

秦佐八郎の生涯と業績

日本医史学雑誌第三十三卷第三号
昭和六十二年七月三十日発行

昭和六十二年六月五日受付

秦 藤 樹

一 前 編

秦佐八郎^(一)は明治六(一八七三)年三月二十三日石見国美濃郡都茂村(現在の美濃郡美都町)の山根道恭の八男に生まれ、小学校卒業間近に同村で十二代続いている医家、秦徳太の養子となる。小学校を了えると益田町の私塾で英語を学び、同二十四年岡山第三高等学校(後の岡山大学医学部)に入学した。在学中より俊才の誉れ高く、同二十八年医学学校を卒業後、兵役(一年志願兵)を了えて岡山県立病院の助手となり、井上善次郎教授に内科学を、荒木寅三郎教授(後の京都大学総長、Hoppe-Seyler の弟子)に医化学を学び、一年四カ月後に荒木博士の推薦で上京して北里柴三郎博士の主宰する私立伝染病研究所に入所して細菌学を学んだ。同三十二年わが国で最初に発生したペストの流行に際して、彼は伝染病研究所の実験室における研究のみならず発生現場の和歌山県湯浅地区に赴き防疫に携わり、同四十年迄の八年間研究防疫に従事して数々の業績をあげた。一方、この頃(同三十六年)彼の発表した論文「細菌酵素及びその抗体について」^{(二)(三)}は細菌酵素の免疫に関する先駆的業績として内科の酵素学の成書に引用されている。同三十七年日露戦争が勃発するや、召集され満州に従軍したが、翌三十八年似島検疫所に転勤を命ぜられ、そこで帰還兵、捕虜等の防疫に従事中、真空ホルマリン消毒法を考案した。これは当時陸軍式消毒法として広く利用され、ドイツでも使用された。

明治四十(一九〇七)年彼が三十四歳の折、ベルリンで開催の第十四万国衛生及びデモグラフィ総会に北里所長に代つて「日本におけるペストの流行と予防について」の報告を行い、その後ロッホ Koch 研究所に入所、ワッセルマン A. Wassermann のもとで免疫の研究を一カ年、モアビット病院のヤコビー Jacoby の所で三カ月間勉強後、一九〇九年一月フランクフルト Frankfurt am Main の国立実験治療研究所に移り、エールリッヒ Paul Ehrlich のもとで実験的治療の研究を行う事になった。その頃エールリッヒはコッホと共にベシヤン Bechamp ^(四) が一八六三年合成したアトキシール Atoxyl をアフリカで睡眠病に應用して多数の盲目患者を出した事から、弟子のベルトハイム A. Belthelm と共にアトキシールの構造を解明し、これを基に種々の砒素化合物を合成して、それらの物質の感染動物に対する効果を驗べる為に微生物の専門家を探していたので、早速秦に感染治療実験を分担させた。エールリッヒは前述のベルリンでの学会で秦が長年危険なペストの研究をしていた事を知っており、且つ又友人である北里博士の推薦もあつたので、この重要な研究を秦に分担させる事にやぶさかでなかつた。

秦が実験を開始するや、さしも広いスバイヤーハウスの実験室は忽ち実験動物で一杯になつた。この間エールリッヒの言葉を借りると「注意深さ、精緻さ、正確さと不撓不屈の熱心さ」によつて実験がすすめられ、凡そ三カ月で種々の色素、キニーネ誘導体、水銀、砒素、アンチモン化合物等の生物活性が驗べられた。試験菌としては最初人に病原性のないトリパノゾーマが用いられたが、間もなく人に病原性のある回帰熱スピロヘータが用いられた。特にハンブルグ地方で行している悪性回帰熱スピロヘータを試験に加えた。この病原体を接種すると、一定時間後スピロヘータはマウス血中に現われ定型的な発熱を繰り返しやがて死亡するが、標品が有効ならば発熱はなく治癒するので効果が判定できる。そこでエールリッヒは彼の考案を記した自筆の判読の困難な紙片 ^(五) (Block) を研究者に渡して研究の進行を見守つた(圖1参照)。秦は回帰熱スピロヘータに続いて鶏のスピロヘータ、更には梅毒スピロヘータを用いて実験を進めていった。その頃イタリーで梅毒スピロヘータが家兎陰囊で継代移植が可能であるとの報告に接し、早速イタリーのベロナ Verona 大学に行

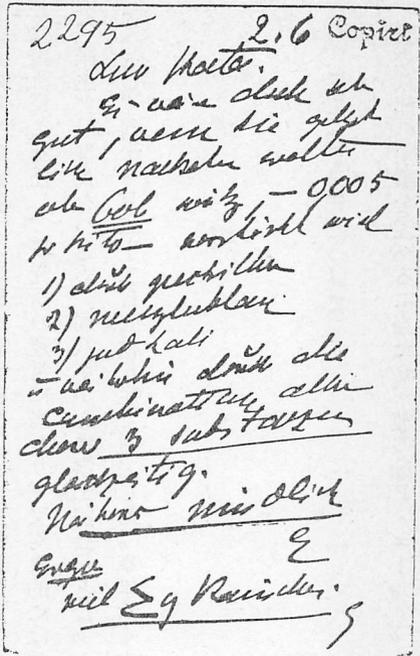


図 1 Block

エールリッヒが秦に渡した自筆のカードである。判読の難しい、特徴のある筆蹟で、研究方針又は考案などが記載されている。



図 2 606号発見の記念メダル

き、陰囊梅毒の入手と移植方法を学び、フランクフルトに帰り実験した処、砒素化合物が梅毒スピロヘータに有効であり、更に彼が六〇六号と称している砒素製剤が見事に家兎陰囊梅毒を治癒せしめる事を発見した。時に一九〇九年六月の初めであった。因みに六〇六号の製造特許は同年六月十日となっている。エールリッヒ、秦及び臨床実験を行ったシライバー E. Schreiber は、一九一〇年四月十四日ウィスバーデン Wiesbaden で開催の第二十七回ドイツ内科学会^(六、七)で報告し、大センセイションを巻き起こした(図2参照)。

秦は同年九月留学期限が切れるので、八月十七日フランクフルトを出発、米国経由で帰国したが、六〇六号と云う梅毒治療薬を発見した輝かしい功績にも拘らず自重し、専ら六〇六号の適正なる用法と同剤による徹底的駆梅毒法の普及につとめ、再三講習会を開き啓蒙につとめた。と云うのもドイツで本剤の誤用によって屢々事故が発生し、エールリッヒを悩ましていた事を知ったからでもある。

処で大正三年第一次世界大戦が勃発しドイツからサルバルサン *Salvarsan* の輸入が杜絶したので、国産品の合成の止むなきに至り、鈴木梅太郎博士らの合成品の生物学的検定を受け持ち、国産品の製造を成功させた。この製品はのちにドイツで作られた製品よりも効果が優れるようになった。

秦は昭和三年頃から北里研究所の研究者を指導して深達性消毒剤の研究を行い、四〇種以上に上るキノリン化合物を合成し、アクリジン誘導体 A 21 を発見した。因みに本剤は昭和九年浅川賞の対象となった。晩年には遺伝梅毒の現状調査と治療対策にも手を差し延べている。

彼の研究以外の活動で主なるものを挙げると、大正三年北里柴三郎博士が主宰する伝染病研究所が、突如内務省から文部省に移管された事に対して北里博士は大いに怒り直ちに所長を辞任した際、北里博士と行動を共にして辞任し、新たに北里研究所の創立に尽力しこれを完成させ、自らは細菌、化学療法部の主任となり又附属病院の泌尿器科をも担当した。

大正六年慶応義塾大学に医学部が設立されるや細菌学教授を兼務し、昭和六年北里博士逝去後は所長北島多一博士のもとで副所長に就任し、研究所の運営に当たり、又対外的には熱帯病学会副会頭、中央衛生会委員、結核予防会、同仁会理事、保生会理事長をつとめ、同八年からは学士院会員となった。北研副所長在職七年にして昭和十三年七月慶応大学病院に入院し、同十一月二十二日脳軟化症で逝去した。享年六十六歳。

一 後 編

(一) Paul Ehrlich のこと

秦佐八郎の業績を述べるに当たり、彼の師 P・エールリッヒと共同で発見した六〇六号の発見に到る経過について述べ

表 1 トリパノゾーマに有効であった色素類と砒素化合物

色素類：① Benzidin 色素……Trypanrot, Trypanblau, Trypanviolett
② Triphenylmethan 色素……塩基性アニリン色素として Methylenblau, Fuchsin, Methylviolett
砒素化合物：Atoxyl

てみよう。

パウル・エールリッヒ^(四)は一八五四年三月十四日ドイツのシレジア地方(現ポーランド領)の小村に生まれ、Breslau, Strassburg, Leipzig 等の大学で医学を学び、細胞組織の染色理論及び染色方法に関する研究論文によって一八七八年ライプツヒ大学から M. D. の称号を受けた。

エールリッヒの主なる研究歴を辿ってみると、凡そ三期に大別できる。

第一期は三十代色素の研究

第二期は四十代血清、免疫学の研究

第三期は五十〜六十代化学療法の研究

一八九九年十一月八日フランクフルトに彼のために国立実験治療研究所が設立され、所長となる。

一九〇一年九月志賀^(四)潔入所。一九〇二年十二月エールリッヒの宿願である化学療法の研究が志賀に よって初めて実現した。志賀は E. Noard (フランス獣医細菌学者) から分与された、人には病原性 がないが馬に「カデラ」病を起こすトリパノゾーマ Trypanosoma equinum をマウスに接種し、発病 させ、これにエールリッヒから渡された種々の色素を投与して効果を験べて行った。一九〇四年に至 ったこのトリパノゾーマに有効なるトリパンロート Trypanrot を発見し、エールリッヒの長年の夢 であった化学療法の端緒となった。志賀はトリパンロートを発見後間もなく三年間の留学を了えて同 年晩秋帰国した。しかしエールリッヒ研究所での化学療法の研究は引き続き行われた。その結果この トリパノゾーマに有効であった色素類、砒素化合物は表 1 の通りである。アトキシールは一八六三年 ベシヤン (フランス) によって合成されたものでトリパノゾーマにある程度有効であったが副作用 (目の障害) が現われ治療剤としては不充分であったのでエールリッヒは誘導体の研究を行った。

表 2

実験動物：マウス，ラット，家兎，鶏
 試験菌：① *Borrelia recurrentis* (回帰熱スピロヘータ)
 ② *Borrelia anserina* (鶏スピロヘータ)
 ③ *Treponema pallidum* (梅毒スピロヘータ)

一九〇五年シャウジン Fr. Schaudin とホフマン E. Hoffmann^(八)は梅毒患者の病巢の塗沫標本より *Treponema pallidum* (梅毒スピロヘータ) を発見した。一九〇六年三月エールリッヒと弟子のベルトハイムはアトキシールの化学構造をしらべた結果、アルザニール酸 (Arsin Säure) 即ち、5 価の砒素化合物であつて、砒素がベンゼン核に直接結合していることを知つた。更に *in vivo* では毒性が低く、抗スピロヘータ活性を示さなかつたが、*in vivo* では砒素が還元されて 3 価となり、抗スピロヘータ活性を示し、所謂エールリッヒの還元説が生まれたのである。

一九〇六年九月六日、銀行家 Georg Speyer の末子フランチスカ Franziska Speyer が化学療法の研究のためにエールリッヒ研究所の隣に Georg-Speyer-Haus を建てて寄贈し、エールリッヒが所長を兼務した。

一九〇七年イタリー・ペロナ大学で梅毒スピロヘータが家兎鞏丸、陰囊で継代接種が出来る事を發表した。

一九〇八年エールリッヒは免疫学の研究、特に Seitenkettentheorie (側鎖説) の提唱による功績により Nobel 賞を授与された。

一九〇八年一月、秦佐八郎はフランクフルトの国立実験治療研究所に入所し、所長エールリッヒの命により化学療法の研究を開始した。即ちエールリッヒの指導のもとに化学者ベルトハイムが合成した種々の薬品を用いて秦が動物実験を行い効果を驗べる事になった。場所は一九〇六年寄付されたスパイヤーハウス二階に二室が与られ、一室は動物室にあてられた。実験動物及び試験菌は表 2 に示す。ベルトハイムが合成した標品は、秦によって先ず急性毒性 (LD₅₀) がしらべられ、次に C/T (最小有効量/最大耐量) 即ち治療係数 (Chemotherapie Index) がしらべられ効果が比較された。

表 3 砒素標品の C/T 値 (感染後 2 日目, 筋肉注射)

	Dosis Tolerata	Dosis curativa	C/T
1. Atoxyl	0.06/kg	0.03/kg	1/2
2. Arsacetin	0.1	0.03	1/3
3. Arsanyl-Säure + Quecksilber	0.1	0.04	1/2.5
4. Arsenophenyl-glycin	0.4	0.12	1/3.3
5. Diamino-arsenobenzol	—	—	—
6. Arseno-oxyd	0.03	0.0015	1/20
7. Diaminodihydroxy-arsenobenzol (606)	0.2	0.0035	1/57

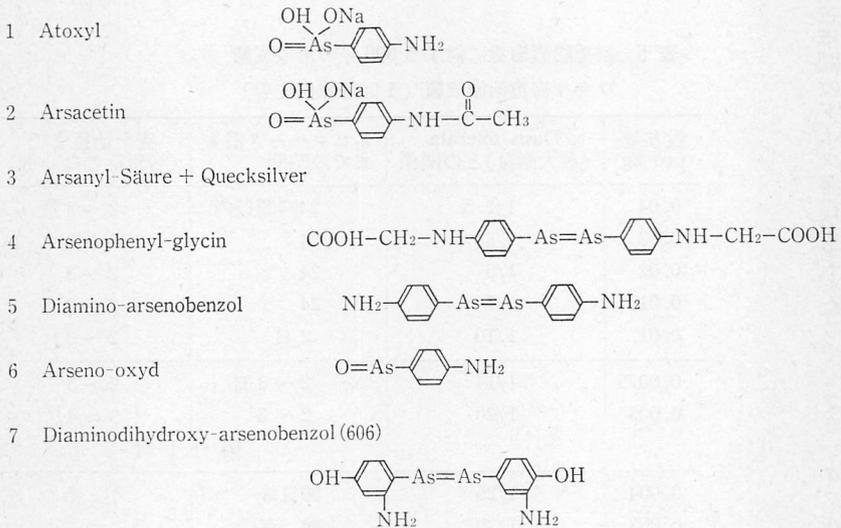


図 3 砒素標品の化学構造式

一九〇九年五月末から六月初めにベルトハイム^(九)は初めて六〇六号の合成に成功した。そこで六〇六号を含めて五九四号、五七六号が秦のもとで同時にしらべられて、六〇六号の卓効が認められた。

一九〇九年六月十日エールリッヒは六〇六号の製造特許を申請し同日発効された。

ここにアトキシルに始まって六〇六号に至る種々の砒素標品の C/T 値を、鶏スピロヘータを用いて比較した成績を示す(表 3 および 図 3 参照)。

一九一〇年三月十五日アルト K. Alt は五〇例の梅毒患者に六〇六号を注射して臨

5 参照)。

一九一〇年八月十七日頃、秦は三年間のドイツ滞在を了えたので、フランクフルトを去り米國經由帰国した。その後間

表 4 回帰熱 (マウス) に対する 606 号の治療成績

注射・量 \ 薬品回数	1 回	2 回	3 回
1 : 600	100%	—%	—%
1 : 700	100		
1 : 800	100		
1 : 1,000	75	100	100
1 : 1,500	18	75	100
1 : 2,000	10	60	33
1 : 3,000	0	0	0

表 5 家兎陰囊梅毒に対する 606 号の治療成績
ウサギ梅毒治療成績 (1 回静脈内注射)

投与量 pro kg	Dosis tolerata (最大耐量)との関係	スピロヘータ消失 までの時間	完全治癒まで (合併症のない例)
0.04	1/2.5	24時間以内	2~3 週
0.03	1/3	24	2~3
0.02	1/5	24	2~3
0.015	1/7	24	2~3
0.01	1/10	2 日	2~3
0.0075	1/14	2~3 日	2~3
0.005	1/20	2~3	3~4
例 外 1 例			
0.004	1/25	30日後	不 治
0.003	1/30	残 存	

床試験を行い、効果を確認し、*Munch. Med. Woch.* に発表した。
一九一〇年四月十四日ウィスバーデンで開催の第二十七回ドイツ内科学会^(六七)でエールリッヒは新しい砒素化合物の Allgemine Chemotherapie^(六八)、秦^(六九)の Chemotherapie über Spirillose^(七〇)、六号の動物実験結果を、シライバー及びホッペは Ehrlich-Hata's präparat (606) の臨床実験の成績を夫々発表して多大のセンセーションを巻き起こした (*Deutsche Med. Woch.* H-17, 822, 1910)。
ここに秦が発表した六〇六号の動物実験成績を示す (表 4、

表 6 国産 606(13)

国産商品名	年	研究者	製造販売
アルサミノール ネオアルサミノール	大 4	鈴木, 秦, 後藤, 荒木	三共
エーラミゾール ネオエーラミゾール	大 4	松原, 岩垂, 宮川	万有
アーセミン ネオアーセミン	大 4	慶松, 中橋, 池田, 高橋	第一製薬
タンバルサン	大 9	丹波, 服部, 和田, 一橋	国産製薬
サヴィオール ネオサヴィオール	大 6	久原, 松宮	日本新薬

もなくエールリッヒ・秦共著の“Die Experimentelle Chemotherapie der Spirillen”がヘルリンの Julius Springer より出版された。(10)

一九一〇年十二月、それまでエールリッヒ研究所で製造分配されていた六〇六号は、試験希望者が殺到した為へキスト社 (Meister, Lucius, Brünning 染料会社) からサルヴァルサン Salvarsan (ラテン語で salvarie は「救う」意味) と命名されて製造販売される事になった。

一九一五年八月二十日エールリッヒはホンブルグ温泉場で永眠した。享年六十一歳。

(二) 六〇六号の発見にまつわる一説 (九)

一九〇七年 Cassel 社のベンダ Ludwig Benda は Nitrophenylarsinsäure を造り、スパイヤーハウスに送った。そしてエールリッヒからこの標品は興味ある旨の返事があった。然し当時スパイヤーハウスには未だ真空装置が無く、又 arsenophenyl を取り扱った経験が無いので、この新化合物は還元される事なく生物部へ送られ、ローエル Roehlらによって動物実験がなされたが格別のことは無かった (効果を示さなかつた)。

一九〇九年に至りベルトハイムがエールリッヒの命により初めて Para-oxy-nitro-arsenbenzol を合成して、秦が動物実験した処、梅毒スピロヘータに対してすばらしい効果を認めた。

この説によると、秦がエールリッヒ研究所に行く以前に六〇六号らしきものを

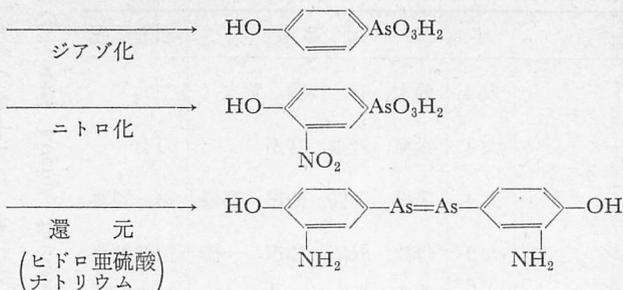
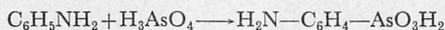


図 4 606号サルヴァルサン Salvarsan の製法

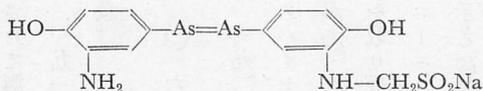


図 5 Neo-Salvarsan

ベンダが合成してスバイヤーハウスに送ったが、当時スバイヤーハウスには梅毒スピロヘータは無く、実験はトリパノゾーマで行われ、その成績が陰性であった事になる。その後六〇六号の動物実験が再三行われた結果、秦の成績が正しい事が証明されたところである。

(三) 国産サルヴァルサン

大正三(一九一四)年七月、第一次世界大戦が勃発して、ドイツよりサルヴァルサンの輸入が杜絶するや、至急国内需要のために国産品の製造の已むなきに至り、白羽の矢が東大教授鈴木梅太郎博士に立てられた。博士は後藤、中村博士及び世良学士等をして合成研究を行わしめ、同年十二月合成に成功し、三共(株)で製造を行い、いよいよ患者に使用するため秦に検定を依頼して来た。秦の検定結果によると、初期の頃の製品はドイツ製品に比べて毒性が強く到底使用不可能であり、更に包装、均一性に問題があった。そこで改良を加え、Lofit 製品からようやく合格品が造られる様になった。一方実験動物でも均一性が問題となり種々検討され、ついにはドイツ製品よりも副作用の少ない製品が出来て、Arsaminol の商品名で販売された。アルサミノールと前後して別

の研究者によつても合成され、別の会社から表6^(一三)の如く販売されるようになった。

(四) サルヴァルサンの製法^(一四)

石渡、夏目、岡本らの『有機化学Ⅱ』十八版(昭和五十三年七月十五日)によれば、サルヴァルサンの製法は、アニリンと砒酸からアルザニール酸が合成され、図4に示す順序を経てサルヴァルサンに至る。いわゆるサルヴァルサンはこの塩酸塩で、黄色粉末、不安定で空气中で酸素により酸化されるので、二酸化炭素ガス又は窒素を満たした管中に封入して保存する。

Neo-salvarsan (No. 914)

サルヴァルサンにロンガリット($\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{SO}_2\text{Na}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$)を作用させて製造する。中性で水に易溶となり容易に注射できる(図5参照)。六〇六号は最初塩酸塩として市販されたので、使用に先立って苛性曹達でアルカリ性となし、大量の無菌水に溶解して注射液を調整したので、使用に際して熟練を要したが、ネオサルヴァルサンが製造されてからは注射液の調製が容易になった。

(五) その後

サルヴァルサンの発見によつて、それ迄人類を悩まして来た梅毒の治療が可能になり、人類に多大の幸福を齎したが、戦後ペニシリンを始めとする多くの抗生物質が発見されてからは、梅毒の特効薬サルヴァルサンもその位置を抗生物質に譲る事になった。その主なる理由は、抗生物質はその効果に比べて毒性が低く副作用が少なく、安心して使用できるからである。

処で六〇六号は化学療法剤第一号として一九一〇年以来、ペニシリンが普及する一九五〇年に至る凡そ四十年間梅毒の

撲滅に貢献して来た。現在その役割を抗生物質が果たしているが、凡そ有効なる化学療法剤が発見されても、これを連用、乱用すると必ず耐性菌が発生して遂に無効になる事を念頭に置く必要がある。例えばかつて有効性を誇ったサルファ剤が耐性菌の出現によってその位置を失った。従って現在黄金時代を迎えている抗生物質も安閑として居られない。それには絶えずより有効な新薬を探す研究と共に薬剤の耐性問題の研究が必要であろう。

謝 辞

この講演に当たりご意見並びに参考文献等をお送り下された北里研究所名誉部長添川正夫博士に深謝します。

文献および注

- (一) 秦八千代 秦佐八郎小伝 北里研究所 一九五二年
- (二) Collected papers of Sabachiro Hata: Kitasato Institute and Kitasato University, (1981)
- (三) 秦佐八郎論説集 北里研究所 北里大学 凸版印刷 (1981)
- (四) 志賀 潔 ヘルリック小伝 四版 富山房 (1940)
- (五) Köhler, W.: S. Kitasato und S. Hata, *Leopoldina*, 28: 99~122 (1985)
- (六) Hata, S.: Chemotherapie der Spirillose, XXVII Deutsch. Kongress für Innere Medizin, Wiesbaden (1910), pp. 235~245
- (七) Ehrlich, Hata, Schreiber & Hoppe: Proceeding XXVII Kongress für Innere Med., *Munch. Med. Woch.* 3 Mai, 981, Wiesbaden (1910)
- (八) 藤野恒三郎 日本細菌学史 近代出版 (1984)
- (九) Greiling, W.: Paul Ehrlich, Eoon Verlag, Düsseldorf (1954), pp. 166~167
- (一〇) Ehrlich, P., Hata S.: Die experimentelle chemotherapie der Spirillose, Verlag von Julius-Springer, Berlin (1910)

- (一) 古川 明 秦佐八郎と P. Ehrlich 医学の発展 104 (1) 24 (1976)
- (二) Alt, K.: Das Neueste Ehrlich-Hata's präparat gegen Syphilis *Munch. Med. Woch.* 11: 15 März (1910)
- (三) 宗田 一 日本の医療文化史 *Neue Informa* 27~33 (1986)
- (四) 石渡三郎、夏目充隆、岡本敏彦、有機化学Ⅱ (芳香族有機金属、ニ素化合物) 403~405 (1983)

※本論文は昭和六十二年四月三日、第八十八回日本医史学会総会にて講演したものの全文である。抄録には前編のみを載せた。

The Life and Achievements of Sahachiro Hata

by Toju HATA

Sahachiro Hata is one of the most successful medical scientists of modern Japan. He succeeded, among other things, in discovering Salvarsan, a powerful therapeutic agent against syphilis, with his teacher Paul Ehrlich in 1910. After coming back from Germany to Tokyo he contributed to the founding of the Kitasato Institute with his teacher Shibasaburo Kitasato and governed it as vice-president. In this paper the author wishes to examine following items.

1. The Life and achievements of Sahachiro Hata (20. 3. 1873-22. 11. 1936)
 - 2-1 On Paul Ehrlich
 - 2 On the discovery of Salvarsan
 - 3 On Salvarsan made in Japan
 - 4 How to make Salvarsan
 - 5 An inquiry into the history of chemotherapy from Salvarsan to the present