

医学博士梅澤濱夫君の「カナマイシンの研究」に対する授賞審査要旨

梅澤濱夫君によつて発見されたカナマイシンは結核菌、グラム陽性菌及びグラム陰性菌の感染によつて起る疾病の治療に広く用いられている抗生物質である。その発見、精製、化学的性状、生物学的作用及び臨床応用等について述べる。

一、カナマイシンの発見

梅澤濱夫君は早くから放線菌のつくる新抗生物質の研究に着手し、一九四七—一九四八年に既に数種の水溶性塩基性の抗生物質を報告し、一九五三年には Pyridomycin と名付けた物質を報告した。しかし、この Pyridomycin は水に難溶な弱塩基性の物質で、試験管内では結核菌を阻止したが、実験動物の結核では効果は認められなかつた。抗結核菌作用のあるストレプトマイシン、バイオマイシンなどはいずれも水溶性塩基性であるが、水に難溶で有機溶剤にのみ溶ける物質は試験管内で結核菌を阻止しても、実験動物に対しては殆んど効果は認められないことから、結核の化学療法剤を発見するために、放線菌の水溶性塩基性抗生物質を詳しく調べた。研究方法として、酸性菌六〇七号株と称する菌は結核菌と同様で取り扱いが極めて容易であることから、この菌を試験菌株として使用した。又多くの水溶性塩基性抗生物質は腎臓に毒性を有し、マウスに遷延性毒性を示すこと、又培養液中の水溶性塩基性抗生物質の鑑別にはペーパークロマトグラフィーは正確な結果を与えないことから、陽イオン交換樹脂法で抽出した水溶性塩基性抗生物質の毒性をしらべ、遷延性毒性のない物質を探しこれを追究するという方法で、毒

性低く且つ抗酸性菌を阻止する水溶性塩基性の新抗生物質を採求した。

かくして、同君は Phleomycin, Alboverticillin, Kanamycin とそれぞれ命名した三種の毒性の弱い水溶性塩基性物質を発見した。この三種の物質中、Alboverticillin は抗酸性菌のみを阻止して、グラム陽性菌及び陰性菌を阻止せず、そのマウスに対する毒性はカナマイシンより稍強く、Phleomycin はカナマイシンと同様に抗酸性菌、グラム陽性菌及び陰性菌を広く阻止したが、その生産率が低いことから同君はこれら三物質中カナマイシンを最も詳しく研究し、かくてカナマイシンの完全な精製に成功した。

二、カナマイシンの化学的研究

カナマイシンは水溶性塩基性物質であり、これを陽イオン交換樹脂に吸着させ、塩酸水或は硫酸水で溶出したが又アンモニア水で溶出し、その溶出液を減圧蒸溜でアンモニアを除くと共に濃縮し、その濃縮液からカナマイシンを硫酸塩の結晶として単離することに成功した。この抽出精製法は今日もカナマイシンの工業的製造に用いられている。

かくして、梅澤君は硫酸カナマイシンの結晶の分離に成功し、更に本塩と塩基の元素分析値並びに N-アセチルカナマイシンの分子量から、カナマイシンの分子式 $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$ を決定した（硫酸塩は $C_{18}H_{36}N_4O_{11} \cdot H_2O \cdot H_2SO_4$ ）この分子式は、その後の Cron 等による分子量の測定或は化学構造の研究からも支持された。

なお、その後のカナマイシンの構造は梅澤濱夫君及び、米国プリストル社の Cron 及び Lemieux 明治製菓の小川等、慶大工学部の梅澤純夫等の協同研究によつて決定された。

三、カナマイシンの生物学的研究

梅澤濱夫君は、カナマイシンは連鎖球菌の多くの菌株、緑膿菌、嫌気性菌以外の殆んどすべてのグラム陽性菌、陰性菌並びに抗酸性菌を強く阻止し、マウスの肺炎球菌、ブドウ球菌、チブス菌等の感染に防禦並びに治療効果を發揮し、マウスに毒性の低い物質であることを明かにした。

更に梅澤君はマウス、ラット、家兎、猫、犬に長期に亘つて連日筋内注射し、その慢性毒性が低く、人体への試用に足る毒性の低いことを明かにした。又家兎の実験で経口投与では殆んど吸収されず、筋内注射で高い血中濃度を示し、主として尿中に排泄されること、マウスの実験で注射されたカナマイシンの諸臓器中に分布されることを明かにした。即ち、梅澤君によりカナマイシンが臨床研究のために必要な基礎的研究は充分に行われた。

四、カナマイシンの耐性菌に対する作用

実験室で継代培養によつて作られる大腸菌、抗酸性菌等のストレプトマイシン耐性菌に対しても、カナマイシンは非耐性菌と同様に阻止することが明かにされた。また試験管のみならず動物体内でも、これらの耐性菌に対して感性感菌と同じ作用があることを明かにした。

五、カナマイシンの臨床的研究

かくして梅澤君が発見し、また臨床に應用できるまでに研究されたカナマイシンの臨床的研究は、東京大学の市川等によつて尿路感染症の治療に対して始められ、諸種の急性感染症に対して有効であり、また腎、膀胱結核に対してもストレプトマイシンと同様な効果を呈することが認められた。更に学研の結核の化学療法に関する委員会及

び療研の結核化学療法に関する委員会により人間の結核に関する研究が行われ、ストレプトマイシンと同様な効果を示すこと、及びストレプトマイシン等の結核治療薬に耐性の結核菌をカナマイシンは阻止して、その感染に有効であることが認められ、カナマイシンの臨床研究は我国において、ひきつづいて米国において行われ、その初期の研究は日本医師会及びニューヨーク学士院のシンポジウムで報告されている。

更に、この臨床研究はヨーロッパにおいても始められ、カナマイシンは今日、日本のみならず欧米においても広く市販され、実施臨床に用いられるに至つた。

またカナマイシンは耐性ブドウ球菌感染症、耐性赤痢にも必要な治療薬とされ、カナマイシンは耐性のみならず、感染菌にも勿論用いられる。従来の治療薬と共に個々の症例に応じて使用されて有効なことが確認されている。カナマイシンの副作用としてはストレプトマイシンと同じ様に聴神経系の障害がある。腎機能不全の患者でカナマイシンの排泄が遅れるものでは、高い血中濃度が持続し、聴神経障害を誘発する恐れがあるが、但しこの場合、有効の最小量を用いることにより副作用がなく、同様の効果が認められている。長期使用の結核患者において、ストレプトマイシンと同様に週二回二g宛の投与又は隔日一g宛の投与が行われるならば副作用は殆んどないことが明かにされている。

かくしてカナマイシンの研究は我国のみならず、世界中で盛んに行われ実際に用いられており、今日まで発表された内外における文献は約七〇〇以上に及んでいる。世界各国における学会には、この報告及びシンポジウムなどがあり、今年九月カナダのトロントで開催された国際結核病学会において、デンバーの研究者達は耐性のある肺結核を扱

うには、第一にカナマイシンとサイクロセリンを同時に用いてすこぶる有効であることを強調した。また国際結核協会会報一九六〇年三〇号において、米国のタッカーは今日ある抗結核剤の強さは、最も強力なものがヒドラジッドでそれに次いでストレプトマイシンとカナマイシンであると言っている。多くの抗結核剤の中で、カナマイシンはストレプトマイシンと共に第二位を占めている。また本年秋イタリーのナポリで開催された世界抗生物質会議においても、カナマイシンの応用が数人によつて報告されている。

カナマイシンは、始めは割合に副作用があると言われ、欧米人の一部ことにフランスなどでは受け入れられなかつたが、彼らは一般に抗菌剤を毎日用いるから副作用が出るが、我国の研究でカナマイシンを週二回二g、つづ、又は週三回一g、つづ注射すると副作用が殆んどなく、効力がストレプトマイシンと匹敵することが分り、一般に使用されるに至つた。ストレプトマイシンに耐性のある結核患者の外科手術はしばしば瘻管、シユーブなどの合併症を起して不幸にすることがあるが、この際カナマイシンは手術を保護し、合併症を起さないようにするために欠くべからざるものである。

今日、結核ことに肺結核においては、世界中至る所で患者の一割位は耐性菌を持つようになり、その治療は困難を極めてゐる。我国のみでも四十八万人の結核患者がいることが報告されている。その一割が耐性菌を有するものとなれば、四、五万人の耐性を有する結核菌によつて犯された患者は、これは主としてカナマイシンによつて治療されつつある状況である。

以上、梅澤君はカナマイシンの発見とその精密なる化学的、生物学的研究と、カナマイシンの細菌学的、ことに耐

性菌への作用の研究により、カナマイシンを实地臨床に用いることを明かにし、その結果としてカナマイシンは世界中至る所に用いられ、ことに今日行き詰っている耐性のある結核患者、その他耐性のあるブドウ球菌、連鎖球菌による疾病の治療に欠くべからざるものになり、これらの梅澤君の業績は医学及び人類に貢献するところ頗る大なるものである。