

結核菌発見 100 周年記念総説

結核化学療法の基礎研究 100 年の展望

(その 1) 結核化学療法剤開発のあゆみ

金 井 興 美

国立予防衛生研究所細菌第 1 部

受付 昭和 57 年 8 月 21 日

はじめに

Koch の結核菌発見 100 年を記念して、この間における結核化学療法の基礎研究の流れを展望する。(その 1) を抗結核剤開発の歴史にあて、(その 2) では臨床に用いられるに至った薬剤にかかわる基礎研究のうち、主要な事項について概観したい。この総説の意図するところは研究動向の全体的な流れの展望であって、各論的事実の集約ではない。

周知のように、結核の化学療法剤探索史は 60 年にわたる挫折と失望の模索時代と、ストレプトマイシン (SM) の発見に始まるその後の実り豊かな発展時代に分けられる。それは医学の歴史上類いまれな成果をあげた栄光の科学といえるだろう。

有効な薬剤の発見と開発のかげには、私たちの目にはふれなかつた数多くの被検物質があつたにちがいないし、文献に記録をとどめたものをここに網羅することも紙面が許さない。しかし先人の研究方向を回顧し、過去の努力の一端を知るという意味で、主として日本人研究者の手になつた薬剤を例示の範囲で表中に加えた。

I. 結核菌の発見と化学療法研究の発足

Koch が結核菌を発見したその年 (1882)、化学者である弟子の Ehrlich は早くも抗酸性染色を開発した。菌を選択的に染める色素にかかわる Ehrlich の関心は、やがて生体細胞には親和性をもたず、病原体にのみ親和性を発揮する化学物質としての抗菌剤に発展した。22 年後の 1904 年、彼はアニリン色素のひとつであるトリパン赤によつてトリパノゾーマ感染マウスの治療に成功する。この歴史的実験は化学療法の可能性を現実にしたのみならず、その基本思想である選択的毒性の概念を確立したものであつた。今日まで Ehrlich をもつて化学療法の創始者とみなしている。

一方、Koch 自身は同じくトリパノゾーマに有効な薬

剤として有機砒素化合物であるアトキシル (atoxyl) を見出したが、これは引き続き Schaudinn や Uhlenhuth によつて梅毒トレポネーマに有効であることが確認された。しかし毒性が強く実用化が困難であることが分かつたとき、その解決は再び Ehrlich の手に委ねられた。彼は秦とともに数多くの砒素化合物を合成し、順次その毒性と実験梅毒に対する効果を検討し、ついに 606 番目の製品 (サルバルサン) に至つてその努力が実ることになつた (1910)。これは新しい合成品のスクリーニングという化学療法剤開発システムの先駆でもあつた。この意味でも Ehrlich は化学療法の父である。さらに Ehrlich の師としてその背景にあつた Koch の存在を考えると、結核菌発見 100 年の流れは病原細菌学 100 年の歴史であり、化学療法研究 100 年のあゆみといえる。

しかし、結核菌を対象とする化学療法剤探索史は、Koch がシアン化金の試験管内抗菌力を報告した 1890 年に出発する。北里が述べているように、Koch は以後抗結核剤開発に力を傾けるが、結局はその後 50 年に及ぶ試行錯誤時代のはじまりであり、その間多くの研究者によつてなされた努力の成果も、いまでは文献史的興味の域を出ない。しかし、そうした物質が取り上げられた学問的背景の中には、現在なお視点をかえて研究対象とする価値のある問題がないわけではない。いずれにせよ、結核化学療法の基礎研究 100 年の流れは、前半の暗中模索時代と、プロミン (promin)、ストレプトマイシン (SM) の登場に始まつて今日につながる発展の後半期に大別される。

II. 抗結核剤探索史

1) 1890~1940 (暗中模索時代) の展望²⁾³⁾

筆者がまだ医学部の学生であつた終戦前、たまたま手にした「医学の進歩」第 1 輯と題した総説集の中で、広田慶一・堀三津夫共著の「肺結核の化学療法¹⁾」という解説に接したことを記憶している。昭和 17 年の発行であ

るので、内容はプロミン発見までの暗中模索時代の概観であつた。堀氏は戦前において既に抗結核剤探索の経験をもち、また戦後もその分野を継続された数少ない研究者として、その後も折にふれてこの種の総説²³⁾を書かれている。したがって筆者が屋上屋を架するの愚を避け、1940年までに試みられた薬剤については、それらの総説から主要なものを表1に揭示し、簡単な説明をつけ加えるにとどめる。

歴史は常に段階的なものである。今日からみれば空しい努力とみられたものも、その時点においてはそれなりの理由で期待され、検討され、そして評価をうけたものであつた。そうした先人の努力に敬意を表すると同時に、その中に新しい課題を再発見し、そしてまた将来に役立つ反省を求めるべきであらう。その意味で多少の考察をつけ加えたい。

表1にかかげた薬剤の中には、臨床的に用いられ、社

会的にも注目されたものが多いが、しかし結局は賛否両論のなかでいつしか消えていつた。それぞれの観察が事実であつたとはいえ、いまだ真に有効な抗結核剤の存在しなかつた時点においては、客観的評価の基準となる試験法が確立しえなかつた。定量的に感染菌の消長をみる技術と習慣のない時代にあつては、単なる刺激剤と特異的化学療法剤との区別は困難であつたにちがいない。病巣形成の抑制は必ずしも抗菌作用を示すものではなく、逆に病巣への刺激が間接的に抗菌効果を誘導したかもしれない。そしてまた、実験動物としてのマウスの使用が普及するまでは、動物での大規模なスクリーニングは困難である。したがって、抗結核剤の探索が中世紀的感覚の金属化合物、沃度化合物、民間薬から示唆を得た動植物やアルカロイドなどから出発したことも理解できる。

金製剤として全世界の注目をあびた Sanocrysine については、わが国も専門委員会を組織して2年間にわたる

表1 1940年までに抗結核剤として検討された主要薬剤

こころみられた薬剤		年代	研究者
金製剤			
金属化合物	シアン化金カリ $[\text{KAu}(\text{CN})_2]$	1890	Koch
	Sanocrysine $[\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$	1924	Möllgaard
	銅製剤	1894	Luton
	肉桂酸レチチン銅	1912-14	Linden
銀, カドミウム, 水銀, 砒素製剤	シアン化銅カリ	1915-16	古賀
		1914-38	
油脂および脂肪酸	Oleic acid	1923	McJunkin
		1926	Boissevain
		1925	遠藤・石川
	Capric acid	1932	熊谷
	L-Rhodic acid, D-Citronelic acid	1941	桂ら
	Chaulmoogric acid derivatives	1918	Hernández
	Squalin (肝油由来不飽和炭化水素)	1936-40	鴻上ら
色素剤	Methylen blue	1910-20	Linden ら
	Triphenylmethane 系	1920-35	Hesse ら 戸田ら 仲田ら 須賀井ら
	Thiazine 系		
	Azine 系		
	Acridine 系		
	Oxazine 系		
	Azo 系		
芳化香合族物	Sodium Mono-4-chlor-thymol-phosphoric acid	1937-38	鮎川, 佐々木, 池田
	Hydrazine 系化合物	1929	青木, 黒谷, 白井, 武田
アルカロイド	キナアルカロイド}	1929-31	寺尾ら
	阿片アルカロイド}		
	Harmine	1931	Meissner & Hesse
	Guinine	1931	Levy
	Cepharantine (ビスコクラウリ系)	1935-41	長谷川ら

調査を実施し、基礎的、臨床的検討の結果、一種の刺激剤であるとの結論を下している。この対応は見事であり、その経験は戦後に引き継がれてわが国における抗結核剤評価のよい伝統となつた⁴⁾。

脂肪酸の今日的考察については、筆者らは最近一連の総説⁵⁾の中に述べた。一部の飽和脂肪酸あるいは多価不飽和脂肪酸がいずれも遊離の形で *in vitro* において結核菌に強い殺菌力を発揮することは事実であるが、血清アルブミン等多くの中和物質のある *in vivo* において、それらが *in vitro* におけると同様のチャンスをもち得るか否かが常に問題になつた。筆者らはその可能性のある場のひとつとして、食細胞の膜と菌との接触面に注目し、その局所における膜リン脂質の構成脂肪酸の遊離を想定したが、実験モデルのレベルでは支持する成績を得ている。また、不飽和脂肪酸を含まない飼料を与えることによつて、マウスの食細胞のリン脂質脂肪酸不飽和度は減少し、同時に結核感染に対する抵抗性は低下した⁶⁾。この意味においては、脂肪酸は化学療法剤ではなく、自然抵抗性にかかわる物質かもしれない。

ヒドラジン系統の合成品は実験的研究の域を出なかつたが、その発想には結核病巣における酸化還元電位の問題があり、その視点から還元物質が注目されたという⁷⁾。結核病巣における酸素分圧と化学療法という局面とも絡んで、今日といえども結核化学療法の基本的研究テーマである。この系統の合成品からイソニコチン酸ヒドラジド (INH) が発見されるまでには、なお十数年を要しているが、それはスルファニルアミドからチオセミカルバゾン誘導体を経過する努力の延長上に生まれている。

色素類については、臨床的にまで試みられたのはメチレン青のみであつた。結核菌、結核結節が脂溶性の色素では染色されず、むしろ水溶性の色素に染まるという意外とも思われた事実から、主として水溶性・塩基性色素が注目された。化学療法の基本理念とその証明になつた色素類ではあるが、結局は結核治療薬として有効なものはその中から発見できなかつた。しかし、上述の水溶性・塩基性という発想は、後年、SM、カナマイシン (KM) 等アミノ配糖体抗生物質やペプチド系抗生物質がそれであつたことと無縁ではないかもしれない。

Sodium mono-4-chlor-thymol-phosphoric acid は Thymophogen の名称で実験結核症での効果が報告され、組織中のホスハターゼの作用で 4-chlorthymol が遊離してこれが直接菌に働くと言明された。ホスハターゼは今日ではライソゾームの代表酵素とされるので、上述の可能性は食細胞とのかかわりあいと興味があるが、現実には治療効果は一般には確認されなかつた。

2) 1940~1945 (結核化学療法の幕あけ) の展望^{2,3)}

Ehrlich による化学療法の理念と方法論は、現実には原虫やトレポネーマに対する有効物質の発見によつて支

持を得た。しかし細菌類に対する化学療法剤は1935年に Domagk がプロントジル (Prontosil) を発見するまでは得られなかつたし、それから発展したジフェニルスルホン薬剤のひとつとしてプロミンが開発されるまでは、抗結核剤については暗中模索の状態が続いていた。当時、結核症は薬では治らないという悲観論が一般にゆきわたる程に、50年にわたる成果なき努力は学会を懐疑的にした。

1939年にいくつかのサルファ剤が実験結核症に有効であるという報告があつたが、1940~1941年に Feldman⁸⁾ らによつてプロミンがモルモットの実験的結核症に顕著な治効作用を示すことが発表された。この観察によつて結核化学療法に対する懐疑感は打破され⁹⁾、またこのときの経験が3年後に生かされて、1944年に SM の有効性が証明されることになる¹⁰⁾。プロミンは更に毒性の低い誘導体 diasone や promizole を生むことになるが、これらはその後は癩の化学療法に決定的な役割を演ずることになつた。

Feldman らの動物実験方式はモルモットを用い、感染数週を経て病巣の成立を確認してから被検薬剤の投与を開始するものである。その意味では本格的な形式を踏んでいるが、治療効果の評価は肉眼的な病巣のひろがりや対照非治療群と比較し、さらに組織学的検索によつて確認するものであつた。Feldman は病理学者であるのでその面からの評価基準については厳格な主張をしているが、感染菌数の消長を追求することは実施していないので、必ずしも暗中模索時代の方法を脱しきつていないわけではない。

この時期わが国においては、今村・堀・広田が国産のプロミンを、そして堀らが diasone を検討している。また、岡・柳沢・岩崎・小川¹¹⁾ は Cepharantin を含む各種物質の治療効果をモルモットで検討し、その際、感染臓器からの菌の検出培養をも採用した効果判定方法を確立した。これは以後、小川培地の導入と検出培養の定量化を踏まえて精度をあげ、それにマウスを用いる予備実験を付加することによつて、わが国における標準実験法となつた。後年、梅沢らのカナマイシンの発見に際して、その治療効果ただちに証明できた背景には、この標準法の確立と、それを用いて SM、パラアミノサルチル酸 (PAS)、INH などの治療効果を追試した10年の経験があつた。

3) 1946~1960 (結核化学療法の発展) の展望^{2,3,12)}

プロミンによつて結核化学療法の可能性が示され、SM の発見によつてそれが現実となつたとき、新抗結核剤を探索する研究活動は戦争の終結と相まつて急速に活発化した。SM の発見は抗生物質研究の確固たる出発点となり、Florey と Chain によるペニシリンの工業生産の成功は、研究室からパイロットプラントを経て工場に

至る抗生物質の実用化の道を短縮した¹³⁾。

一方, Youmans, Dubos らによつて結核菌の深部液体培養技術が進歩すると, *in vitro* の抗菌試験は標準化され, また, マウスを用いる *in vivo* の治療試験法が Youmans らによつて導入されると, これらの技術の上に立つた抗結核剤のスクリーニングは, 戦前には考えられなかつた能率で実施されるようになった^{14)~18)}。したがつて, そうした研究活動は大学ではなく, 次第に資本力の大きい製薬会社の手に移つていつた。1946年から1960年にいたる15年間, とくに1950年以後においては, 新抗結核剤の開発は個人の力ではなく大きな組織力によつてなされたものといえる。今日私たちが手にしうる抗結核剤の多くは, この時期に登場している(図1)。しかし, この間実用にはならなかつた多くの化学合成品, そして抗生物質が存在する。その代表的なものを表2-A, 2-B に掲示した。決して網羅的なものではなく, おそらく企業においては公表されない無数の合成品が検討されたにちがいない。これら表2-A, 2-B においては, 主として日本における学会誌上の記録の中から再録した。

ペニシリンの実用化が, 青かびに関する Fleming の偶然的な観察に出発したのに反し, Streptomyces の抗生物質研究は本来は土壤微生物学者である Waksman の生態学的興味から端を発したものであつた。土の中の微生物間の拮抗 (抗生 antibiosis) 現象に関心をもつた Waksman¹⁹⁾ は, おそらくペニシリンの発見を聞いて応用研究への意図を加速せしめたにちがいない。また, 近代結核菌細菌学の樹立に力のあつた Dubos は, 1924年から3年間を Waksman の研究室で学び, その経験から後年 (1939) 土壤菌の1種である *B. brevis* から抗生物質グラミシジンを発見するが, このことも Waksman をし

て SM 発見への道を早める契機になつたといわれる。

わが国では第二次世界大戦の末期になつて, ブエノスアイレスからのニュースをたよりに軍部を中心にペニシリン研究が開始されたが, 終戦によつて SM の発見を知り, わが国の立ち遅れに気がつくことになつた。しかし, 梅沢, 沢, 秦, 細谷らの努力によつて抗生物質研究は急速に軌道に乗り, 現在では世界のトップレベルの位置を確保している。その背景にはわが国の発酵工学がすでに高度の水準にあつた事実を指摘することができる。しかし Waksman の SM 生産菌が風邪を引いた鶏ののどの粘液から分離され, わが国のカナマイシン (KM) 生産菌が長野県松本市郊外の扉鉾泉の土から得られたというように, 初期の抗生物質探索は偶然をたよりの宝さがしの観があつた。

PAS の発見もいささか偶然的であるが, 既に Bernheim によつて1941年に結核菌の呼吸促進作用のあることが報告されており, それを発育阻止物質としてはじめて認識したのは Lehmann の幸運であつた (1946)²⁰⁾。Youmans (1947)²¹⁾ がマウスにおいて, Feldman ら (1947)²²⁾ がモルモットにおいてその治療効果を追認したが, 殺菌作用の SM に対して PAS は静菌的であり, SM に及ばないという評価が一般的であつた。したがつて, 新抗結核剤探索の方向としては, しばらくは抗生物質に関心の高かつたのは当然であつた。いずれにせよ, SM と PAS の発見により悲観論は一掃され, 世界各国において抗生物質ならびに合成品のスクリーニングによる抗結核剤の探索は一挙に活発化した。そして1950年には, *p*-acetamidbenzaldehyde thiosemicarbazone (TB1)²³⁾, 1951年には, viomycin²⁴⁾, そして1952年には isonicotinic acid hydrazide (INH) の登場をみることになる。とくに INH

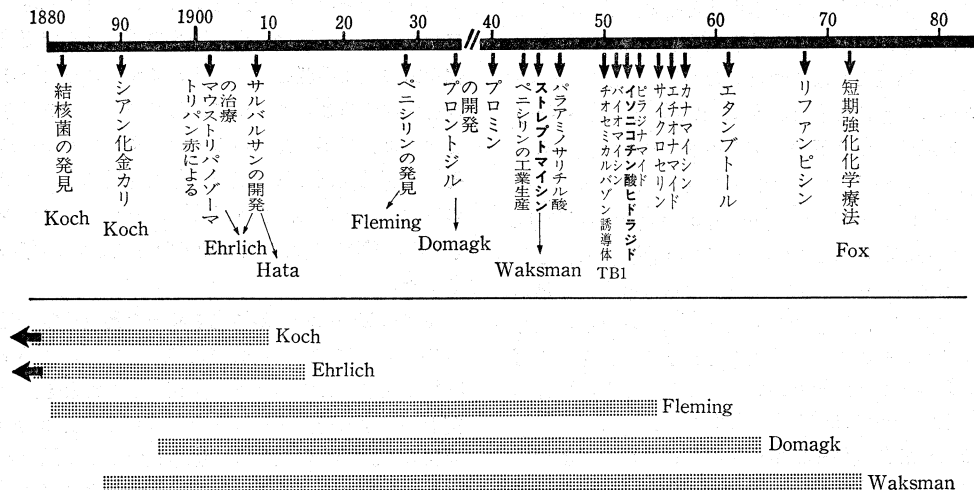


図1 結核化学療法剤の登場年次

表 2-A 1940-1960 年に抗結核剤として検討された主要な合成品

薬 剤	年代	開発研究者
臨床に用いられるに至つたもの		
P-Aminosalicylic acid (PAS)	1941	Bernheim
	1946	Lehman
	1947	Youmans
	1947	Feldman
p-acetamidbenzaldehyde thiosemicarbazone (TBI)	1950	Domagk
	1950	Mertens & Bunge
Isonicotinic acid hydrazide (INH)	1912	Meyer & Mally
	1952	Fox
	1952	Bernstein et al.
Pyrazinamide (PZA)	1952	Kushner
2-ethyl-thioisonicotinamide (Ethionamide : 1314TH)	1956	Liebermann et al.
Isoxyl (4, 4'-Diisoamyloxy-thiocarbanilide)	1958-59	Tacquet et al.
主として日本において実験的検討に終わったもの		
PAS 誘導体		
Phenyl-PAS	1950	Freire et al.
その他の PAS 誘導体	1947-48	Youmans et al.
		Erlenmyer et al.
	1948	Goodacre et al.
TBI 誘導体 (30 種)	1953	足立・川上
INH 誘導体		
metasulfonate	1953	北本ら
keton 誘導体	1953	西村ら
その他の誘導体	1954	内田ら
INH と PAS との塩化合物	1955	柿本・山本
Aminopyridin 誘導体	1946	Feinstone et al.
	1947	Torrest et al.
硫黄化合物		
1, 4-dithiane など	1953-54	渡辺ら
thioamide 誘導体	1954	戸田ら
thiazole, thiazolidone 誘導体	1947	Erlenmyer et al.
	1954	谷山ら
thiourea, thiazolidone 誘導体	1948	堀ら
	1954	加藤・柳沢
thiazolcarbonic acid hydrazide (6 種)	1954	高田
Hydrazine 誘導体	1950-52	Takeda et al.
o-Aminophenol 誘導体	1948	岡本ら
	1951	宮本ら
	1954	松田
	1954	吉村
	1954	広田
	1952	越村
Phenazine 誘導体 (36 種)	1955	川上ら
Naphthoquinone 誘導体 (14 種)	1949	戸田・阿部
Naphthoquinone 誘導体 (17 種)	1952	依田
Naphthoquinone 誘導体 (44 種)	1953	堀
長鎖アルキル化合物 (11 種)	1953	野津ら
	1953	高田ら
	1949	細沼ら
Quinoline 誘導体 (6 種)	1953	上田ら
Allyl 化合物	1954	遠藤
Acryl acid 誘導体	1952	遠藤
Selene 化合物 (13 種)	1954	牧
Furan, Nitrofurane (9 種)	1953	戸田ら
Furan, Nitrofurane (12 種)	1954	中村ら
Furan, Nitrofurane	1953	上坂ら

表 2-B 1940-1960年に抗結核剤として検討された主要な抗生物質

抗生物質	年代	開発研究者
臨床に用いられるに至ったもの		
Streptomycin (SM)	1944	Shatz, Bugie, Waksman
Viomycin	1951	Finlay et al.
Cycloserine	1955	Harned et al.
Kanamycin (KM)	1957	Umezawa et al.
Streptovaricin	1957	Siminoff et al.
主として日本において実験的検討に終わったもの		
Reticulin (hydroxystreptomycin)	1949	Hosoya et al.
Thiazolidomycin	1952	Ogata Sobin et al. Umezawa et al. McLamore et al. Williams et al.
Orientomycin (Cycloserine)	1952	Kuroya et al.
Pyridomycin	1953	Maeda et al.
Phthiomycin	1953	Maeda et al.
Angustomycin	1954	Hsü Tüntsenet al.
Grismin	1955	Sawazaki et al.
Homomycin (Hygromycin)	1955	Sumiki et al. (Pittenger et al., 1953)
Antibiotic 23572 (dihydrostreptomycin)	1956	Imamura et al.
Phleomycin	1956	Maeda et al.
Sinanomycin (Netrospin)	1956	Watanabe et al. (Finley, Sobin, 1951)
Tubercidin	1957	Anzai et al.
Mycospocidin	1957	Nakamura et al.
Elaiomycin	1957	Ohkuma et al.
Aburamycin	1957	Nishimura et al.
HON (δ -Hydroxy- γ -oxo-L-norvaline)	1960	Miyake et al., Kanazawa et al.

の発見はこの物質の治療効果が顕著な点において、また、それが既に1912年に合成されていた簡単な化合物であつたという意味において、抗生物質中心主義を大きく揺るがすことになった。この間わが国においても、抗結核剤開発研究の最盛期をむかえた。その象徴的な成果がKMの発見^{25)~27)}といえるだろう。その他、1960年までに抗生物質としては Cycloserine²⁸⁾、Streptovaricin²⁹⁾の発見があり、合成品としては Pyrazinamide (PZA)³⁰⁾、Ethionamide (1314TH)³¹⁾、Isoxyl³²⁾などの臨床使用があつたが、SM、PAS、INHを一次抗結核剤とし、他を二次抗結核剤と評価する点において、基礎研究と臨床研究との間に不一致はなかつた。

表 2-A、2-B には、主としてわが国において実験的検討に終わった物質をも例示した。これらは少なくとも *in vitro* のスクリーニングにおいて、迅速発育系抗酸菌 *M. smegmatis* に対する発育阻止効果を示したものである。しかし、さらに結核菌に有効であつたものも、動物実験においては効果がみられないか、あるいは強い毒性によつて実用への希望を失つたものが多い。さらにまた、

量産の可能性が得られないため、開発の進展しなかつた抗生物質もあつたはずである。この時期、KMを含む多くの被検物質を *in vitro*、そして *in vivo* で検討していた私の経験からしても、有効物質の発見には多くの偶然のありうることを感ずるのである。いずれにせよ、主要な一次抗結核剤が1944~1952年の間に集中して登場したことは、医学史におけるひとつの盛観であつた。そしてその成果もまた圧倒的であつた。各国における結核死亡率は他の医学的、公衆衛生的、そして社会条件の改善もあることながら、これらの新薬によつて急速に減少していった。

4) 1961~1980年の展望

1960年までに最盛期を終えた抗結核剤探索活動は、1961年以後はその研究方向に質的な変化を示した。その理由として、1) 土壌から分離される *Streptomyces* の種類には、分離方法をかえないかぎり、そろそろ限界がきたこと、2) 既知の抗生物質に対する耐性菌の出現の増加、3) 多剤耐性の遺伝学的機構として、プラスミド (R因子) の発見、4) その耐性の生化学的機構として、薬剤の

表3 1961-1980に抗結核剤として検討された主要薬剤

薬剤		年代	開発研究者
臨床に用いられるに至つたもの			
抗生物質	Capreomycin*	1961	Herr ³⁷⁾
	Rifampicin	1965	Maggi et al. ³⁴⁾
	(リファマイシンの半合成誘導体)	1966	Füresz et al. ³⁵⁾
		1966	Kradolfer et al. ³⁶⁾
	Tuberactionomycin*	1968	Nagata et al. ³⁸⁾
合成品	Ethambutol	1961	Wilkinson et al.
	[Dextro-2, 2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol]		Thomas et al. ³⁹⁾
主として日本において基礎研究で終わっているもの			
抗生物質	O-carbamyl-D-serine	1962	Okami et al. ⁴⁰⁾
	Tuberine (trans-p-methoxy-sterylamine)	1962	Ohkuma ⁴¹⁾
	B626-Y2*	1963	Suzuki et al.
	Alboverticillin*	1963	Maeda et al. ⁴²⁾
	Triculamine*	1967	Suzuki et al. ⁴³⁾
	Lividomycin	1970-71	Mori et al., ⁴⁴⁾ 東村ら ⁴⁵⁾
	Griselimycin の半合成誘導体 27753 R. P.	1971	Terlain & Thomas
		1980	豊原 ⁴⁶⁾
	Amikacin (カナマイシンの半合成誘導体)	1973	Kawaguchi et al.
		1979	清水ら ⁴⁷⁾
合成品	Cinnamic acid hydrazide 誘導体	1962	Anzai et al. ⁴⁸⁾
	α -ethyl-thio-isonicotinamide-sulphoxide	1965	山崎, 谷山ら ⁴⁹⁾

* 水溶性塩基性ペプチド

不活化酵素の発見, 5) 既知の抗生物質を化学的に修飾して, 新しい有効物質をつくる半合成誘導体の製法の導入, などが挙げられる。

不活化酵素¹³⁾としては, ペニシリンの場合は β -ラクタメイス, クロランヘニコールの場合はアセチル化酵素, ストレプトマイシンはアデニル化酵素, カナマイシンはリン酸化酵素である。ペニシリンの半合成誘導体によつて耐性菌対策が成功したことに刺激され, この方向の研究が急速に進展した。アミカシンは KM の半合成誘導体としてわが国で開発され, 実験的結核症で有効性が認められているが³³⁾, 臨床的にはむしろ一般感染症で用いられている。抗結核剤としてはリファマイシンの半合成誘導体としてリファンピシン (RFP) がイタリアで開発され^{34)~36)}, 現在 INH とならんで第一級の評価を得ている。

1961~1980年における抗結核抗生物質のもうひとつの特徴は, Capreomycin³⁷⁾を代表とする水溶性塩基性ペプチドである。わが国でも同様な Tuberactinomycin³⁸⁾が発見されて臨床使用に至っているが, 表3に示すように, 基礎研究の段階に終わったもののなかにも水溶性・塩基性ペプチドに属するものが多かった。アミノ配糖体

抗生物質と同じで, 水溶性・塩基性という性質に意味があるのかもしれない。また, 山田ら⁵⁰⁾によつて, Capreomycin, Tuberactinomycin N の化学的修飾がなされ, それらの耐性菌にも有効な物質の開発が報告されている。

合成品としては, これまでの系列のものとは全く異なつた化学構造をもつ Ethambutol [Dextro-2, 2'-(ethylenediamino)-di-1-butanol]³⁹⁾が1961年に開発され, これもまた上位の二次抗結核剤として結核化学療法に大きな貢献をしている。

III. まとめと将来のヴィジョン

以上述べたように, 結核化学療法剤の開発史を回顧すると, 化学合成品を対象とした前半期から, SM の発見以後, 生物の機能(抗生物質)を借りる後半期に移行した。しかし引き続いて INH が発見されると, 当初の抗生物質至上主義もその影をうすめたかの感があつた。有機化学における合成・分析技術の急速な発展と, *in vitro* と *in vivo* の効率的な試験法の開発によつて, 合成品のスクリーニングは前半期は比較にならない能率で実施されうるに至つたためであろう。しかし, この段階においてもなお有効物質の発見は, 結果的には偶然の所産であ

つたといえる。

その後化学療法剤の作用機序や耐性機序が次第に明らかになる一方で、土壌からの放線菌の種類も出尽くしてくると、そうした機序を踏まえて既知の抗生物質を化学的に修飾したもの（半合成）の中から、目的とする物質を探す方向が生まれた。これは生物の知恵と人間の智慧の協力作業であり、ペニシリンにおいてもつとも見事な成果をあげ、今日さらに努力が続いている。そして抗結核剤においては、リファマイシンから RFP という傑作が開発された。いずれにせよ、この種の開発研究も大きな資本と組織を必要とするものであり、SM, PAS 以降の抗結核剤は大学の研究室からではなく、大きな製薬会社から生まれたことも必然的な成行であつた。

SM によつて現実のものとなつた結核化学療法は、INH の発見によつて飛躍的な向上をし、RFP の開発によつて内容的にも新たな発展がなされた。その間、EB を筆頭とする二次抗結核剤といわれる薬剤が用意されて、耐性菌の発生に対しても対応がなしうる現況である。しかし一般感染症に比べて結核感染は長期の薬剤投与を必要とし、薬剤と感染菌との相互作用に対して宿主要因の関与も大きい。したがって複雑な host-parasite-drug relationship の中で満足すべき治療効果を挙げるには一つの薬剤では困難である。それぞれ特徴的な性格をもつた薬剤があればある程治療は容易となろう。一般感染症においては薬剤の併用は必ずしも推奨されないが、結核化学療法においては薬剤併用はむしろ常識であり、そこに臨床家のレジメン採用の判断が期待される。RFP に匹敵しうるような薬剤がもうひとつ欲しいというのが臨床家の強い要望であると聞かすが、併用が建て前の結核化学療法においては、それは当然のことのように思われる。

新しい抗結核剤の開発は今後も続くであろう。そして再び生物の機能を借りる方向が新たに生まれている。いわゆる組換え DNA 技術であり、遺伝子工学ともいえる分野である。それは基礎的な面でも生産的な面でも新抗結核剤の開発に利用できる可能性を秘めている。また、薬剤耐性結核菌の多くが多剤耐性であるにもかかわらず、これまでの R 因子としてのプラスミドが判明しなかつた。この問題についても（その 2）で述べるように研究の進展がみられるので、今後は分子レベルでの知見を背景に新抗結核剤の開発には有利な条件が出ていと考えられる。

近年、短期強化化学療法が叫ばれているように、たとえ慢性感染症であろうとも、患者に“年の単位”で薬剤を投与し続けることは、医療のあるべき姿とは考えられない。再発の機会を最少限におさえつつ投与期間をできるだけ短縮するのが今後の化学療法の目的であろう。その意味では作用機序においてユニークな薬剤がさらに追加されることが望ましい。私たちの実験経験から私見を

述べれば、結核菌の増殖期に INH レベルの殺菌効果を發揮する薬剤と、代謝不活発となつて persist する慢性期の分裂休止菌に働きうる RFP 様の薬剤が追加されることを切望したいのである。

文 献

- 1) 広田慶一・堀三津夫：肺結核の化学療法，医学の進歩第1輯，共立出版，東京，p. 198, 1942.
- 2) 堀三津夫：結核化学療法の歴史，結核，化学療法，北本治・藤田真之助編集，医学書院，東京・大阪，p. 9, 1959.
- 3) 堀三津夫：細菌，結核研究五十年，日本結核病学会50周年記念号，安平公夫他編集，東京，p. 34, 1975.
- 4) 砂原茂一：化学療法，結核研究五十年，日本結核病学会50周年記念号，安平公夫他編集，東京，p. 34, 1975.
- 5) 近藤瑩子・金井興美：総説，結核感染における宿主脂質，Ⅲ．長鎖脂肪酸と結核菌，結核，56：109, 1981.
- 6) 近藤瑩子・金井興美：飼料による食細胞膜脂質の修飾と結核感染，結核，56：423, 1981.
- 7) Aoki, T.: On the influence of phenylhydrazine hydrochloride upon experimental tuberculosis, J J Exptl med, 7: 309, 1928.
- 8) Feldman, W.H. et al.: The effect of promin (sodium salt of *p, p'*-diamino-diphenyl-sulfone-N, N'-dextrose sulfonate) on experimental tuberculosis: A preliminary report, Proc. Staff Meet., Mayo Clin 15: 695, 1940.
- 9) Feldman, W. H.: Streptomycin: Some historical aspects of its development as a chemotherapeutic agent in tuberculosis, Amer Rev Tuberc, 69: 859, 1954.
- 10) Feldman, W.H. & Hinshaw, H.C.: Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs: a preliminary report, Proc. Staff Meet., Mayo Clin, 19: 593, 1944.
- 11) 岡治道他：諸種の化学製剤並びに細菌製剤の実験的結核症に対する治効作用の検査法，日本臨床，4：12, 1946.
- 12) Kanai, K.: Recent advances in experimental research of tuberculosis chemotherapy in Japan, A Review, Jpn J Med Sci Biol, 11: 87, 1958.
- 13) 渡辺 力：化学療法と耐性菌，朝倉書店，東京，p. 64, 1969.
- 14) Smith, M. I.: Chemotherapeutic testing in experimental tuberculosis, Amer Rev Tuberc, 56: 377, 1947.
- 15) Youmans, G. P.: The use of the mouse for the testing of chemotherapeutic agents against *Mycobacterium tuberculosis*, Ann New York Acad Sci, 52: 662, 1949.
- 16) 岩崎龍郎・小川辰次：結核化学治療薬の screening test としての廿日鼠実験的結核症に就て，結核，24: 173, 1949.
- 17) 柳沢謙他：実験結核症の化学療法，結核の化学療法 北本 治・藤田真之助編集，医学書院，東京・大阪，p. 67, 1959.

- 18) 染谷四郎他: 抗結核剤のスクリーニングテストについて, 日本臨床結核, 15: 28, 1956.
- 19) Waksman, S. A.: Microbial Antagonisms and Antibiotic Substances, 2nd Ed., Commonwealth Fund, New York, 1947.
- 20) Lehmann, J.: Para-aminosalicylic acid in treatment of tuberculosis, Preliminary communication, Lancet, 250: 15, 1946.
- 21) Youmans, G. P. et al.: The tuberculostatic action of para-aminosalicylic acid, J Bacteriol, 54: 409, 1947.
- 22) Feldman, W. H. et al.: Para-aminosalicylic acid in experimental tuberculosis in guinea pigs, Proc. Staff Meet., Mayo Clin, 22: 473, 1947.
- 23) Domagk, G.: Investigations on the anti-tuberculous activity of the thiosemicarbazones *in vitro* and *in vivo*, Amer Rev Tuberc, 61: 8, 1950.
- 24) Finlay, A. C. et al.: Viomycin a new antibiotic against mycobacteria, Amer Rev Tuberc, 63: 1, 1951.
- 25) Umezawa, H. et al.: Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin, J Antibiotics, Ser. A, 10: 181, 1957.
- 26) Yanagisawa, K. and Sato, N.: Studies on kanamycin, a new antibiotic against tubercle bacilli. I. Effect on virulent tubercle bacilli *in vitro* and in mice, J Antibiotics, Ser. A, 10: 233, 1957.
- 27) Kanai, K. and Yanagisawa, K.: Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis, Jpn J Med Sci Biol, 10: 363, 1957.
- 28) Epstein, I. G. et al.: Cycloserine in the treatment of human pulmonary tuberculosis, A preliminary report, Transactions of the 14th Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, p. 326, 1955.
- 29) Siminoff, P. et al.: Streptovaricin, Discovery and biological activity, Amer Rev Tuberc, 75: 576, 1957.
- 30) McDermott, W. and Tompsett, R.: Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis. II. Results in 58 patients with pulmonary lesions one year after the start of therapy, Amer Rev Tuberc, 70: 743, 1954.
- 31) Liberman, D. et al.: Chimie thérapeutique sur la préparation de nouveaux thioamides pyridiniques actifs dans la tuberculose expérimentale, C R Acad Sci, 242: 2409, 1956.
- 32) Freeksen, E.: Experimentelle Erfahrungen über 4-4'-diisoamylthiocarbanilide (Isoxyl), Acta Tuberculosa et Pneumologica, 54: 12, 1963.
- 33) 清水辰典・吉田字角: 実験的マウス結核症に対する Amikacin の効果, 結核, 54: 43, 1979.
- 34) Maggi, N. et al.: New derivatives of rifamycin SV, Antimicrobial Agent and Chemotherapy, p. 765, 1965.
- 35) Füresz, S. et al.: Antimicrobial properties of new derivatives of rifampicin SV. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 770, 1965.
- 36) Kradolfer, F. et al.: Chemotherapeutic activity of new derivatives of rifamycin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 358, 1966.
- 37) Herr, E. B. Jr.: Chemical and biological properties of capreomycin and other peptide antibiotics, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 201, 1962.
- 38) Nagata, A. et al.: Studies on tuberactinomycin (Tuberactin), a new antibiotic. I, Taxonomy of producing strain, isolation and characterization, J Antibiotics, 21 Ser. A: 681, 1968.
- 39) Thomas, J. P. et al.: A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: Ethambutol (Dextro-2, 2'-(ethylendiimino)-di-1-butanol, Amer Rev Respir Dis, 83: 891, 1961.
- 40) Okami, Y. et al.: A streptomycetes producing o-carbamyl-d-serine, J Antibiotics Ser. A, 15: 147, 1962.
- 41) Ohkuma, K. et al.: Studies on a new antibiotic, Tuberin. 1. Isolation and characterization, J Antibiotics Ser A, 15: 115, 1962.
- 42) Maeda, K. et al.: A new antibiotic, alboverticillin, J Antibiotics Ser A, 11: 30, 1958.
- 43) Suzuki, S. et al.: Triculamin, a new antituberculosis substance, J Antibiotics Ser A, 20: 126, 1967.
- 44) Mori, T. et al.: Studies on new antibiotic Lividomycins, II. Isolation and characterization of Lividomycin A, B and other aminoglycosidic antibiotics produced by *Streptomyces lividus*, J Antibiotics Ser A, 24: 339, 1971.
- 45) 東村道雄他: 新抗生物質 Lividomycin の抗結核菌作用, 結核, 45: 263, 1970.
- 46) 豊原希一: Griselimycin 半合成誘導体 27753R. P. の抗結核作用に関する実験的研究, 結核, 55: 473, 1980.
- 47) 清水辰典他: 実験的マウス結核症に対する Amikacin の効果, 結核, 54: 43, 1979.
- 48) Anzai, K.: Studies on a new antibiotic, Tuberin II, Chemical structure, J Antibiotics Ser A, 15: 117, 1962.
- 49) 山崎正保他: α -ethyl-thio-isonicotinamide-sulphoxide の抗結核菌作用について, 結核, 40: 44, 1965.
- 50) Yamada, T. et al.: Activity of di- β -lysyl-capreomycin II A and palmitoyl tuberactinamine N against drug-resistant mutants with altered ribosomes, Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 20: 834, 1981.