

<資料>

わが国の臨床におけるカナマイシンのインパクト

堀田国元

一般財団法人機能水研究振興財団

(2017年12月8日受付)

カナマイシン(KM)は昭和33(1958)年に臨床導入されると瞬く間に国内外において広く使用され、結核や薬剤耐性ブドウ球菌感染症など広範な感染症の治療薬として驚異的な威力を發揮した。それからの10年間に臨床ではKMの有効性評価や使用法、副作用などに関して多くの経験と新たな知見が蓄積された。それらについて臨床家が学び、発表し討論する場が日本医師会と日本医学会の主催により「カナマイシン10周年学術講演会¹⁾」として東京と大阪で企画・実施された。本稿では、その学術講演会の抄録を基にカナマイシンの臨床応用を推し進めてきた先生方が、KMをどのように評価し、感じてきたかについて僭越ながら要約して紹介してみたい。

1. 「カナマイシン10周年学術講演会」の概要

昭和42(1967)年10月、東京(主催:日本医師会・日本医学会・東京都医師会、後援:カナマイシン研究会)と大阪(主催:日本医師会・日本医学会・大阪府医師会、後援:カナマイシン研究会)において「カナマイシン10周年学術講演会」が開催された。両講演会とも午前の部は、小林芳人日本医学会長による「開会の辞」に始まり、市川篤二東京大学名誉教授(国立東京第一病院長)による講演「講演会開催の意義」に続いて、梅澤濱夫国立予防衛生研究所抗生物質部長(東京大学応用微生物研究所教授・微生物化学研究所長)による特別講演「カナマイシンに関する基礎研究の進歩 I. 構造および生合成(東京)、II. 活性と構造及び耐性機構(大阪)」とバーナード・ディ・デイビス(B.D. Davis)ハーバード大学教授(細菌学)による特別講演「アミノ糖類抗生物質の作用機序について」が行われた。

午後の部は、東京では武見太郎日本医師会長による挨拶に続いて、以下のプログラムが行われた。
(パネルディスカッション)一般感染症とカナマイシン

内科系(司会:中村隆 東北大学教授・内科)

最近分離菌の感受性と他剤との比較

長谷川弥人(慶應義塾大学助教授・内科)

臓器別分離菌感受性の年次的推移と臨床

塙田憲三(大阪市立大学教授・内科)

呼吸器感染症の基礎と臨床

松本慶蔵(東北大学講師・内科)

胆道感染症への応用

真下啓明(北海道大学教授・内科)

外科系(司会:石山俊次 日本大学教授・外科)

腹膜炎の治療とカナマイシン

石山俊次(日本大学教授・外科)

整形外科領域における感染、特に術後感染防止

伊丹康人(東京慈恵会医科大学教授・整形外科)

外科の感染症由来細菌の感受性と臨床

白羽弥右衛門(大阪市立大学教授・外科)

腹部手術後創感染の防止

石井良治(慶應義塾大学助教授・外科)

胸部手術における感染防止	鈴木千賀志(東北大学教授・抗酸研外科)
骨盤内感染症、術後尿路感染症の治療	水野重光(順天堂大学教授・産婦人科)
尿路感染症由来グラム陰性桿菌の耐性とその伝達	大越正秋(慶應義塾大学教授・泌尿器科)
泌尿器科領域の術後感染症	辻一郎(北海道大学教授・泌尿器科)

(特別講演) 座長:真柄正直(日本医科大学教授・産婦人科)

小児科領域におけるカナマイシン 藤井良知(東京大学助教授・分院小児科)

(特別講演) 座長:石田二郎(慶應義塾大学名誉教授・警友総合病院長)

カナマイシンによる肺結核治療 五味二郎(慶應義塾大学教授・内科)

(特別講演) 座長:北本治(東京大学教授・医科研内科)

カナマイシンによる赤痢の治療 小張一峰(長崎大学教授・熱帯病研)

(特別講演) 座長:佐々貫之(関東通信病院長)

カナマイシンの臨床 10 年の評価 堂野前維摩郷(大阪大学名誉教授・大阪府立病院長)

講演会の結論 岡捨巳 東北大学教授(抗酸研内科)

閉会の辞 渡辺真言 東京都医師会長

一方、大阪においては、加瀬恭治日本医師会常任理事の挨拶に続いて、以下の講演が行われた。

(特別講演) 座長:藤森速水(大阪市立大学教授・産婦人科)

一般感染症に対するカナマイシンの適正投与 上田泰(東京慈恵会医科大学教授・内科)

(パネルディスカッション) カナマイシンの特性とその臨床応用

司会:樋口謙太郎(九州大学教授・皮膚科)

カナマイシンの体内分布 大久保滉(関西医科大学教授・内科)

カナマイシン投与後血清の抗ブ菌殺菌効果 河盛勇造(国立泉北病院長)

泌尿器科領域における腎不全と本剤の排泄 加藤篤二(京都大学教授・泌尿器科)

急性眼感染症とカナマイシン 徳田久弥(熊本大学助教授・眼科)

皮膚ブ菌感染症とカナマイシン 谷奥喜平(岡山大学教授・皮膚科)

耳鼻科領域への応用と副作用、特に聴力障害 三辺武右エ門(関東通信病院部長・耳鼻科)

(特別講演) 座長:川俣順一(大阪大学教授・微研化学療法)

薬剤耐性菌とその遺伝 三橋進(群馬大学教授・微生物)

(パネルディスカッション) 新生児・乳児に対するカナマイシンの安全性

司会:藤井良知(東京大学助教授・分院小児科)

吸収、排泄の特異性 紺野昌俊(東京大学・分院小児科)

聴力に及ぼす影響 藤森速水(大阪市立大学教授・産婦人科)

母体を通じて胎児及び新生児に及ぼす影響 高瀬善次郎(日本医科大学講師・産婦人科)

新生児・乳児感染症の治療成績(小児外科) 柴田清人(名古屋市立大学教授・外科)

新生児・乳児感染症の治療成績(小児科) 中沢進(昭和大学講師・小児科)

(特別講演) 座長:宝来善次(奈良県立医科大学教授・内科)

肺結核外科とカナマイシン 寺松孝(京都大学助教授・結研外科)

講演会の結論 河盛勇造 国立泉北病院長
閉会の辞 宇野菊三郎 大阪府医師会長

2. 講演抄録にみるカナマイシンのインパクト

上記のように、広範な感染症の臨床に関する特別講演、パネルディスカッションが行われたが、個々の内容については講演抄録を参照していただき、ここではその中から小林芳人日本医学会長の「開会の辞」、武見太郎日本医師会長の「挨拶」、最初の KM 臨床研究を実施(1957 年)された市川篤二東京大学名誉教授の講演「講演会開催の意義」、および 1957 年 10 月から研究班委員長となって肺結核の臨床研究を行われた堂野前維摩郷大阪大学名誉教授の特別講演「カナマイシンの臨床 10 年の評価」を抜粋し概略紹介する。市川、堂野前両先生は、梅澤浜夫先生とともに米国ニューヨークアカデミーにおける最初の KM シンポジウム(1958 年 7 月)に出席し、講演を行われた。

1) 小林芳人日本医学会長の「開会の辞」より

最初の KM シンポジウムは、昭和 33(1958)年 5 月 6 日、日本医師会と日本医学会の主催により日本医師会館(東京)の講堂において開催されました。同年 7 月にはニューヨークアカデミー(米国)において開かれ、非常に大きな反響を起こしました。その後、KM シンポジウムは、日本結核病学会、日本化学療法学会その他の学会において開かれ、さらに一昨年(1965 年)にはニューヨークアカデミーにおいて再び開かれました。

最初の KM シンポジウムでは、基礎研究、尿路感染症、肺結核、急性伝染病、特に猩紅熱、ジフテリア、腸チフス、細菌性赤痢、小児科領域の諸疾患、外科的感染症が取り上げられましたが、今回はさらに整形外科、産婦人科が加わりました。このように KM の応用範囲は非常に広くなり、治療上日本で発見された治療薬として画期的なものであります。そして、日本の過去を考えると、日本で創製された薬品の中でこれほど世界的に大きな反響を起こし、広範囲に使われているものはこれまでになく、KM は世界に誇るべき日本の治療薬と存じます。これはひとえに梅澤博士その他の基礎研究における努力とともに、臨床各位が熱心に各方面から検討されて今日の大きな成果をあげたことによると存ずるのであります。

2) 市川篤二博士による「講演会開催の意義」より

梅澤博士がカナマイシンを発見され、非常に長い間十分な基礎的な研究を積まれた後、臨床実験を始めるに当たって、私がその第 1 例の患者を扱う機会を持ちました。このことを私の長い臨床医師としての研究生活における非常に貴重な経験として非常な感激を覚え、常日頃このことを思い出して噛みしめて感激に浸っている次第です。

本日の講演会は、午前中に基礎的な研究の発表、午後は各方面的臨床権威者による長年の臨床業績、貴重な経験の発表がございます。臨床に関する講演は、いちばん大衆につながる、世界の人類の幸福につながる重大な問題だと存じますが、私はこの機会にカナマイシンの研究経緯を調べてみました。梅澤博士と共同研究者の初期の研究発表は、主として The Journal of Antibiotics の Ser. A に英文で行われておりますが、日本語で記述されたものとして、「新治療薬カナマイシンの発見(医事新聞 232 号、昭和 32



梅澤先生と市川先生

年9月30日、医学書院)」と「総説カナマイシン(総合医学14巻、昭和32年11月、医学書院)」があります。また、座談として「カナマイシンに至るまで(医学通信、昭和33年3月19日号、医学通信社)」があります。これらの記述において梅澤教授は、水溶性、塩基性抗生物質の探索研究に昭和30年4月から着手し、翌年(1956年)8月には、低毒性で有用性が考慮される新物質としてKMは命名されたことが記載されております。本学術講演会の抄録を隅から隅まで読んでみて非常に感激しましたのは、梅澤教授の抄録の最後の数行でございます。すなわち、「…さらに強力あるいは耐性菌に有効な新カナマイシンの道が存在することを明らかにしている。耐性機転の研究および生合成の研究はカナマイシン10周年の催しに刺激されて始められたものであるが、その成果ならびに最近9年間のカナマイシンの領域における業績は、研究には終りがないことを思われるし、また、ある時期を画する企画は研究の進歩に有用であることを痛感させる。」という文章に非常な感激を私は覚える次第でございます。こういう学者と同じ時代に生きて、方面は違っていても同じ医学の研究に携わることができた自分を非常に幸福に思うのであります。

先年私はヨーロッパ数か所でKMの臨床的方面的講演を行ったのですが、デュッセルドルフのアカデミーで講演をしたとき座長を務めてくれた衛生学の教授に、「日本の医学はずいぶんドイツの医学にご厄介になりました。また、日本の病人はドイツの医薬品はずいぶん助けられました。どの面から考えてもドイツの医学は兄貴分あるいは先生格であって、われわれは非常に感謝している次第であるけれども、本日ここでお話しするカナマイシンをもって長年の恩義のゲーゲーゲンクとすることができます」と申し上げました。すると、講演会の後でその教授は同感であることを申されたので、私は大いに面白をほどこし、肩身の広い思いをいたしました。

本日の講演会の意義は、梅澤教授が言わわれているように、「研究というものには終わりがない。そしてどこまでも発展していく。」ということが、この講演会のすべての演題に盛られて、今後のカナマイシンの、そして抗生物質の発展に大いに寄与していくことにあると信じております。

3) 武見太郎日本医師会長の挨拶

梅澤教授と共同研究者によるカナマイシン開発は、日本の抗生物質の水準が世界でリーディングポジションを持っていることを確証した点において戦後の日本文化に貢献された大きな功績だと思います。また、これが工業化されて広く世界の人類の福祉とつながれた点については画期的なものがあると存じます。これによって肺臓外科の手術が、あるいは結核外科の手術が大幅な進歩をしたことも事実であるし、統計上非常に有効な数字が示されていることは喜びにたえないところでございます。私は、この10周年を顧みまして、梅澤教授と共同研究者の方々が単に医学領域で発見したというだけでなく、その物質の本体に突っ込んで隣接科学と非常に強い協力のもとにこの検討を現在なお続けておられることに対して特に敬意と共鳴を感じるものでございます。

発見することは偶然にもできることがあるかもしれません、それが真に科学の成果として社会に問われ、評価を受けるには今日の段階では、医学領域だけの力をもつてしては不可能な分野が非常に多くなってまいりました。応用化学の面、原子物理学の面、生物化学の面、合成化学の面、あらゆる物理化学的な協力というものなしには、今後このような仕事ができないことが明らかになりました。そういう意味から、カナマイシン10周年の研究実績を拝見すると、日本医学の全体の進路もこうあるべきということを私は強く感じます。この意味において、この10年間の研究成果に対して日本医師会は極めて大きな感謝を捧げると同時に、今後日本の医学界がこのように関連諸科学との緊密な連絡をして学問としての体系化を試

みられるならば、やがて日本の医学は世界の医学の体質改善の先頭に立ち入るものではないかと想像するものでございます。

4) 堂野前維摩郷大阪大学名誉教授による「カナマイシンの臨床 10 年の評価」より

「梅澤浜夫博士らにより発見されたカナマイシンは、詳細な基礎研究の後、市川篤二博士らにより初めて臨床使用されて以来すでに 10 年を経過した。この間、内外において本剤の基礎および臨床につき行われた研究は実に夥しい数に上っている。ここでは、主としてわが国の臨床各科領域で行われてきた研究の足跡を顧みながら、その主要業績を総括し、改めて各種感染症に対するカナマイシンの評価を試みた。…」

堂野前名誉教授は、KM の基礎的知見について述べた後、KM の特に重要な適応である感染症、すなわち、結核症、ペニシリン(PC)、ストレプトマイシン(SM)、テトラサイクリン(TC)等に耐性のブドウ球菌による感染症、細菌性赤痢、薬剤耐性グラム陰性菌感染症に対する KM の優れた効果について各種研究班による調査結果などに基づき総括的に報告した。さらに、臨床各科における上記以外の各種細菌感染症に対する KM の優れた効果、KM と他剤との併用、そして KM の副作用について総括している。

また、KM の基礎知見として以下のことを述べられている。KM は抗酸菌、グラム陽性および陰性菌などに対し強い殺菌力を示す広範囲抗生物質であるが、連鎖球菌、綠膿菌、カンジダに対する抗菌性はきわめて弱い。急性および慢性毒性は低い。また、経口投与では吸収がきわめて悪いが、筋注後の血中濃度は、投与量に応じて急速に上昇して高い値を示し、1 時間以内にピークに達した後、速やかに低下する。同量の静注では筋注よりも速やかにかつ高い値に達するがその後の低下も速い。筋注した KM の諸臓器組織への移行濃度は、腎および皮膚に高く、肺および心筋が次ぎ、肝および胆汁中の濃度は比較的低い。筋注後尿中への排泄は健康成人では相当速く、24 時間以内に 51~55% 排泄される。しかし、腎障害者や未熟児は排泄が遅れ、高い血中濃度が維持される。

肺結核症の臨床治療に関連しては、始めて KM 剤を泌尿器の各種感染症に使用した市川らは、特に結核症に著効のあることを認めた(1958 年)。次いで同年、結核研究班(文部省科研費)に続いて日本結核化学療法研究会において多数の研究班員により行われた共同研究として、肺結核に対する KM の治療効果の SM との比較、KM の適正使用法を知るために初回治療肺結核新鮮例において行われた研究結果、および KM の長期使用法についての研究結果が報告された。さらに、実際上重要な「一次結核剤耐性の再治療肺結核」に対する KM 療法に関する国立療養所化学療法共同研究班の研究結果として、SM 耐性肺結核患者をイソニアジド(INH)とパラアミノサリチル酸(PAS)の 2 剤併用よりも KM を加えた 3 剤併用の治療成績が喀痰中の結核菌の陰性化率および空洞の改善が明らかに良好であった。この 3 剤併用法は、難治性肺結核に対して最も強力な療法として広く利用された。

腸管感染症である細菌性赤痢に関しては、化学療法の進歩により法定伝染病は激減した中で例外的に大きな問題となっているが、KM は卓効を示すことが明らかとなった。

薬剤耐性グラム陰性菌感染症については、世界的な増加傾向が注目されており、SM、CP、TC 等に対する耐性率が 60~70% であるのに対して KM は 4~5% という低率で推移している。したがって KM は最も強力な治療の武器である。

KM の副作用に関しては、急性感染症に対して短期使用する場合 KM は通常何らの副作用も起らない。ただし、腎障害者や未熟児のように腎機能の低下している人に KM を普通量またはそれ以上投与す

ると腎障害の悪化などが起きる危険性がある。結核患者のように KM を長期使用する場合の副作用として第 8 脳神経の障害により聴力低下につながる危険性がある。

最後の「むすび」において、KM の臨床使用 10 カ年の間にわが国の臨床各科領域で行われた主要研究業績を展望して KM の臨床評価を試みた結果を次のようにまとめている。KM は、その抗菌スペクトルの示す如く、きわめて広範囲の感染症に奏功する優秀な抗生素であり、特に一次剤耐性の結核症、多剤耐性のブドウ球菌感染症ならびに細菌性赤痢に対しては第一選択の薬剤として高く評価されてきた。そして、KM は昨年(1966 年)末までにすでに 60 余屯という大量が使用されているので、あるいは各種細菌の KM に対する耐性株が増加しつつあるのではないかと心配されている。しかし、現在までの報告によると、そのような耐性菌の増加は皆無またはきわめて僅少であることは寧ろ驚異に値する。さらに最近、世界的関心を集めている薬剤耐性グラム陰性菌感染症に対する KM の卓効が改めて再認識されるに至った。かように KM の声価は年とともに高まりつつあることは、他の薬剤に類例を見ないところであるが、今回の学術講演会を契機として、KM の基礎および臨床面にさらに多くの新知見が加えられることを期待する。

おわりに

第二次世界大戦後の日本では、感染症の中で結核による罹患率と死亡率が最も高く、結核は国民病と言われていた。SM の導入は結核患者にとって大きな福音であったが、やがて SM 耐性化した結核菌が登場し大きな問題となった。そうした時期に発見された KM は、SM 耐性結核菌にも著効を示す広範囲抗生素として異例の速さで臨床に導入され、結核患者を始め数知れないほど多数の細菌感染症患者の命を救ったのであった。「カナマイシン 10 周年学術講演会」の抄録は、十分な基礎研究を伴った KM の登場が臨床における多方面の研究を通じていかに高く評価され、歓迎されたかを如実に物語っている。

KM は米国でも高く評価され、ニューヨークアカデミーは 1958 年と 1965 年の二度にわたって KM シンポジウムを主催した。日本の医薬の歴史の中で、先進国による国際的評価を獲得したのは KM が初めてであった。「KM は本邦では先ず抗結核剤として普及したのに対し、諸外国では主として各種細菌による急性感染症に対し使用された。殊に KM の出現当時、米国においては PC、SM、TC 等に耐性のブドウ球菌による感染症の多発に悩まされていたが、これに対し KM が劇的な効果を示したことがその声価を高らしめたのであった。」と堂野前名誉教授は「カナマイシン 10 周年学術講演会」において述べている。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

謝辞

貴重な資料の提供とご助言をいただいた近藤信一博士、山本治夫博士、沖俊一博士に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) カナマイシン 10 周年学術講演会: 日本医師会雑誌 1967; 58: 1325-468.