命され、1897年には志賀潔博士が赤痢菌を発見するなど、開所後6年目の伝染病研究所は順風満帆の勢いであった。伝染病研究所には、全国各地から医師資格を有する志願者が3か月の「細菌学研究」を受講するために押し寄せ、浅川博士が北里博士の講義を筆記して総論と各論の2部に纏めた「実習細菌学」を教本として研修を行っていた。なお、浅川範彦博士の業績を称えて、日本細菌学会は、創造的かつ主導的な研究を行い同学会の発展に顕著な貢献をした研究者を顕彰する「浅川賞」を設けている。

秦博士は入所早々に、神戸と大阪で発生した我が国初のペストの調査に赴いた北里・志賀両博士を補佐してペスト防疫に従事したが、1901年に志賀博士がドイツのEhrlich博士の研究所へ留学した後は、日清戦役に軍医として従軍した時期を除き、1907年まで大阪や和歌山におけるペスト防疫に従事した。その間に、ペスト予防接種を施行するなど、新しい試みを行い7報の論文を発表するなど、臨床と基礎研究を織り交ぜて我が国のペスト防御法を確立した[7]。

一方、ドイツのEhrlich博士の研究所に留学した志賀博士は、新たに考案されたマウスのトリパノゾーマ実験感染系を用いて、Ehrlich博士のアイデアに基づき、アニリン色素によるトリパノゾーマ実験治療に着手した。実験感染系の確立と、化合物による感染の治療という化学療法実験の手法の構築と共に、1日に数十検体の効力を試験するというハードワークを1年半余り続けていた志賀博士は、1904年に、数百種の色素化合物の中にアゾ色素のダイマーであるトリパンロートを発見した。トリパノゾーマ感染によるマウスの死亡を阻止する赤色素という意味で命名されたトリパンロートは、世界で最初の化学療法剤であったが、その作用するトリパノゾーマ病原体が

限定されていたことと、当時の欧州ではトリパノゾーマ病は一般的な疾患ではなかったことから、トリパンロートは残念ながら実用化には至らなかった。志賀博士は、次の候補品目であった砒素化合物アトキシールの眠り病トリパノゾーマへの有効性評価などを行った後に帰国した。

アトキシールは砒素化合物でありながら毒性が無いという意味のatox-という名称が付されていたが、Ehrlich博士は従来提示されていた化学構造の誤りを正し、化学品会社の共同研究者に依頼して多種多様な砒素誘導体を調整していた。そのような時期に、秦博士はドイツ留学を許され、1907年にベルリンの国立伝染病研究所のAugust Wassermann博士の研究室において血清中のタンパクの精製実験などを行っており、わずか1年3カ月の間に生化学と細菌学領域の7編の論文を公表した。Wassermann博士は、1905年に発見された梅毒スピロヘータが人工培養不可能であるので、補体結合反応を原理とする梅毒感染診断方法を1906年に確立した。同診断法は、現在でもワッセルマン反応として使用されており、当時の研究水準の高さを示しているが、秦博士は同研究室で梅毒に関する免疫学的・生化学的な基礎知識を習得したと思われる。

1909年1月に、秦博士はEhrlich博士が主宰するドイツ国立実験治療研究所に移籍し、トリパノゾーマ及び回帰熱スピロヘータの実験感染治療研究に着手したが、その春に、イタリアより梅毒スピロヘータを陰嚢に接種した家兎を入手し、マウス回帰熱とウサギ梅毒の2つの疾患を対象とする探索研究を展開した。試験に供した化合物は、アトキシール誘導体、各種色素、キニーネ誘導体、水銀誘導体、アンチモン誘導体など総数で1,000化合物を超えたが、同年8月に梅毒スピロヘータに有効な化合物第606号を発見した。同年秋に、回帰熱患者58名における臨床試験で手応えを得て、次いで梅毒患者に対する治療試験を実施して治療効果を確認した。

翌1910年4月に、ウィスバーデンで開催されたドイツ内科医学会の席上で、Ehrlich博士が化学療法の原理を解説し、秦博士が動物実験の成績を詳しく報告し、最後にマグデブルグ病院の

Ernst Schreiber教授が数百例の梅毒患者における臨床試験成績を発表し、世界で最初の感染症に有効な化学療法剤[8,9]が世間に認められたのである。

その後、化合物第606号は、ドイツの代表的な製薬会社Hoechst社に譲渡されて同社が用意していたサルバルサン(salvarsan; ラテン語の“salvare=助ける”に由来)という一般名が付された。秦博士は、同年9月に606号の試料を携えて帰国し、国内における梅毒の化学療法の指導と啓発活動[10]に専念していたが、同年12月にはドイツで製造されたサルバルサンが輸入され三共合資会社(現在の第一三共株式会社の前身)から発売されたことに伴い、1911年2月に「化学療法の研究」を上梓[11]して国内の梅毒の化学療法による治療を啓発した。

当時の梅毒は「業病」と呼ばれ、母児垂直感染による先天梅毒もあり、症状が進行して脳神経が侵される疾患として恐れられており、富国強兵の国策下においては将兵の罹患は国力の衰退と懸念されていたので、サルバルサンは短期間の中に繁用されるようになった。ところが、1914年に勃発した第一次世界大戦ではドイツが敵国となり、サルバルサンなどの医薬品や染料の供給が途絶えてしまったため、第二次大隈内閣は「染料医薬品製造奨励法(大正4年法律第19号)」を制定[12]し、補助金を交付して染料と医薬品の国産化を促した。さらに、敵国となったドイツの工業所有権を国内では無効とする「工業所有権戦時法(大正6年法律第21号)」[13]を制定した。それらの法律に基づいて国産のサルバルサンが、新設のアーセミン商会(後の第一製薬株式会社; 商品名アーセミン)、新設の萬有舎密株式会社(後の萬有製薬株式会社; 商品名エーラミゾール)及び三共合資会社から発展した三共株式会社(商品名アルサミノール)により製造販売された。我が国における新興の製薬企業創設の一局面であったとされている。

現在では、梅毒スピロヘータは細菌の仲間に加えられているので、サルバルサンは世界で最初の抗菌薬であると呼べるが、その創製当時のスピロヘータは、その形状から原虫の仲間と見なされ

ていたので、秦博士も回帰熱スピロヘータと眠り病トリパノゾーマを同時に試験対象微生物として用いており、創製されたサルバルサンは抗菌薬(antibacterial agent)とは呼ばれず、化学療法剤(chemotherapeutic agent)と呼ばれていたのである。

梅毒は、前述した「花柳病予防法」において淋病及び軟性下疳と共に対象疾患とされ、患者は専門の診療所で感染の危険性と防止策の指導を受けることが規定されていた。1956~1960年の統計では罹患者は1万人~2万4千人、死亡者は2千人程度であり、特効薬とされていたペニシリンによる治療が施行されても、罹患者の12~20%が死亡する厄介な伝染病であった。しかしながら、1958年に施行された「売春防止法(昭和31年法律第118号)」と性感染症予防の啓発が奏功して梅毒の罹患者は激減し、1999~2003年には罹患者は500~750人で死亡者は10~20人となり、脅威の感染症とは考えられなくなった。その一方で、新たな性感染症としてクラミジアによる尿道炎及び子宮頸管炎とエイズが顕在化するという変貌があり、さらに、2008年頃から再び梅毒罹患者が年間6千人を超えるようになり、特に近年は若年層に罹患者が増加しており問題が深刻化している状況である。

5. 赤痢菌の薬剤耐性化と新規抗菌薬の開発

志賀潔博士が発見した赤痢菌 *Shigella dysenteriae* は、志賀毒素(Shiga toxin)と名付けられた致死性の強い毒素を産生する強毒菌であった。赤痢菌には *S. dysenteriae* の他に3種があり、*S. flexneri* (1900年発見)と *S. boydii* (1931年発見)は中程度の毒性を示し、*S. sonnei* (1915年発見)は比較的毒性が弱いとされている。赤痢は数年ごとに流行していたが、罹患者数は多いが死亡者数が少ない流行と、罹患者数は多くはないが死亡率が高い流行が認められている。

赤痢に対して1942年頃よりサルファ剤による治療[14]が行われており、当初はスルファグアニジンが85%以上の有効率を示していたが、1946年には50%以下になったために、1948年頃にス

ルファチアゾールが使用されるようになった。1948年の流行菌種は *S. dysenteriae* であり、罹患患者数は1万4千名と少ないながら死亡者が5千名を越えており、死亡率は35%に達していたが、スルファチアゾールは85%程度の有効率を示した。ところが、1950年の流行(菌種不明)では、罹患患者約5万人、死亡者は約1万2千人で死亡率は24%と高率であったが、スルファチアゾールの有効率が50%以下に低下しており、他の有効な治療薬の導入が求められた。

そのような状況の中、1950年に米国から発疹チフス・腸チフス・パラチフス及び赤痢に有効であるクロラムフェニコールが導入[15]され、1952年の赤痢の大流行では罹患患者が11万人を超えていながら死亡者は約1万3千人で、死亡率は12%と低く抑えられており、クロラムフェニコールの著しい臨床効果が認められた。次いで、1952～1954年にはテトラサイクリン系のオーレオマイシンやテラマイシンが導入された結果、赤痢患者は毎年8～10万人発生していながら、死亡率は数%ずつ下降し、1960年には2.2%にまで低下した。

赤痢に対してサルファ剤、クロラムフェニコール、テトラサイクリンが有効に使用されるようになったことに伴い死亡者は激減し、赤痢は撲滅されたと考えられていたが、1955年頃より菌の消滅が長引く現象が認められるようになり、残存する菌は治療薬に対する感受性が低下している耐性菌であることが確かめられた。そのような耐性菌と通常の感受性菌を混合すると、感受性菌が耐性菌へと変化することが解明され、グラム陰性桿菌に特有な伝達性の薬剤耐性因子(R因子)の発見[16-18]に至った。耐性菌は、R因子上にコードされる耐性遺伝子の種類と数により、1剤耐性～3剤耐性という多様性を示すことが解明された。その後、井戸水に代わる上水道の普及や水洗トイレの普及と下水道の整備など衛生面の改善が進み、集団感染や季節に伴う発生が抑えられるようになったことにより、1963年以後は赤痢罹患患者数が急速に下降し、1970年には届出数が1万人以下、死亡者は500人以下で、死亡率は0.5%以下となったが、耐性菌は多様化しており、耐性赤

痢に対してアンピシリンやカナマイシンが使用されるようになった。

我が国におけるR因子研究は世界を主導し、微生物遺伝学、分子生物学、生化学など基礎医学の発展に寄与してきたが、1960年代半ばに赤痢菌の耐性機序として、R因子上の遺伝子によるクロラムフェニコール及びカナマイシンのアセチル化酵素[19]やカナマイシンのリン酸化酵素[20]の存在が解明され、それらの酵素反応による不活化を受けない新規抗菌薬の開発が進められた。カナマイシン耐性菌に有効なアミカシン、ジベカシン、ネチルマイシン、イセパマイシン、アルベカシンなどの開発[21]は、免疫不全患者などにおける難治性の耐性菌感染症の治療に有効な手段を提供し、救命医療に多大な貢献を遺している。現在の新規抗菌薬開発の最大の目的は耐性菌(antimicrobial resistance, AMR)[22]の克服であるが、AMR研究は耐性赤痢への対応から始まり、R因子の研究が薬剤耐性機序の解明と分子生物学の発展に繋がり、さらに新しい研究領域の開発に拓けられているのである。

6. 人医療用抗菌薬の開発経緯と将来展望

筆者は、1988年5月に開催された本会の第15回シンポジウムにおける特別講演として、人医療用抗菌薬開発の経緯を解説し、その内容を総説として本会誌に寄稿[23]したが、その時点では調査能力が乏しく製造中止になった成分の調査が十分ではなかったために、135成分しかリストアップできなかった。その後、調査方法を強化して我が国における抗菌薬の開発の歴史を辿ると、表1に示すようにペニシリン系やアミノグリコシド系などの抗生物質医薬品が196品目、サルファ剤やキノロン系薬などの合成抗菌薬が70品目、抗結核薬などが29品目の合計で295品目となっているが、それぞれの抗菌薬の開発の目的を解析してみると、以下の7項目に区分することができると考えられる。

- 1) 抗菌力の強化：クリンダマイシン、シタフロキサシンなど
- 2) 対象菌種(抗菌スペクトル)の拡大：アン

表1 我が国における人医療用抗菌薬の開発経緯(発売年, 成分数)

抗菌薬	時期	1911 - 1955年	1956 - 1975年	1976 - 1995年	1996 - 2015年	2016年 以後	計
ペニシリン系		11	16	10	1	0	38
セフェム系		0	6	40	2	1	49
カルバペネム系・ほか*1		0	0	8	5	0	13
アミノグリコシド系		7	8	8	0	0	23
マクロライド系・ほか*2		5	15	8	2	2	32
テトラサイクリン系		5	9	0	1	0	15
ペプチド系*3・ほか*4		9	8	4	4	1	26
サルファ剤		19	11	2	0	0	32
キノロン系		0	2	12	6	1	21
他の合成抗菌薬*5		10	4	0	2	1	17
抗結核薬など*6		11	14	0	3	1	29
成分数計		77	93	92	26	7	295

*1 モノバクタム系, β -ラクタマーゼ阻害薬

*2 リンコサミド系など

*3 クグリコペプチド系, リポペプチド系を含む

*4 クロラムフェニコール, ホスホマイシン, ノボピオシン, フシジン酸, ムピロシリン, ストレプトグラミン系

*5 サルバルサンなど, ニトロフラン系, チアンフェニコール, オキサゾリジノン系

*6 抗非結核性抗酸菌薬, 抗ハンセン病薬を含む

[八木澤守正, 日治療誌 65, 149-167 (2017) の Table 1 を改変]

- ピシリン, ノルフロキサシンなど
- 3) 耐性菌に対する有効性：クロキサシリン, アミカシン, アルベカシン, リネゾリドなど
- 4) 体内動態の改善：クラリスロマイシン, オフロキサシンなど
- 5) 副作用の改善：レナンプシリン, パズフロキサシン, テジゾリドなど
- 6) 安定性の改善：ドキシサイクリンなど
- 7) 物性(溶解性など)の改善：レボフロキサシンなど

当然のことながら、抗菌力の強化と体内動態の改善というように複数の目的で開発された品目も多いが、最近の主要な開発目的は、臨床上で喫緊の課題とされているAMR感染症[24]に対する有効性を特徴とする新規抗菌薬[25]の創製である。表1の1996～2015年及び2016年以後のカラムに示す33成分の中のほとんどが、AMR対策を目的として開発されており、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、バンコマイシン耐性腸

球菌(VRE)、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)などの耐性グラム陽性球菌と、*Acinetobacter*属菌や緑膿菌などの耐性グラム陰性桿菌に有効な成分が主であった。それ以前の40年間に比して、開発成分数は4分の1程度に減少しているが、既存の抗菌薬とは明確に異なる特徴を有する新規抗菌薬が開発されており、臨床においてはそれらの特徴を活かした使用がなされている。

将来の抗菌薬開発に関する展望を問われることが多いが、AMRの問題を含めて細菌感染症の様相は常に変貌しているため、10年以上先の臨床的なデマンドを予測することは難しい。しかしながら、現在の臨床開発中の抗菌薬を概観するならば、少なくとも2020年代の細菌感染症の変貌に対応することが可能な品揃えができていようと思われる。半年ほど前に整理した新規抗菌薬の開発状況を総説として著述[26]しているため参照されたいが、既に承認申請中のものを含めて臨床第3相段階以後は16成分、第2相段階は11成分、第1相段階に12成分を挙げることができ、さら

に嫌気性の *Clostridioides (Clostridium) difficile* に有効な 8 成分と耐性結核菌に有効な 10 成分を合せて合計で 57 成分の新規抗菌薬が開発中である。抗菌薬の研究開発の停滞が懸念されているが、上記の新規成分の開発目的と臨床試験経過を見ると、AMR 対策を含めて、細菌感染症の変貌に対応することが可能ではないかと思われる。

7. 動物用抗菌剤の開発経緯

世界で最初に用いられた動物用抗菌剤は、恐らくペニシリンであるか、又は初期のサルファ剤のスルファミンかスルファメラジンであると思いついて調べてみたところ、意外なことに、ロックフェラー大学で 1939 年にグラミシジンを発見[27]した Rene Dubos 博士が 1940 年～1941 年に、グラミシジンによる牛のレンサ球菌性乳房炎の治療[28]を行っていることが分かった。Dubos 博士は微生物間の拮抗現象にヒントを得て、被験菌である黄色ブドウ球菌の懸濁液に土壌サンプルを添加することより、一定時間後に被験菌が溶菌していることを確認し、その溶液の中に生存していた芽胞菌 *Bacillus brevis* が被験菌を溶解するグラミシジンを産生することを発見した。Alexander Fleming 博士が 1928 年に、シャーレ皿に生育している黄色ブドウ球菌の上に落下した *Penicillium* 属糸状菌が、溶菌性のペニシリンを産生していることを偶然に発見したことと比較して、第二の抗生物質グラミシジンの発見は必然であったと評されている。グラミシジンは、マウスにおける急性毒性 (LD₅₀) が静注で 2.5～5.0mg/kg と強く、溶血作用があるので人医療への応用は局所外用に限られたため、獣医療への応用が早い時期から試みられたと考えられる。ただし、*in vitro* 抗菌力を反映して、グラミシジンはレンサ球菌性乳房炎には有効であったが、黄色ブドウ球菌性乳房炎には効果がなかった。

初期の牛乳房炎の治療には、アクリフラビンや酸化銀が使用されていたが、グラミシジンやサルファ剤が使用されるにつれて、それらの薬剤に交代した。1944 年頃よりスルファミンが油性製剤として、またスルファミンが水性製剤

として牛乳房炎に使用[29]されたが、やはりレンサ球菌性乳房炎には有効でありながら黄色ブドウ球菌性乳房炎には無効であり、効果が緩慢で治療期間が長いことや、製剤の注入部位に組織損傷が認められるなどの問題があった。

一方、ペニシリンの牛乳房炎治療への応用は 1944 年頃以後である[30]ことが分かったが、当時のペニシリンは人医療用の貴重な医薬品であり、経済動物に用いるには高価過ぎたことが考えられる。また、初期のペニシリンの各種の塩は、水溶性が高く半減期が短いために、牛の乳房中で有効濃度を保つことが難しかったと考えられる。その後、ペニシリンが大量生産されるようになり、プロカイン塩やベンザチン塩のような水に難溶性で組織内半減期が長いものが得られるようになり、乳房注入剤や軟膏として乳房炎の治療に用いられる[31]ようになった。ペニシリンは、レンサ球菌性乳房炎のみならず黄色ブドウ球菌性乳房炎にも有効であり、短期間のうちに繁用されるようになった。そして、ペニシリンは廉価になると、当然のことながら、筋注[32]による全身投与で牛の肺炎や破傷風、豚の胸膜肺炎や豚丹毒、馬や鶏、犬の感染症の治療に用いられるようになった。

1946 年に Moore らは、ストレプトマイシン、ストレプトスライシン（ネオマイシン含有）及びスルファミンを鶏の餌に添加することによる生育促進効果を認めたが、この研究は単発で終わった。1949 年に Stokstad ら[33]は、塩酸クロルテトラサイクリン製造の残物である培養菌体を鶏と豚の飼料として与えたところ、予測以上の肥育効果が認められ、何らかの生育促進物質の存在が考えられた。そして、1950 年に Stokstad らが少量の塩酸クロルテトラサイクリン添加による七面鳥の生育促進を認めたことにより、抗生物質の飼料添加による豚と鶏の生育促進が本格的に行われるようになり、バシトラシン、バージニアマイシン、タイロシンなどの動物飼料添加専用の抗生物質[31]が開発された。また、デストマイシン A とハイグロマイシン B が豚と鶏の寄生虫の駆除に使用されるようになり、鶏のkokシジウム症に対してはモネンシンやサリノマイシンなどのポリエーテル系抗生物質が使用されるようになった。

我が国における動物用抗生物質は、1954 年より農林省動物医薬品検査所（動薬検）で検定されることとなり、家畜の感染症治療用の抗生物質製剤に加えて、家畜の発育促進目的の飼料添加物形態の抗生物質（「科学飼料」と呼ばれていた）の力価試験法[34]などの検討が行われていたが、飼料添加物としての抗生物質は、1975 年の「飼料安全法」の制定に伴い東京飼料検査所で検定が行われるようになった。動薬検は、動物用抗生物質とサルファ剤などの合成抗菌薬を含めた動物用抗菌剤の品質確保のみならず、その使用上の留意事項の啓発などの役割を果たしてきており、啓発書籍[35]や動物用抗菌剤の現状の解説[36]などが発出されている。また、1984 年頃までの我が国の動物用抗生物質の状況については、本会の理事・監事を永年にわたり務められ、2019 年 6 月に逝去された中村政幸教授が動薬検在籍当時に著述された解説[37]があり、2003 年頃までの状況については本会前理事長の田村豊教授による総説[38]があるので参照されたい。なお、我が国で実用されてきた動物用抗菌剤については、本会の委員会が刊行した「最新データ 動物用抗菌剤マニュアル」[39,40]に各々の抗菌剤の安全性、薬効薬理、効能効果、用法用量、休薬期間など詳細な情報が掲載されている。

8. AMR 対策としての動物用抗菌剤の適正使用

家畜への抗菌剤の投与が普及するにつれて、獣医療の現場からは耐性菌の出現により抗菌剤の効果が減少する懸念が出され、人医療関係者からは動物で顕在化した耐性菌による人の健康被害の懸念が伝えられた。1969 年に英国の「畜産と動物医療における抗生物質使用に関する合同委員会」から出された“Swann Report”と呼ばれる報告書[41]は、家畜に使用される抗菌剤による人健康への影響を指摘しており、我が国を含めて世界的な議論を惹起した。本会は 1973 年に「家畜の耐性菌研究会」の名称の下に発足したが、“Swann Report”がその引き金になり、農林省の動薬検、家畜衛生試験場（現農研機構動物衛生研究部門）、

肥飼料検査所（現農林水産消費安全センター）、畜産局衛生課（現消費安全局畜産安全管理課）などの研究・行政関係、獣医・畜産関係の大学、厚生省乳肉衛生課、国立公衆衛生院（現国立保健医療科学院）、日本獣医師会、日本動物薬事協会（現日本動物用医薬品協会）、日本科学飼料協会、日本抗生物質学術協議会、各県の家畜保健衛生所、畜産試験場及び農業共済組合などの関係者が設立発起人となっていた。本会の設立時の目的には、家畜・家禽等の耐性菌の実態調査や耐性菌出現機序及びその防止法の検討などが謳われており、1983 年に伴侶動物や魚類も対象に含め、抗菌剤の適正使用の啓発も目的に加えて、名称を「家畜抗菌剤研究会」に改称した後も、耐性菌の克服は主要な研究課題となっている。筆者は、本会 30 周年記念の会誌に人医療と畜産領域における抗菌剤の使用による功罪について寄稿[42]したが、動物における抗菌薬の使用が Swann Report で決め付けられているように人健康に危険を及ぼしているか否かの判断は、risk-benefit の観点も含めた科学的な裏付けが必要であることを著述した。

動薬検が 2000 年より開始した健康動物由来の食品媒介病原細菌を指標とする全国規模の薬剤感受性調査 (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System; JVARM) [43,44]は、本会会員が主力となって都道府県の家畜保健衛生所の協力を得て行われており、年次報告が英文で学術誌に報告されている。今日の本会の活動は、動物における抗菌剤の使用による AMR の出現や蔓延の誘起を防ぐことが第一義となっており、人と動物と食糧と環境は、ワンワールド・ワンヘルス (One world, one health) であるという概念 (マンハッタン原則: Manhattan Principles) [45]の下に、動物用抗菌剤の適正使用の啓発[46]を行っている。マンハッタン原則 12 項目の第 7 項目に“野生動物と獣肉の取引の制限”が挙げられており、未知の疾患の人への伝播を警告しているが、今般の COVID-19 騒動は、正に蝙蝠かタケネズミに棲息している SARS-CoV-2 ウイルスを人の社会へ持ち込んだという原則破りの行為に起因しており、私たち人医療・獣医療に関わる研究者が啓発

すべき課題であると考えられる。一方、本会と関連が深い日本動物用医薬品協会からは、我が国の「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016 - 2020」[47]に呼応して、“動物用抗菌剤の慎重使用”を啓発する小冊子が刊行[48]されている。

9. おわりに

今般、筆者は期せずして日本化学療法学会の最高学術賞である「志賀潔・秦佐八郎記念賞」の受賞の栄誉に浴し、同賞に名前を遺しておられる二人の偉大な先達の偉業を辿りながら、温故知新の大きな意義を再認識した。本年初頭より全世界で猛威を振っている COVID-19 の流行を、歴史上の赤痢、コレラ、ペスト、梅毒、結核、インフルエンザなどの流行と重ね合わせて考えてみると、人類の伝染病 (感染症) に対する脆弱さを知ると共に、それらを回避する知恵と克服する努力を改めて知るのである。特に、志賀潔・秦佐八郎の両博士が、世界で“黒死病”として恐れられていたペストの国内初発症例から後続症例に取り組み、延べ 10 年の長期間にわたって調査・治療・予防に尽力していた史実は、両博士の師である北里柴三郎博士が病原体を発見した伝染病であり実態を十分に理解していたとしても、今日の感染症研究に携わる者として昨今の COVID-19 対策の巧拙を考えさせられるのである。

我が国における抗菌薬開発の源流として、志賀潔博士による赤痢菌の発見と秦佐八郎博士によるサルバルサンの創製を挙げたが、志賀博士は赤痢菌の発見の論文[3]の中で“如何にして赤痢病原を決定すべきか”という章を起こして、いわゆる“コッホの 3 原則”に加えて罹患者又は回復後の患者の血清に凝集作用があることを研究課題としていたことを述べており、赤痢菌の発見が決してブロックではなかったことを知るのである。対象となる病原菌を知り尽くしてこそ、有効な新規抗菌薬を創製する研究基盤が構築できることを再認識したのである。秦博士については、Ehrlich 博士が研究の全てを秦博士に委ねた理由が、ペストの流行地に 8 年間にわたって臨場していた秦博士が、見事に感染を回避した細菌学上の知識と技術

を評価したからであったことを知り、新たに感銘を覚えた次第である。秦博士が、実験に供する目的で買い集めたために、Ehrlich 博士の研究所の近郊の村々から雄の家兎は全て居なくなったという逸話も、僅か 7 カ月の間に 1,000 を超える化合物の *in vitro/in vivo* 実験を行ったことを考えると頷けるのである。秦博士が帰国後に著述した解説や上梓した書籍の内容から推測すると、行った実験の記録が如何に詳細であったかを知ることができ、多数の化合物の評価が如何に計画的に行われたかを思わせるのである。

志賀潔博士による赤痢菌の発見は、世界を主導する抗菌薬耐性研究に繋がり、ひいては今日の新規抗菌薬開発研究へと続いており、秦佐八郎博士によるサルバルサンの創製は、近代薬学に基づく製薬企業の発展へと繋がっている。微生物生産物の中に動物の疾病に対する有効な医薬品を探索する研究から発見されたアベルメクチンの誘導体であるイベルメクチン[49]は、牛や豚の内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除に有効であることに加えて、犬の糸条虫 (フィラリア) の寄生予防に画期的な効果を示し、犬の平均寿命を 2 倍以上延ばしたことで伴侶動物の健康維持に大きく貢献[50]している。そのイベルメクチンが人医療領域では、熱帯病であるオンコセルカ症やリンパ系フィラリア症の制御に奏功し、国内では疥癬と糞線虫症の治療に用いられているが、予期しないことに COVID-19 に対する臨床効果に期待が寄せられ、本年 7 月の段階で世界の 15 か国で 30 件以上の臨床治験が進められている。世界を震撼させている COVID-19 パンデミックを、動物の寄生虫感染治療薬として発見された薬剤が制御する可能性が追及されており、化学療法の深遠さを改めて知る思いがするのである。

最後に、極めて個人的な事柄であるが、筆者の祖父は陸軍二等軍医であった 1909 年に、時の陸軍省医務局長の森林太郎 (鷗外) 博士の命を受けて、2 年間にわたって伝染病研究所に国内留学し、北里柴三郎博士並びに志賀・秦両博士の指導の下にサルバルサンの臨床研究[51]を行い、3 編の論文を発表しているという縁があり、今般の「志賀潔・秦佐八郎記念賞」の受賞は望外の喜び

と感じている次第である。

謝 辞

本稿の著述を許された本会編集委員長長田村豊教授に深甚の感謝の意を表します。本会の理事に加えて戴いた 1981 年当時の小堀進理事長をはじめ、歴代理事長を務められた柴田重孝、高橋勇、小久江栄一、澤田拓士、田村豊教授並びに現理事長の浅井鉄夫教授には、多大なご教示を戴き、本会の事業に参画させて頂きましたことを感謝申し上げます。

要 約

日本化学療法学会の最高学術賞である「志賀潔・秦佐八郎記念賞」の受賞を機として、本会誌への寄稿を許されたので、志賀・秦両博士の業績を辿り、我が国における感染症 (伝染病) と抗菌化学療法の推移を概説し、加えて、動物用抗菌剤の開発経緯と適正使用について著述した。

志賀潔博士による赤痢菌の発見は治療薬の応用から薬剤耐性因子 (R-factor) の発見と研究へと展開し、さらには新規抗菌薬の創製へと進展した。秦佐八郎博士によるサルバルサンの創製は化学療法の確立から医薬品の国内製造のための近代薬学と製薬工業の発展を促した。

赤痢菌の発見から 123 年、サルバルサンの発見から 111 年経った今日、世界は野生動物から人社会へ持ち込まれた SARS-CoV-2 感染症への対応に苦慮しており、有効で安全な抗感染症薬の開発が急務とされている。赤痢菌・サルバルサンの発見の経緯を辿ると学ぶべき事柄が多く、温故知新の精神を理念として、新しい技術を駆使し新規抗菌薬の研究開発に取り組む姿勢が強く求められるのである。

引用文献

- 1) 八木澤守正 : 抗菌薬を概観する. 過去, 現在, そしてこれから. 日化療会誌 65, 149-167 (2017) <http://www.chemotherapy.or.jp/journal/jjc/>

06502/065020149.pdf

- 2) 北里柴三郎 : 論説. 細菌学誌, 25, 787-790 (1897) <https://doi.org/10.14828/jsb1895.1897.787>
- 3) 志賀 潔 : 赤痢病原研究報告 第一. 細菌学誌, 25, 790-810 (1897) <https://doi.org/10.14828/jsb1895.1897.787>
- 4) 伝染病予防法. 明治 30 年 3 月 30 日, 法律第 36 号 (1897) <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2947408>
- 5) 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律. 平成 10 年 10 月 2 日, 法律第 114 号 (1998) https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=79998826&dataType=0&pageNo=1
- 6) 新型コロナウイルス感染症を指定感染症として定める等の政令. 令和 2 年 1 月 28 日, 政令第 11 号 (2020) <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000589748.pdf>
- 7) 藤野恒三郎 : 「18. ペスト流行して, 日本の細菌学は発展」及び「19. 浅川範彦の死, 浅川賞のはじまり」. In 藤野恒三郎著 “藤野・日本細菌学史”. pp.290-326, 近代出版, 東京 (1984)
- 8) 志賀 潔 : 「VI 実験治療研究所時代」. In 志賀潔著 “パウル・エールリッヒ その生涯と業績”. pp.153-23, 富山房, 東京 (1952)
- 9) 秦佐八郎 : 「スピロヘーテ」病の化学療法に関する実験的研究. 細菌学誌, 176, 561-567 (1910) https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsb1895/1910/176/1910_176_561/_pdf-char/ja
- 10) 秦佐八郎 : 化学的療法の研究. 細菌学誌, 181, 889-908; 182, 937-970; 183, 47-65 (1910, 1911) https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsb1895/1910/181/1910_181_889/_pdf-char/ja https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsb1895/1910/182/1910_182_937/_pdf-char/ja https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsb1895/1911/183/1911_183_47/_pdf-char/ja
- 11) 秦佐八郎著 : 化学療法の研究. 三共合資会社, 東京 (1911) <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/834226>
- 12) 染料医薬品製造奨励法. 大正 4 年 6 月 19 日, 法

- 律第 19 号 (1915)
<https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2952971>
- 13) 工業所有権戦時法. 大正 6 年 7 月 20 日, 法律第 21 号 (1917)
<https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2953606>
- 14) 内山圭梧: 抗生物質による赤痢の治療. 日伝染会誌, 25, 190-193 (1952)
<http://journal.kansensho.or.jp/kansensho/back-number/fulltext/25/190-193.pdf>
- 15) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫: 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生的考察: 第 7 報 米国からの Chloromycetin, Aureomycin, Terramycin 及び Erythromycin 等の広範囲抗生物質の導入. Jpn J Antibiot, 71, 311-333 (2018)
http://jja-contents.wdc-jp.com/pdf/JJA71/71-6/71-6_311-333.pdf
- 16) 山中敏樹: 赤痢菌の混合培養による薬剤耐性の細菌遺伝学的研究 (第 1 編) 赤痢菌の抗生剤耐性菌と感性菌との混合培養による感性菌の耐性化について. 日伝染会誌, 34, 872-885 (1960)
<https://doi.org/10.11552/kansenshogakuzasshi.1926.34.872>
- 17) 秋葉朝一郎: 薬剤耐性伝達の研究—赤痢の集団発生において患者および保菌者から耐性株と感性株とがまざって分離される現象の解釈—. 細菌学誌, 17, 497-502 (1962)
<https://doi.org/10.3412/jsb.17.497>
- 18) Nakaya R, Nakamura A, Murata Y: Resistance transfer agents in *Shigella*. Biochem Biophys Res Comm, 3, 654-659 (1960)
- 19) Okamoto S, Suzuki Y: Chloramphenicol-, dihydrostreptomycin-, and kanamycin-inactivating enzymes from multiple drug-resistant *Escherichia coli* carrying episome 'R'. Nature, 208, 1301-1303 (1965)
- 20) Okanishi M, Kondo S, Suzuki Y, Umezawa H: Studies on inactivation of kanamycin and resistances of *E.coli*. J Antibiot. Ser A, 20, 132-135 (1967)
- 21) Hotta K, Davies J, Yagisawa M: Aminoglycosides and aminocyclitols (other than streptomycin), In Genetics and Biochemistry of Antibiotic Production, Vining C & Stuttard C ed., pp. 571-595, Newton, MA, Butterworth-Heinemann (1995)
- 22) Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al: Antibiotic resistance—the need for global solutions. Lancet Infect Dis, 13, 1057-1098 (2013)
- 23) 八木澤守正: 最近における抗菌性物質の開発上のトピック. 家畜抗菌会報, 10, 1-5 (1989)
- 24) World Health Organization: Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics (2017)
https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
- 25) World Health Organization: Antibacterial agents in clinical development. An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis (2017)
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258965/WHO-EMPIAU-2017.11-eng.pdf;jsessionid=B06B671895929E4E67575E5F60B5BD84?sequence=1>
- 26) 八木澤守正: AMR 対策における抗菌薬の現状と今後. 医療関連感染, 12, 55-71 (2019)
<http://www.thcu.ac.jp/uploads/imgs/20191226090752.pdf>
- 27) Dubos RJ: Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. I. Preparation of the agent, its activity in vitro. J Exp Med, 70, 1-10 (1939)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2133784/pdf/1.pdf>
- 28) Little RB, Dubos RJ, Hotchkiss RD: Action of gramicidin on streptococci of bovine mastitis. Proc Soc Exp Biol Med, 45, 444-445 (1940)
- 29) Langer PH, Burkhardt RL, Schroeder CR, Welsh M: Sulfametahazine blood and milk concentrations in dairy cows. Dairy Science, 31, 103-109 (1948)
- 30) Bryan CS: Penicillin in the treatment of infectious bovine mastitis. Amer J Public Health, 37, 1147-1150 (1947)
<https://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.37.9.1147>
- 31) 八木澤守正: 家畜における抗生物質の有用性. 獣医界, 113, 1-8 (1978)
- 32) Welsh M, Langer PH, Burkhardt RL, Schroeder CB: Penicillin blood and milk concentrations in the normal cow following parenteral administration. Science, 108, 185-187 (1948)
- 33) Stokstad ELR, Jukes TH, Pierce J, Page AC Jr, Frabkin AL: The multiple nature of the animal protein factor. J Biol Chem, 180, 647-654 (1949)
<https://www.jbc.org/content/180/2/647.full.pdf>
- 34) 二宮幾代治: 抗生物質飼料の力価試験について. J Antibiot. Ser B, 8, 271-276 (1955)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/antibiotics1953b/8/7/8_271/_pdf/-char/ja
- 35) 二宮幾代治: 家畜の抗生物質と化学療法. 養賢堂, 東京 (1976)
- 36) 畦地速見: 抗生物質の現状—主として家畜に適用されている製剤について—. 日獣会誌, 20, 2-13 (1967)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvma1951/20/1/20_1_2/_pdf/-char/ja
- 37) 中村政幸: 動物用抗生物質の現状. 日畜会誌, 55, 291-298 (1984)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/chikusan1924/55/5/55_5_291/_pdf/-char/ja
- 38) 田村 豊: 動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策. 日獣会誌, 56, 685-691 (2003)
- 39) 動物用抗菌剤研究会: 動物用抗菌剤マニュアル. インターズー, 東京 (2004)
- 40) 動物用抗菌剤研究会: 動物用抗菌剤マニュアル第 2 版, インターズー, 東京 (2013)
- 41) 寺門誠致: 英国における家畜用抗生物質の使用とその問題点 Swann Report (1969). 動物抗菌会報, 35 (増刊号), 39-92 (2013) [Swann Report: Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine (“The Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine” の報告書) の翻訳]
- 42) 八木澤守正: ヒト医療と畜産領域における抗菌剤の功罪. 動物抗菌会報, 2 (増刊号), 22-26 (2004)
- 43) 田村 豊: 家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング制度設立の背景と現状. 動物抗菌会報, 35, 12-17 (2013)
- 44) 浅井鉄夫: 日本における動物由来薬剤耐性菌研究の進展. 動物抗菌会報, 35, 18-25 (2013)
- 45) Council on Foreign Relations: Manhattan principles on “One World, One Health”(2004)
<https://www.cfr.org/world/manhattan-principles-one-world-one-health/p22091>
- 46) 田村 豊: One Health の視点からみた動物および環境由来耐性菌の現状. 日化療会誌 66, 715-728 (2018)
<http://www.chemotherapy.or.jp/journal/jjc/06606/066060715.pdf>
- 47) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議: 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020. (2016)
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansens/pdf/yakuzai_honbun.pdf
- 48) 日本動物用医薬品協会: 薬剤耐性 (AMR) 対策の推進について—動物用抗菌剤の慎重使用— (2017)
http://jvpa.jp/jvpa/wp-content/uploads/2019/12/amr_20191203.pdf
- 49) Omura S, Crump A: The life and times of ivermectin—a success story. Nature Rev Microbiol, 2, 984-989 (2004)
<https://www.nature.com/articles/nrmicro1048>
- 50) 北里大学獣医学部: 大村先生の偉業: 家畜の生産性向上と伴侶動物の健康維持.
<https://www.kitasato-u.ac.jp/vmas/topics/n20151201.html>
- 51) 八木澤守正: 六〇六号注射後に於けるワッセルマン氏反応の消長に就て (第一報告). 細菌学誌, 191, 625-650 (1911) [秦佐八郎博士の附記あり]
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsb1895/191/191/1911_191_625/_pdf/-char/ja