

## 最近における抗菌性物質の開発上のトピック\*

八木澤 守 正

(財団法人 日本抗生物質学術協議会)

日本における抗生物質研究は、1943年の碧素研究に始まり45年の歴史を有しているが、既に1948年にはイギリス・アメリカに続いてベンジルペニシリンを自給できる三番目の国となり、以後の40年間に亘る研究成果の蓄積により、現在では世界をリードする抗生物質大国となっている。

図1は、1948年から現在までの40年間の抗生物質医薬品の推移を、5年ごとに区切り、各時期にどれぐらいの種類と数の抗菌薬が臨床で使用されていたかを示している。縦軸は抗生物質・抗菌薬の品目数を示しており、各カラムの中はペニシリン、セフェム系、その他のベータラクタム系、アミノ配糖体系、テトラサイクリン、マクロライド、その他の抗菌性抗生物質、合成抗菌薬、抗結核抗生物質、抗カビ抗生物質の10グループに別けられている。

1948年には、僅か一品目、即ちベンジルペニシリンだけが化学療法薬として使用されていたが、現在では130品目にもものぼる各種の抗生物質・抗菌薬が使用可能であり、世界でも例を見ないほど化学療法薬の選択の自由がある。この図からは、ペニシリン系の安定した成長、セフェム系の急速な成長、新しいベータラクタム系の台頭などの推移が読み取れると同時に、アミノ配糖体系、マクロライド、合成抗菌薬などは、品目数は少ないながら着実な成長を遂げて来ていることが理解できる。

表1は、日本において臨床に導入されてきた抗生物質と合成抗菌薬の数を示しており、分母は総数、分子はそれらの中で日本で独自に研究開発されたものの数を示している。

1965年までは、38品目のうち日本独自のものは僅か8品目(21%)に過ぎなかったが、1975年までの10年間では28品目のうちの9品目(32%)、以後1985年までは42品目のうち18品目(43%)と着実な発展が見られ、さらにその後の2年余りの期間には27品目のうちの18品目(67%)と著しい展開があって、現在開発研究されている29品目でも17品目(59%)までが日本独自のものである。

既に製造が中止され使用されなくなった抗生物質9品目を含む135品目の内訳を見ると、ペニシリン系25品目、セフェム系36品目、その他のベータラクタム系6品目、アミノ配糖体系16品目、マクロライド系12品目、テトラサイクリン系6品目、その他の抗菌抗生物質11品目、合成抗菌薬9品目、抗結核抗生物質6品目、抗真菌抗生物質8品目となっており、ベータラクタム系が現在の化学療法の主体であることが理解できよう。

ペニシリン系抗生物質の開発研究におけるイギリス・アメリカの実力は大きく、日本はかなりの遅れをとったが、1970年代後半に開発されたピペラシリンは、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌全般に亘る病原菌に対して優れた抗菌活性を示すうえ緑膿菌に対してまで作用する特長があり、現在では標準的な注射用のペニシリンとしてアメリカなど世界各国で汎用されている。セフェム系抗生物質はセファロリジン、セファロチン、セファログリシン、セファレキシンと、初期にはイギリスとアメリカの研究開発が先行したが、1969年のセファゾリンの発見を端緒として日本の研究が世界をリードするようになり、開発中の品目を含めて47品目のうち28品目と約60%までが日本独自のものである。

\* 脚注特別寄稿。昭和63年5月7日開催の国会第15回シンポジウムの特別講演要旨。

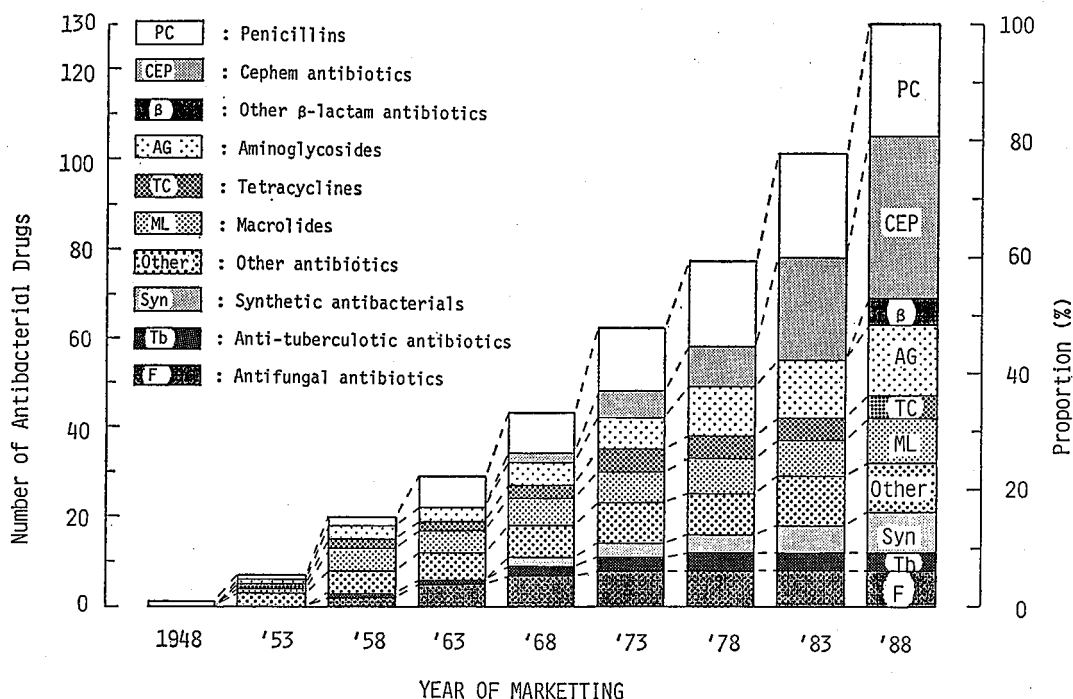


Fig. 1 Increase of Antimicrobial Drugs in Japan: 1948~1988

Table 1 Discovery and Development of Antimicrobial Drugs in Japan

	1947~1965	~1975	~1985	~1988	Total	1988~
PC*	0/8	1/6	2/9	2/2	5/25(20%)	0/1
CEP	0	1/5	9/20	9/11	19/36(53%)	9/11
β	0	0	0	2/6	2/6 (33%)	3/6
AG	2/4	2/3	3/6	1/3	8/16(50%)	1/1
ML	2/7	3/3	0	2/2	7/12(60%)	1/3
TC	0/4	0/2	0	0	0/6 (0%)	0
Other	2/6	0/3	1/2	0	2/11(18%)	0/3
Syn	0/1	1/1	2/4	2/3	5/9 (56%)	3/4
Tb	0/3	0/2	1/1	0	1/6 (17%)	0
F	2/5	2/3	0	0	4/8 (50%)	0
Total	8/38 (21%)	9/28 (32%)	18/42 (43%)	18/27 (67%)	53/135 (39%)	17/29 (59%)

[Including 9 of discontinued drugs]

\* Abbreviation see Fig. 1

アミノ配糖体抗生物質は、1957年のカナマイシン発見以来、日本が得意としてきた分野であり、1960年代後半からの耐性菌の生化学的な研究に基づく耐性菌に有効なジベカシンやアミカシンなどの半合成品目発見で世界をリードした。同様にマクロライド系抗生物質の研究においても、1953年のキサマイシン（ロイコマイシン）の発見以来、16員環のマクロライド研究では他の追随を許さなかったが、現在開発中の TE-031 は日本が余り得意ではなかった14員環マクロライドのエリスロマイシンの誘導体であり、胃酸に対する安定性

や良好な経口吸収性に伴い高い血中濃度と組織内濃度が得られることから、今までのマクロライド系抗生物質では期待できなかったような新しい臨床適用が可能となるかと思われる。

抗生物質とは区別して取り扱われてきた合成抗菌薬では、1970年代前半にピロミド酸やピペミド酸などの発見があり、日本の研究が注目されていたが、その段階では化学療法の主薬とは考えられてはいなかった。1980年代に入って急速に発展し、一般に新キノロンと呼ばれるフッ素を含む一連の化合物であるノルフロキサシン、オフロキサ

Table 2 Transition and Significance of Pathogenic Microorganisms

		~1948	'53	'58	'63	'68	'73	'78	'83	'88
Gram-positive	<i>S. aureus</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>S. pneumoniae</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>S. pyogenes</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Streptococcus Group B	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>L. monocytogenes</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gram-negative	<i>B. catarrhalis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>N. meningitidis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>H. influenzae</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Shigella</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Salmonella</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Vibrio</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Campylobacter</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>E. coli</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>K. pneumoniae</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Proteus</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Enterobacter</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>S. marcescens</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>P. aeruginosa</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>L. pneumophila</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>B. fragilis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>M. tuberculosis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Mycoplasma</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Chlamydia</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Rickettsiae</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
<i>Treponema</i> spp.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Significance: ■, ■, ■, □

シン、エノキサシンはいずれも日本で独自に開発されたものであり、極めて広い抗菌スペクトルを有し殺菌力も優れることから広範な臨床適応が行われており、世界各国に導出されている。

今日の感染症に対する化学療法においては、130種類以上の抗生物質・抗菌薬の中から単独または併用による治療を選択することが可能であるが、いわゆる第三世代のセフェム系とか新キノロン系といった学術用語ではない言葉が未消化のまま通用してきているきらいがあり、新しければ総ての感染症に有効であろうという誤解を生じやすい。もし抗生物質・抗菌薬を世代分類するならば、その対象となる感染症の方も世代分類して、理想的な化学療法を選択するような啓蒙が必要であろう。

日本人の平均寿命が女性で80歳、男性で76歳という世界一の長寿国となった現在、他国では考えられない程に感染症の様相が複雑となっている。現在でも、癌や脳硬塞など複雑な背景因子を持った患者の死亡原因が肺炎であったり敗血症であったりする。まだまだ感染症の化学療法が完成したと考えることは早尚であり、より有効で安全な抗生物質・抗菌薬の開発が期待されている。

新しい抗生物質・抗菌薬の開発を考えると、最も基本的な情報を与えてくれるのが病原菌の出現頻度と薬剤感受性の推移に関するデータであり、表2には代表的な25種類の病原菌がこの40年間の各時期において、どの程度の問題とされてきたかを4段階に分けて濃淡で示してある。最上段の黄色ブドウ球菌は、他の菌と様子が異なって波があり、70年代には一時落ち着いていたものが、最近再び問題が深刻となってきている。いわゆるMRSA感染症、即ち、メチシリン・セフェム・アミノ配糖体など複数の抗生物質に耐性なブドウ球菌による感染症である。

また、現在の臨床で重要視されている病原菌の一つとして緑膿菌がある。他の病原菌の問題が解決されるに従って、治しにくい感染症の原因菌として注目され、特に背景因子の悪い患者においては致死的な感染症の起因菌として深刻な問題となっている。一方、1970年代に問題となっていた大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス、セラチアなどによ

る感染症は、いわゆる第2世代、第3世代のセフェム系抗生物質の導入により殆ど問題がなくなってきた。

そのような現状から、現在開発中の新しい抗生物質に対しては、黄色ブドウ球菌と緑膿菌の両菌種に対する優れた効果が期待されている。

次に、臨床の現場での抗生物質の使用の実際について、2, 3のデータから考察する。図2は、抗生物質製剤のうちシロップ剤など小児用製剤について調査した結果を示している。1968年の時点における生産量を100とすると、1978年には510と驚異的な伸びが認められ、更にその後の10年間で指数は820にまで伸びている。それら小児用製剤の内訳を見ると、現在ではセフェム系が55%、ペニシリン系が25%、マクロライド系が12%などとなっており、セフェム系は品目数と量のいずれにおいても近年急速に発展してきたことが理解

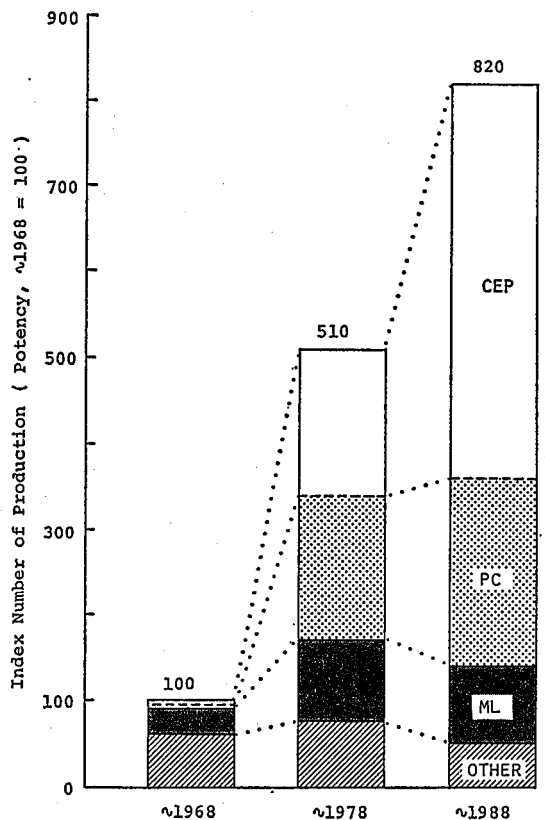


Fig. 2 Transition of Antibiotic Preparations for Pediatrics

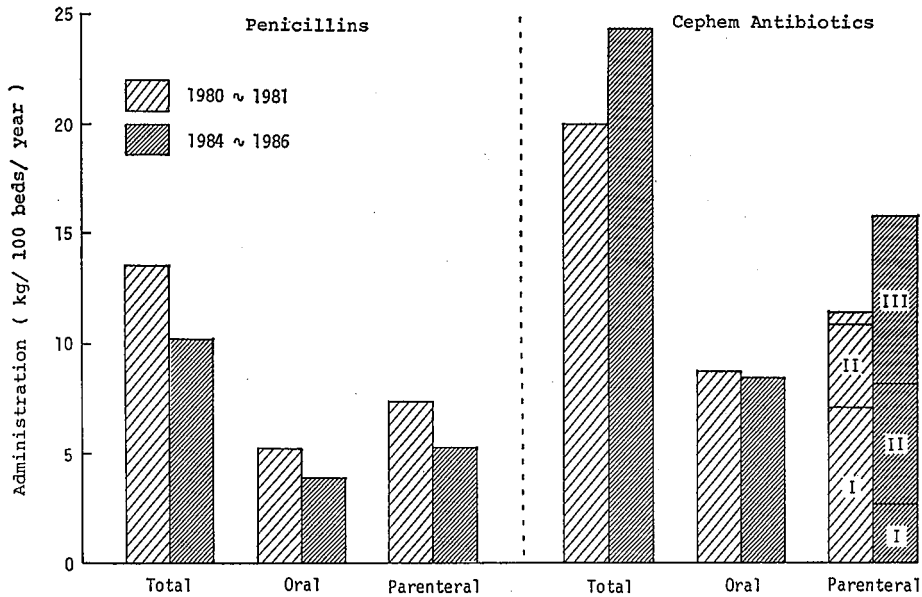


Fig. 3 Transition of Usage of Penicillins and Cephem Antibiotics  
(Data obtained from 25 major hospitals, average beds=730)

できる。

図3は、全国の25の主要な病院からの報告に基づき、ペニシリン系とセフェム系の使用量をまとめ、いわゆる第3世代セファロスポリンが導入される直前の、1980年・81年と導入され、定常的に使用されるようになった1984年から86年にかけての推移を示している。資料とした病院の平均ベッド数は730床であり、グラフの縦軸は1年間の100ベッド当たりの使用量をkg(力価)で表してある。ペニシリン系は、この僅かな期間に13kgから10kgと25%以上の減少が見られ、セフェム系は20kgから24kgと、20%の増加が認められている。その推移の内容を見ると、いわゆる第1世代セファロスポリンは著しく減少し、第2世代は50%程度増加し、第3世代が著しく増

加していることが解る。僅か数年の間に、これだけ大きな変化が認められる程、いわゆる第3世代セフェム系抗生物質の登場は、大きなインパクトを与えたと言える。

感染症の様相が複雑となり、現在130種類もの抗生物質・抗菌薬を手にしていながら、なおかつ治療にてこずる場合が多い現状であり、5年、10年という極めて短期間に、抗生物質医薬品の使用状況も変われば、病原菌の様相も変化するのが実状である。現在我々が手にしている僅かな種類の抗生物質・抗菌薬の母核とその誘導体だけで、どこまで将来の病原菌に立ち向かって行けるか極めて不安に感じており、将来の抗生物質医薬品のための、母核探しという探索研究が積極的に進められることを願う次第である。