

<資料>**カナマイシン発見—60年を記念して—**

中山一誠

(元) 日本大学医学部第三外科学教室

(2017年9月21日受付)

1. はじめに

カナマイシン発見から60年という記念の年に、梅澤濱夫先生から多大なる影響を受けた一人として、先生との関わりについて述べる機会を与えられ、感無量の感が致します。

2. 骨・関節結核について

医学部学生として、最後の学年6年生の夏休み(昭和36年)、「勉強も大切だが、病院で実習して来なさい」と、国立甲府病院(院長 川口忠雄先生、東大卒)、にて研修することになった。院長とは父が甲府中学での同級生であったこともあり許可され、所属は院長専門の外科であった。

医局には、常勤の医師の外、東大分院から二名の派遣医師が勤務していた。その中の一人山川達郎先生は、後に内視鏡手術のパイオニアとして帝京大学外科教授となり我が国における第一人者となった。その若き日の山川先生の助手として、連日の如く、結核性膝関節炎の治療として、膝関節部の切開排膿術を行った。術技は簡単な切開術であったが、穿刺ではなく切開である事に関心を持った。排液は米のとぎ汁に似た、サラサラした膿汁であり、それが特徴とのことであった。

当時、結核と言えば肺結核が主な疾患であり、国民病とも言われた時代である。家系的にも、結核の家系であったため、関心事ではあったが、大学の授業では、肺結核、結核性膿胸、結核性髄膜炎の講義は記憶にあるが、骨・関節結核に関しては、脊椎カリエス位で、膝関節炎に関しては、全く脳裏にはなく、驚きであった。

3. 肺結核を中心に

外来では、川口院長の陪席として多くの疾患を診る事ができた。肺結核の患者も注射のための来院者も多く、その中に「最近、耳が遠くなった様な気がする」と訴えた患者さんがおり、「ストレプトマイシンの副作用と考えられるから、一時注射を中断する」と説明されると「耳が聞こえなくなってもかまわないから私の肺病を治して下さい」と切実に訴えていた患者さんの印象は、未だに消えることがない。それほどに、当時の肺結核は不治の病であった。

新患者者では、粟粒結核の症例を診る機会があり、正に両肺野は粟の粒だらけ、一度この疾患のレントゲン写真を見た事によって、忘れることはなかった。「この疾患は抗結核剤に対して、よく反応する」と院長は説明してくれた。また、腎臓結核もそう稀な疾患ではなかった。

消化器系の疾患として、急性腹膜炎で緊急開腹手術が行われた症例は、腸結核であった。腸管はザラザラした状態で直ちに閉腹した。院長は「抗結核剤の治療で助かる」と。その時、経験医の偉大さと、結核の治療に対する抗結核剤の貢献度の大きさを思い知らされた。

4. 関東通信病院

昭和 37 年(西暦 1962 年)、日本大学医学部を卒業し、関東通信病院(現 NTT 東京病院)にてインターン生として研修することになった。当時の関東通信病院は、病院長 佐々貫之先生を筆頭に錚々たる陣容を誇っており、更には化学療法の領域においても抗菌・抗癌化学療法におけるメッカでもあった。

病院長の佐々先生は、初代日本化学療法学会理事長でもあり、この学会は、当時の外科部長 石山俊次先生と慈恵医大第二内科 上田 泰教授により創立されたとのことである。

カナマイシンの治験に関しても「外科領域における Kanamycin」のタイトルにて、石山俊次、石山 功、隅田正一、武田盛雄、水谷嘉夫(関東通信病院外科)、沢崎博次(同結核科)の記録が残されている。即ち、カナマイシンの治験が行われたのが関東通信病院であった。

その当時、関東通信病院では、イソキサゾール系ペニシリンの治験を行っていた。メチシリンは、既にブドウ球菌には耐性であり、注射薬のため使い難いとのことであった。

5. 化学療法研究室を開設

昭和 38 年(1963 年)4 月より、母校の第三外科学教室に大学院生として入局、理由は外科部長の石山俊次先生が主任教授として第三外科学教室に着任したことによる。

教授室に呼ばれ最初の一言は、「第1に研究室を整備せよ。部屋は確保してある。第2に大学院は、外科修行と並行して細菌学教室に向せよ。第3は長期にわたり教授不在の教室であったので学位論文を必要とする医局員がいる、手伝うように」であった。最後に「研究室の準備には1年はかかるだろう。心して掛かれ」との命を受けた。

最初に、臨床検査科の土屋俊夫教授に相談に行き、実験器具、試薬、各種培地の準備に取りかかり、標準菌株の一部を細菌学教室、相沢 憲教授より分与を受けた。

相沢教授は、かつて東大衛生学教室時代に梅澤先生と共同研究された一員であったとのことであり、また学生時代に免疫学の講義を受けた東大医科学研究所の山本 正教授も、共同研究者であったと梅澤先生の著書で知ることとなり、優れた先生方の講義を受けられ、幸せな学生生活であったと思う。しかし、その当時は難解で、頭を悩ます教科でもあった。細菌の教科書は Bergey's Manual、免疫学に関しては成書の皆無の時代でもあった。

病巣由来株に対する MIC 測定が軌道に乗ると、次の指令が下った。「Host-Parasite-Drug relationship の見地から抗菌、抗癌剤の体内濃度を測定せよ」であった。当時の測定方法は Bioassay であり、鳥居・川上法と呼ばれる重層法であった。幸いにして、関東通信病院外科の武田盛雄先生により指導をうけた。毎週、毎週、かなりの期間通った記憶がある。検定菌として、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株や *Streptococcus haemolyticus* (= 現 *S. pyogenes*) S8 株を使用していた。測定は可能となったが、かなり熟練を要し、誰でもが普遍的に測定出来る方法とは思えなかった。何か、より再現性の高い方法はないかと考えていた。昭和 40 年(1965 年)代のことである。

その当時の梅澤濱夫先生は、駆け出しの若い外科医にとっては天上人であり、掛け離れた存在であった。そんな或る日、微生物化学研究所(微化研)の梅澤先生に届け物を石山教授から渡された。

初対面にもかかわらず、親しく接して下さった。短時間ではあったが、仕事の内容を聞かれ「困っている事は無いか」と言われ、重層法で苦心している話をしたところ、竹内富雄先生を紹介され、「相談に乗ってやる様に」言われた。竹内先生からは「当研究所でルーチンに行っている Disc 法を試してみなさい」と、更

に浜田 雅先生を紹介して下さり、2日間の日程で指導を受けることが出来、再現性が非常に高く、その後、Cup 法、HPLC、EIA、RIA による測定に移行しても、ルーチンワークの主要となった。

6. ICC と ICAAC

梅澤濱夫先生は、昭和 44 年 (1969 年) に第 6 回国際化学療法学会 (ICC) を東京で主宰し、抗菌・抗癌化学療法に関して輝かしい成果を収められた。その前年春、先生から電話があり、息子さんが「MIT に留学することになった。急いで健康診断書を作成して欲しい」と、それも「全診療科」であると、大馬力をかけて短時間で完成し、大変喜んで下さった。

石山先生が着任して、6年目に ICC に演題を発表するように、教室も研究が定着してきたが、恩師は「梅澤先生が採択してくれた」と笑っておられた。翌年、1970 年 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) に 1 題が採用され、その時は褒められた。そんな折、梅澤先生から電話をいただいた。「ICAAC でシカゴに行くそうだけど、ボストンに寄る予定はあるか」と、「石山先生のお伴で行く予定です」と言うと、「是非、ハーバード大学を見学して来るように、Dr. Kass に紹介状を書くから取りに来るように、そして息子にも会って来て欲しい」とのこと。紹介状をいただきに徹化研に伺うと、手書きで紹介状を書いて下さり感激でした。と言うのも海外に行くということは我が生涯においても、当時では最初で最後の経験と思っていたからであります。幸運な事にその後も引き続き、第 7 回プラハ、第 8 回アテネでの国際化学療法学会に出席することが出来、アテネでの小生の発表の座長が梅澤先生であり、感激した記憶が蘇えます。

また、1979 年第 11 回の ICC は、ボストンにおいて第 19 回 ICAAC との共催であり、JAL 便ニューヨーク経由での帰途、通路を隔てた同列の席に梅澤先生御兄弟が座っておられた。挨拶の後、「ファーストクラスは満席ですか」と尋ねると「僕たちがエコノミーに乗れば、若い人を 4~5 人連れて来られる。」とにこやかに話された。その時、「本当の科学者だ」と思った次第であります。



写真 1. 梅澤濱夫先生(中)、石田名香雄先生(右)、筆者(左)
1984 年 11 月 鼎談

一昨年、2015 年 San Diego において、ICC と ICAAC が久しぶりの合同開催となり出席した。その年の“Hamao Umezawa Memorial Award”を英国 Birmingham 大学の Alasdair Geddes 教授が受賞された。タイトルは「ICAAC/ICC 1965 to 2015 : 50 years of Antibiotic Development」にて立派な講演でした。

その際、座長による梅澤先生の紹介スライドが会場に流された。講演後に Geddes 先生に受賞の祝福を述べると「非常に光栄である」とのこと、「梅澤先生とは、以前に話をする機会を得たが、彼は Great Scientist であるばかりか、Gentleman であった」と話された。

HAMAOU UMEZAWA discovered:-

- * Kanamycin (1957)
- * Approximately 50 other antibiotics
- * Bleomycin & other anti-tumour agents
- * Enzyme inhibitors: pepsin, trypsin
dopamine etc.

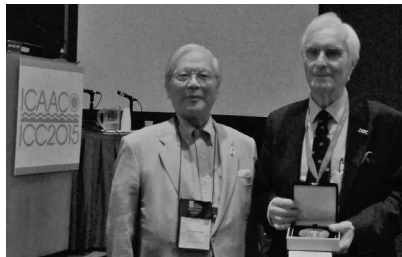


写真 2. ICAAC/ICC 2015 ; San Diego にて。 Geddes 教授(右)と筆者

7. Washington DC, 1976 年

1976 年、初夏の頃と思うが、当時、NIH から、George Washington 大学の薬理学教室に移り、留学中であつた。この教室は癌の研究が主流の教室であつた。或る日、梅澤先生から連絡があり、「NIH に行くので、可能であれば迎えに来て欲しい」とのことであつた。可能であればと言われるところが梅澤先生らしいと思つた。

その時は瞬間的に、「ノーベル賞か？」と頭を過つた。当時の NIH には Marshall Nirenberg、Julius Axelrod、Christian Anfinsen と 3 名の Nobel 賞受賞者がおり、Nirenberg の Labo には、鮎川三郎博士(微化研)が研究者として所属しておりました。更に Axelrod と鮎川氏は親しい関係にあることも知つていたのであります。他方、微化研は NIH からの Grant を取得している事も知つていたので、その為に来られるのであれば梅澤先生でなくても他の人でも好かろうにと考えていた次第であります。

指定の日時に National 空港に、鮎川氏と迎えに行きました。にこやかにゲートを出て来られ、その日はそのまま、ホテルまでお送りしました。

梅澤先生がワシントンに来られる事を、ボスの George (George Mandel 教授)に話すと、「大学で講演していただけるか頼んでもらえないか」との事であつた。

講演については、「ブレオマイシンと金属イオンとの関係について」を是非との事であつた。その旨を連絡すると梅澤先生からは、「承諾」との連絡をいただきました。

この教室は、Julius Axelrod の出身母体でもあるため、梅澤先生にも多少ともお役にたてるかと思つた次第であります。

講演の当日は、大学の大講堂は満員となり盛大であつた。先生は流暢な英語を原稿無しで約 1 時間講演後、質問にも丁寧に答えておられた。

夜、スケジュールは空いているとの事で、夕食を御一緒する予定が出来た。

先生は大変なグルメである事は、以前から知っており、何処にするかと鮎川氏と頭を悩ました。当時のワシントンではサンスーシー (Sanssouci) が人気の高いレストランであつたが、梅澤先生は既に行つておられるだろうとのことで、最終的にジョージタウンの人気上昇中のリブゴーシュ (Rive gauche) に決定した。その夜の会食は鮎川氏と 3 人であつたが、先生は上機嫌で、話が弾みました。

8. Walking Dictionary

梅澤先生が、頭脳明晰の学者であることは、誰しもが認める所ではありますが、頭が良すぎて適切な言葉が見つからない。ある時、日本化学療法学会の三巨頭、慈恵大 上田泰、慶大 大越正秋、日大 石山俊次の三教授が話をしている場に居合わせ、その話題の中で、「梅澤さんは、頭が良いな、桁外れの頭脳

だな、際立っているなあ。」と話されているのを耳にして、正にその通りと納得した次第です。友人の一人から聞いた話ですが、韓国での特別講演のお供で、約 10 日間滞在し、帰国する頃になると先生は韓国語を話し始めたそうです。先生を知る者にとっては、有り得る話だと思いました。

梅澤先生は、正に Walking Dictionary そのものであります。

9. おわりに

梅澤濱夫先生は、学問の進歩に多大な貢献を果たした不世出の偉大なる医学者であるばかりでなく、真からの心根の優しかった先生でありました。先生の名声は、カナマイシンと共に永遠であると思います。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

参考資料

- 1) 梅沢浜夫: 抗生物質の話。岩波新書、1962.
- 2) 角田房子: 碧素・日本ペニシリン物語。新潮社、1978.
- 3) クロビッツ編、岡見吉郎監訳: 抗生物質論。学会出版センター、1978.
- 4) 八木沢行正監修: 日本抗生物質全書。近代学術出版会、1980.
- 5) 梅沢浜夫: 抗生物質を求めて。文藝春秋、1987.
- 6) 梅沢浜夫、石田名香雄、中山一誠: 薬物療法への期待と注文。宮本昭正監修、中山一誠編集; 新しい薬物療法—臨床薬理から探る—。薬事日報社、1987.
- 7) 中山一誠: 抗生物質、抗菌薬の好ましい薬理学的特徴。医薬品の開発; 5. 抗生物質、抗菌薬。前田謙二、八木沢守正編; 広川書店、311-67, 1990.
- 8) 稲垣克彦: ペニシリン。筆和会編、北里研究所、1995.
- 9) 近藤信一: カナマイシンの発見とその耐性機構、そして耐性菌に有効な誘導体。Jpn J Antibiot. 70:169-78, 2017
- 10) Orme BM, Cutler RE: The relationship between kanamycin pharmacokinetics: distribution and renal function. Clin Pharmacol Therap. 10:543-50, 1969.
- 11) Du L, Mandel G, Way L: Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. The Williams & Wilkins Company, 1971.
- 12) Nakayama I, Akieda Y, Kawamura H, Kawaguchi H, Yamaji E: Reduction of debekacin-induced nephrotoxicity in combination with fosfomycin or glucaron sodium. Recent advances in chemotherapy; Antimicrobial Section, 2623-5, Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, 1985. Edited by Joji Ishigami, University of Tokyo Press, 1985.
- 13) Takeuchi T: Institute of Microbial Chemistry 1962-1987. In memorial of the late Professor Hamao Umezawa. Microbial Chemistry Research Foundation. 1987.
- 14) Walsh C: Antibiotics. Actions origins, resistance: Aminoglycoside antibiotic biosynthetic pathways. ASM press. 2003; 222-6.