

化血研四十年史

財団法人 化学及血清療法研究所

発刊にあたって

昭和60年12月、財団法人化学及血清療法研究所は創立満40年を迎えました。

顧みれば当研究所の前身として、大正15年に熊本医科大学学長山崎正董博士を所長として設立された財団法人実験医学研究所がありました。実験医学研究所はワクチンや抗血清、診断抗原等を製造、供給し国家防疫に寄与していましたが、先の大戦の戦火によりその機能の大部分を喪失するに至りました。

戦後の混乱のなかで、衛生環境も極悪であった昭和20年12月、熊本医科大学教授太田豊一博士の首唱により、予防医学の研究を行い、生物学的製剤等の製造と供給に従事することによって公衆衛生の進歩を図り、自然科学を昂揚することを目的として財団法人化学及血清療法研究所が設立されました。

爾来、今日までその道程は決して平坦ではありませんでしたが、関係各位の御指導、全所員の一致協力による努力で無事乗り越え、今日を迎えることができました。

ここに、節目としてはやや半端ではありますが、創立時に在職された方々が第一線から引退される時期にもなりましたので、40年の記録を整理し、創立の精神と刻苦の歴史を正しく認識するとともに将来の当研究所の道標の一つとすべく本誌を発刊する運びとなりました。

創立以来、永年にわたって温かい御指導、御援助を賜りました厚生省、農林水産省、熊本県をはじめとする関係各位、また研究所とともに苦勞されました先輩諸氏に対し、深く感謝の意を表すとともに、今後の御指導を御願い申しあげまして発刊の御挨拶とします。

平成2年4月

理事長・所長 野中實男

目 次

第 1 章 化血研の創設と事業分野の拡大..... 9

1. 化血研設立以前の動向 9
微生物学、免疫学の発展とワクチン・抗毒素の出現
財団法人実験医学研究所の発足
2. 化血研の創設 13
3. 化血研と実研との合同 16
4. 京都ジフテリア禍事件と化血研 20
5. 事業分野の拡大 21
人体用生物学的製剤部門の拡大
動物用生物学的製剤部門の誕生
血液銀行と血漿分画製剤部門の誕生
6. 歴代所長 27
太田原豊一
山崎正董
小山信説
竹屋男綱
六反田藤吉

第 2 章 研究所の発展と経営管理の近代化 51

1. 戦後混乱のなかでの創設 51
創設時代
製造・研究部門の充実
朝鮮戦争特需
定年退職第一号
2. 経営基盤確立へ 55
動物用医薬品の製造開始
熊本大水害
血液銀行開設
昭和30年代の組織
ポリオワクチンの生産

3. 業務拡大と設備の拡充60

東京連絡所開設
阿蘇支所開設
清水研究所建設
本所第二期工事竣工
菊池研究所竣工

4. 経営の近代化62

所内報の発刊
近代的機能別組織への変革
生産管理システムの導入
職務分掌規程の明確化
経営基本方針の確立と長期経営計画策定
電算機の導入とE D P化の推進
堅実経営による規模の拡大
T Q C活動の展開
提案制度の導入

5. 人事処遇制度の確立と福利厚生への推進69

育英制度
夏季レクリエーション、大運動会及び創立記念式典
企業退職年金制度の導入と充実発展
能力主義的資格制度の導入
団体定期保険制度による災害補償の充実
所内預金制度と財産形成貯蓄制度
週休2日制の導入
名誉所員推裁制度
所友制度の発足
成果配分システムの確立
国内外への留学制度
定年延長と新退職金制度
特別福祉基金制度と厚生会館「ふれあい」の建設
給与振込制度
住宅融資利子補給制度

6. 営業の拡大77

創設～昭和25年度（頒与時代）
昭和26年度～昭和40年度（売上高一億円台から十億円台へ）
販売拠点の拡大
昭和40年代（動物用ワクチンの飛躍、インフルエンザワクチンの危機）
昭和50年代（血漿分画製剤の飛躍、ベニロンの販売開始）

7. 対外的事業と所内行事	84
---------------------	----

家畜衛生講習会
阿蘇シンポジウム
学校法人銀杏学園 銀杏学園短期大学
医療法人杏和会 城南病院
化血研業績発表会
六反田文庫の創設と「六反田藤吉先生を偲んで」の発刊
40周年記念行事

第3章 人体用製剤の発展（含検査試薬）

1. 痘そうワクチン	91
2. 発疹チフスワクチン	94
3. インフルエンザの疫学とワクチンの製造	96
4. ポリオワクチン	105
5. 日本脳炎ワクチン	108
6. 人体用組織培養不活化狂犬病ワクチン	111
7. 風しん・ムンプスワクチン	114
8. 百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	118
9. 抗毒素製剤	124
10. 臨床検査試薬	126

第4章 動物用製剤の発展

1. 牛用製剤の開発	130
気腫疽ワクチン	
炭疽ワクチン	
イバラキ病及び牛流行熱ワクチン	

牛伝染性鼻気管炎ワクチン
アカバネ病ワクチン
その他の牛のワクチン
牛精液希釈保存液

2. 豚用製剤の開発138

豚コレラワクチン
豚丹毒ワクチン
日本脳炎ワクチン
豚伝染性胃腸炎生ワクチン
豚パルボワクチン
特定病原体不在 (SPF: Specific Pathogen Free) 豚の開発

3. 鶏用製剤の開発147

鶏痘ワクチン
ニューカッスル病ワクチン
鶏伝染性喉頭気管炎ワクチン
鶏伝染性気管支炎ワクチン
マレック病ワクチン
伝染性コリーザワクチン
伝染性ファブリキウス嚢病生ワクチン
混合ワクチン
診断液
特定病原体不在家禽の開発

4. 犬用製剤の開発159

狂犬病ワクチン
犬ジステンパーワクチン
犬伝染性肝炎ワクチン
犬ジステンパー肝炎混合ワクチン
犬パルボワクチン
犬血精製剤

5. 病性鑑定164

6. 阿蘇支所165

第5章 血液銀行、血漿分画製剤分野への事業展開169

1. 血液銀行の開設から閉鎖まで170

熊本血液センターの開設
福岡血液銀行の開設
長崎血液銀行の開設
鹿児島血液銀行の開設と撤退
採血及び輸血用器具、セットの製造
血液銀行のまとめ

2. 血漿分画製剤への転進180

血漿分画製剤の揺籃時代と清水への移転
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン「静注グロブリン」の開発と発売

3. 血漿分画製剤の業務拡大184

原料輸入と規模拡大
血液凝固第Ⅷ因子製剤「コンファクト 8」の開発
帝人株式会社との共同開発—スルホ化人免疫グロブリン—
BE（製造棟地下東棟）にアルブミンプラント増設
分画製剤の本格的生産設備（S 棟）の建設
加熱血液凝固第Ⅷ、Ⅸ因子製剤の開発

第 6 章 臨床検査業務の開始から今日まで197

臨床検査課の開設
臨床検査業務の発展期
検査センターの成立
自動化とマスキングへの着手

第 7 章 研究開発201

1. 研究開発組織の変遷201

2. B 型肝炎ワクチンの開発経緯206

3. 遺伝子組換え技術の導入210

B 型肝炎ウイルスの研究が発端
大阪大学と共同研究開始
宿主に酵母を選択
熾烈な開発競争

4. 遺伝子組換え B 型肝炎ワクチンの実用化215

新技術開発事業団の開発委託決定
遺伝子組換えワクチンの臨床試験

5. 細胞融合技術の展開217

モノクローナル抗体の開発
ヒト型抗ガンモノクローナル抗体の開発へ

6. 緑の環境を求めて220

新研究所建設計画
地元の理解と協力の下に
新研究所の設計と着工
菊池研究所の特徴

あとがき225

第1章 化血研の創設と事業分野の拡大

1. 化血研設立以前の動向

微生物学、免疫学の発展とワクチン・抗毒素の出現

天然痘の予防に人痘が使われたのは随分古いことであるが、人痘接種は効果と裏腹に常に発病と流行惹起と言う危険を帯びていた。1798年に発表されたジェンナーの牛痘接種法はまさに画期的な発明であり、ここにワクチンの歴史が始まったと言えるべきであろう。

それから1880年までの約90年間、これに続くワクチンの出現はなかったが、この間にパスツール(1822～1895)とコッホ(1843～1910)と言う二人の大学者が現れ、近代微生物学の基礎が築かれた。

パスツールは醗酵現象、液体培地による培養、滅菌法等の業績に併せて予防接種を行うという大仕事を成し遂げた。即ち1880年の家禽コレラワクチンに続いて炭疽ワクチン(1881)、狂犬病ワクチン(1885)を発明した。コッホは固形培地を作り上げ、それによって純培養法を確立し、炭疽菌(1886)、結核菌(1882)、コレラ菌(1884)等を発見した。その後次々と幾多の病原菌が発見され、これらの菌を使ってワクチンやトキシイドが作られるようになった。

一方、1884年にシャンベランが細菌濾過器を発明したが、微生物学の歴史の中では比較的軽く触れられているようである。しかし、この発明を通して細菌毒素、抗毒素、ウイルス等が見出され、細菌毒素学、免疫学、ウイルス学等の発展に資したことを思えばその功績は看過できない。

1890年には北里、ベーリングによる破傷風及びジフテリアの抗毒素療法の報告があり、1921年にはカルメット等によるBCG、そして1923年にはラモンによるジフテリアトキシイドの発表があり、予防接種が一つの事業分野を形成するようになっていった。

我が国に於けるワクチン等の製造については「細菌製剤の歩み——社団法人細菌製剤協会 昭和41年12月」に詳しいので、これ等を参照して次に掲げるに止めたい。

日本の生物学的製剤の初期

- 1870(明治3)年 種痘館設立(政府)
- 1871(明治4)年 種痘局設立(政府)
- 1874(明治7)年 牛痘継所設立(政府)痘苗の配布
- 1874(明治7)年 大日本私立衛生会へ痘苗事業(製造と配布)移転
後に官営に復帰、東京・大阪に痘苗製造所
明治35年合併して東京に痘苗製造所
- 1892(明治25)年 大日本私立衛生会伝染病研究所設立
- 1894(明治27)年 最初のジフテリア抗毒素(羊)製造、人体使用
- 1896(明治29)年 血清薬院設立(官営・芝公園内 痘苗・治療血清製造)
- 1899(明治32)年 大日本私立衛生会が伝染病研究所を政府へ(内務省所管、細菌製剤の研究と製造)
- 1905(明治38)年 痘苗製造所、血清薬院を国立伝染病研究所へ統合(破傷風抗毒素、ジフテリア抗毒素、コレラワクチン、狂犬病ワクチン)
- 1914(大正3)年 国立伝染病研究所 内務省より文部省に移管
- 1914(大正3)年 北里研究所創立
- 1918(大正7)年 北里研究所(社団法人)設立
- 1926(大正15)年 財団法人実験医学研究所設立**
- 1931(昭和6)年 財団法人阪大微生物病研究会設立
- 1942(昭和17)年 日本細菌学的薬品統制協会設置
- 1944(昭和19)年 日本細菌学的薬品統制協会は医薬品統制株式会社に統合
- 1945(昭和20)年 財団法人化学及血清療法研究所設立**
- 1946(昭和21)年 社団法人細菌製剤協会認可
- 1947(昭和22)年 国立予防衛生研究所設立

財団法人実験医学研究所の発足

化血研の創設を語る時、財団法人実験医学研究所(以下、実研)を避けて通ることは出来ない。化血研は実研と言う樹から分枝して、さし木し、育てた成本である。そしてまた、実研の設立は熊本医科大学の歴史の一端に触れることなく語ることが出来ない。これらのことは「山崎正董伝」及び「肥後醫育史」に詳しい。

肥後の医学は宝暦6(1756)年に始まる。藩主細川重賢公は“興藩の礎は興学にあり”として時習館を興しその医学寮として再春館を造った。我が国最古の医学教育機関であった再春館は連綿として続き、明治4年廃藩置県によって官立となり、更に同5年公立となった。その後種々の経緯を経ながら、37年には私立熊本医学専門学校となり、大正10年には県立医学専門学校に、そして翌11年に県立熊本医科大学となった。さらに昭和4年には官立に移管され、その後の学制の変革に従って今日の国立熊本大学医学部へと発展していった。

山崎正董博士は明治37年から大正5年まで私立熊本医学専門学校の教授を務めると同時に県立病院で診療に当たっていたが、その後愛知県立医学専門学校長として転出した。そして15年2月、熊本県医界有志の懇請に応じて当時県立であった熊本医科大学の専任学長に就任した。

就任後の山崎は次々と熊本医科大学発展のための施策を行うこととなるが、山崎の就任を懇請した地元医界の有志達も山崎の胸中にある偉大な計画を達成するために誠心誠意努力することを申し合わせた。胸中の計画とは“熊本医科大学の基礎確立”であり、“熊本県医事衛生の発展”であった。

有志らは今や遲疑逡巡すべき事態ではないことを強く認識し、“髪を束ぬるに暇あらず、纓を結んで往き救うべき時”として別記の如き趣旨を發表して結纓会を結成した。時に大正15年11月27日のことである。

山崎はこれらの熱心な後援会の人々の熱情に支えられて実研を作ることになった。実研の設立は“発展する医学の成果を直ちに社会に応用して医事衛生の発展を期し”“その結果として得た収入をもって研究を促進し、熊本医科大学の基礎確立に資する”と言うことで山崎の二大計画に正しく適合するものであったろう。

山崎を所長に、實際面での指導を熊本医科大学細菌衛生学教室教授太田原豊一

が兼務することになって、実研の設立認可申請が行われた。設立目的は「諸種疾病の原因や予防治療法を研究し、あわせて予防治療材料の検定、及び予防治療品の製造に従事し、広く公衆衛生の進歩を図り兼て医育機関の発展に資する」ことにあった。資金は山崎の寄付による15,000円であった。

大正15年11月30日実研は文部省の認可を得た。その年15(1926)年を中心にこの分野を眺めると、前述の如く1923年にラモンのジフテリアトキソイドの発表があり、1928年には国際連合の専門委員がBCGの安全性を報告している。

初期の実研は製品の製造面では太田原をトップとする医学的専門家の指導の下に順調であったが、販売面では思うように進展しなかった。しかし山崎は次々と拡販の手だてをうち、懸命の努力をした。やがてその努力が少しずつ実り、熊本県薬剤師会の協力で熊本県薬剤師事業同盟会が県内販売を一手に引受けるなど、明るい展望が開けていった。

山崎は諸改革に加え念願の県立医科大学の官立移管が昭和4年実現し、就任当初の目標の一つであった「熊本医科大学の基礎確立」が成就したことから、7年1月強い周囲の慰留を押し切って学長を辞任した。また、実研の所長は谷口彌三郎博士(後の参議院議員、日本医師会長)が継ぎ、終戦時に至るのである。

現在までの実研の所長は次の通りである。

山崎正董 (大正15年12月～昭和4年7月)

谷口彌三郎 (昭和4年8月～昭和38年8月)

谷口長明 (昭和38年10月～昭和45年2月)

八木國男 (昭和45年2月～昭和45年6月)

蟻田重雄 (昭和45年6月～昭和57年7月)

野中實男 (昭和57年7月～現在)

—結纓会趣旨—

「山崎博士が明治35年から大正5年に至る15年間本県に在職して熊本医学専門学校及び県立熊本病院のために尽された功労の大なる事は今猶ほ何人の記憶にも新なるところである。大正5年博士は愛知医学専門学校校長として名古屋に赴任

せられたが爾来約10年に多大の困難を排して今日の愛知医科大学を築きあげられた手腕は又世人の驚嘆して措かざるものである。吾が熊本医科大学創立してなほ数年を出でざるに不幸にして紛糾に紛糾を重ね、起死回生の術を待たねば其の命脈も危まるゝに至った。此時翕然として起つた声は山崎博士来らずんばわが熊本医科大学を奈何せんといふに有つた。任侠の念に厚い山崎博士は彼の光輝ある成績を背景とすれば将来幾多の計画は破竹の勢を以て成るべき其中京の地を捨て、再び我が熊本に帰つて下された事は、我が県民一同の深く感激してゐるところである。博士が昨秋赴任せらるや大学も病院も直ちに平穩に帰し爾後未だ1年にもたらざるに着々諸種の事業を仕遂げられて居るは周知の事実である。さて博士は今年正に54才、未だ春秋高しといふにもあらざれども満60才迄に熊本医科大学の基礎を確固たらしめ又本県の医事衛生に対して若干の計画を実現したいと急がれて居るのである。博士の非凡な手腕才幹は必ずや之を実現せられて余りあるべきか。博士の知己であり、門弟である我々は博士の奮斗を座視して可からうか、所謂髪を束ぬるに暇あらず、えいを結んで往き救ふべきは正に此時だと信ぜられる。乃ち将来に於ける博士の事業を精神的に又物質的に後援せんが為に、別紙の如き会則の下に結纒会なるものを組織することになったのである。任侠なる博士に対しては応分の義侠心を發揮するが我等の義務ではあるまいか。同感の士よ、奮つて本会に参加せられ、博士をしてその有終の美を済さしめられんことを。」

2. 化血研の創設

実研は創立当初の販売不振を克服して以来、着実に発展した。昭和に入つて日本は満洲事変、日支事変、そして太平洋戦争へと進んでいったが、ワクチンや抗血清の需要は急速に上昇し、同時に職員一同の努力もあつて実研の事業は大きく伸びていった。しかし昭和20年7月1日夜の熊本市大空襲によって、建物、設備、機材の一切を失ひ、戦局もまた一大転機を迎えて、その年8月終戦に至った。

苛酷な戦争は常に最悪の衛生状態を惹起する。特に食糧や住居の欠乏、交通の

混乱、衛生体系や医療施設の荒廃等は伝染病の激しい流行を引き起こし、重大な問題となる。熊本地方においても終戦後の衛生状態の悪化は目を覆うべきものがあり、医事衛生に関係する人々の憂慮の的であった。

この事態に当たって実研の施設を再建し、活動を再開することが最も望まれる所であったと推測する。実研の再建策が遅々として纏まらないことに専門家としての責任を感じていた太田原は、自ら再建を行いたいとして実研の二代目所長である谷口と数次にわたり談合を行ったが合意を見るに至らなかった。太田原は終に別個に新しい財団を設立することを決意した。

細菌学は永年にわたって研究してきた専門分野であり、ワクチン、血清類の製造の実際面についても、東京帝国大学伝染病研究所で経験し、更に20年にわたって実研で実際に指導してきたので太田原の胸中には大きな自信があったのであろう。そしてなによりも目前の窮状を黙視できない専門家としてのいらだちがあったに違いない。

新しい財団は化学及血清療法研究所と命名することになった。ジフテリア及び破傷風の抗毒素による治療以来、血清療法と言う言葉はすでに定着していた。一方化学製剤によって病原体を殺滅し、伝染病を治癒させようとする化学療法は、トリパノゾーマ病に対する色素療法(1904)、梅毒に対する砒素療法(1910)を始めとして、さらに細菌性化膿性疾患に対するスルフォナミド化合物の発見(1935)へと進展してきた。また、1928年に発見されたペニシリンは終戦前後に至って抗生物質療法の先駆となった。我が国においても砒素という名で密かに研究されていたと言う。このような研究の流れを静かに凝視し、将来を透視して化学及血清療法研究所と名付けたものであり、当時太田原の下で財団設立に参画した六反田藤吉、西濱次雄等もそれぞれの意見を述べながらも賛成した。

設立許可申請時の事務所は太田原の自宅(熊本市大江町大江641番地)であり、資産は預金10万円と10万円相当の機械器具馬匹等の現物であった。

六反田は太田原の下で助教授を務めていたが、終戦の年6月20日西部軍司令部に召集となり、西部軍防疫部に配置せられ、終戦時は本土決戦を覚悟した西部軍の防疫体制確立の一貫として熊本県阿蘇郡錦野村にいた。終戦後召集解除となる

や、財団の設立に参画し、太田原の片腕となって活躍した。

西濱は小児科医であったが、鹿児島市にて戦災に遇い熊本県下益城郡海東村に疎開中であった。設立時資産の中の預金10万円は西濱が財団の設立代表者である太田原に寄付したものである。

20年12月5日付で平井章熊本県知事に提出した設立許可申請は、同月26日に認可になった。

一方財団法人結核予防協会はBCGワクチン普及徹底のため全国を数ブロックに分け、その製造配給所を設置することとなった。南九州四県については熊本市におくこととなり、太田原がその囑託として具体策を策定中であったが、西濱をその方に当て、事務所を一部空いていた熊本県薬剤師会の階下に仮設した。しかしBCGワクチンの業務は未だほとんどなかったのでここに当所を併置し、製造にかかった。こうして熊本市米屋町2丁目1番地が当所発祥の地となった。

しかしながら、作業所を見つけることはできたものの、終戦直後の混乱と物資欠乏の最中での作業は全く想像を絶するものであり、常に心配と工夫と体力を強要するものであった。作業室の不備は勿論のこと、機器、原材料の不足など毎日のことであった。ドラム缶を工夫して作り薪でたく消毒器や、容器不足のために薬や飲料の空き壺等の収集、洗浄、再生等或いは実験台の貰い受けなど、未だに当時苦勞した人々の脳裏に鮮明である。

これより先、許可申請の日付である20年12月5日六反田は曾って粗苗生産の経験のある阿蘇郡高森町の中川吉次氏に依頼してその厩舎で痘苗の植付けを行った。



発祥の地(熊本市米屋町)

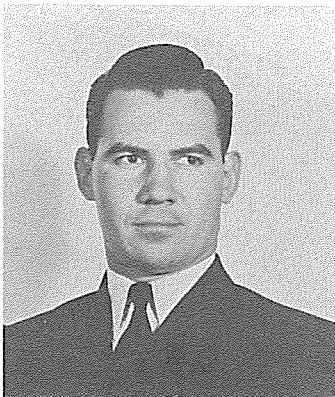
助手は荒木素臣であり、5日後には粗苗を採取し、更に年末までに一回接種採苗した。これが当所製品の第1号となった。この他、若干の腸チフスパラチフスワクチンが熊本医科大学の衛生学教室で作られた。

3. 化血研と実研との合同

昭和21年を迎えて佐世保から連合国軍総司令部(以下、GHQ)の防疫担当官であるホーン少佐とボーク少尉の2人の軍医が当所を訪れ、7,500万人分の痘瘡ワクチンをはじめ、ジフテリア血清、破傷風血清などの製造を命令した。これを契機に当所は同年1月16日厚生省に対し医薬品製造業の許可申請を行い、同年6月8日河合良成厚生大臣より許可を得た。

ホーン少佐とボーク少尉は熊本地区の医師を集めてGHQの衛生管理方針を示したが、同時に防疫面に関しては太田原を全面支持することを表明した。また、米屋町における当所の貧弱な建物、施設を見て、製造、研究施設として甚だ不備であるとして適地を見つけて移転することを命じた。そして種々物色検討の結果輻重隊跡と決まった。21年3月のことである。直ちに研究室、作業室の改造を行い、牛を繋留して痘苗を作り、当時供合村にあった厩舎から馬を移してジフテリア血清の製造を始めた。

この間機器の入手のために六反田が東奔西走し、その軍隊時代の人脈の好意に



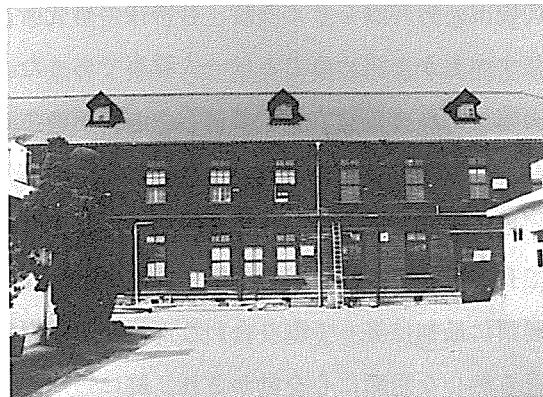
ボーク少尉(GHQ)

よって多くの資材を集めることができ、製造推進の大きな力となった。そのため六反田が体を害する事態まで起こった。

当初10人で始まった当所も次々と人が集まって来た。熊本医科大学微生物学教室、或いは実研で教育を受けた太田原一門が外地から引き上げ、或いは復員してきたからである。これらの人々は太田原を訪れて帰国の挨拶をし、そして次々と当所へ吸収されていった。当所は専門の研究者と熟練した技術者を得、反対にそれらの人々はとにかくも糊口の場所を得ることとなったのである。当時入所したのは次の人達である。

小原速美、横川シゲ子、清藤玉喜、尾本節夫、笹原 徹、渡辺芳信
田村 琢、江上治喜三、上村末喜、清崎俊之、三笠正一、濱武正喜
松村清徳、寺尾三千春、中津俊子、清田芳江、井上真猛

建物を整え、機器を集め、人を得て当所は順調に滑り出して行っただが、22年秋思いがけない事件が発生した。21年進駐軍は腸チフス、パラチフスワクチン製造用の菌株として新しく米国系の菌株を配布し、以後、今迄使用していた日本系株は使用してはならない旨命令を出した。22年夏熊本県では腸チフスの流行の起こることを懸念してワクチンの出荷を当所に申し込んできた。折悪しく米国系菌株による検定完了品がなかったので一旦出荷を拒絶した。しかし流行の防止を重視していた県当局は熊本駐屯の米軍某軍医に願い出て日本系菌株で作った検定完了品の出荷の許可を口頭で貰い、再び出荷を要請してきた。そしてそれに基づいて当所が出荷を行った。



米屋町から移転した熊本城内の化血研

ところがたまたま同年10月末、来熊したGHQの軍医ハムリン中佐がこのことを知り、帰京後当時の軍医部長サムス大佐に報告した。大佐は直ちに進駐軍の命令違反として厚生省予防局長に太田原の追放と当所の閉鎖を要求した。

事態の重大さに驚いた太田原は直ちに実情報告のため職員を上京せしめて厚生省の了解を求めた。六反田、蟻田重雄熊本県衛生部長等もそれぞれ事態打開のために懸命の努力をした。しかしながら厚生省当局の了解を得るに至らず、遂に厚生省の調査団が派遣された。

厳しい調査の末、事の経緯が明らかになり、調査に当たられた方の理解ある判断によって事態は漸く解決の兆しを見せた。

解決のための条件は次の三つであった。

- 1) 太田原は化血研から身をひくこと。但し、熊本医科大学の学長はそのままでよい。
- 2) 化血研は組織改変を行い、実研及び熊本県製薬研究所と合同すること。
- 3) 化血研の改称。

合同に関する関係者の再三再四の協議の中で熊本県製薬研究所との合併は一応中止となり実研のワクチン・血清部門を合併することとなった。当所の発足当時、実研は再建が遅れていたが、その後別府国立病院院長を退いた小田一昭博士を主任技師に迎えてワクチン等の生産にかかり、谷口を中心にして実績を挙げつつあった。

合併の最大の難関は所長の選任であった。当所と実研のこれまでの関係、事業の現況、陣容等を考える時、合併後の研究所を統率、指導していく所長に誰が就任すべきかを定めることは一大難事であった。六反田、小栗、蟻田は協議の結果、山崎に出馬を要請することにした。実研の生みの親であり、熊本医界の重鎮であり、太田原、谷口の恩師である山崎以外に適任者は無いと判断したのである。

当時山崎は先述の如く熊本医科大学の官立移管を機に大学を去り、世俗を離れて長岡監物伝を書くなど読書と文筆の静かな生活の中にあつた。当所所長就任の要請に最初は笑って取り合わなかった山崎も六反田、小栗、蟻田等の再三再四に亘る熱心な懇願に心を動かされ、終に短期間と言うことで承諾した。その就任の

条件は次のような、誠に山崎らしい無欲淡泊なものであった。

- 1) 合同問題については自分は触れない。
- 2) 合同完成後就任すること。
- 3) 足が不自由なる故自動車で必ず定刻に送り迎えすること。
- 4) 所長就任のため必要な万年筆は化血研にて購入し、新たに研究所に備えておくこと。
- 5) 所長就任のため生じた費用は化血研支辨のこと。
- 6) 補聴器今一箇を化血研にて求め備うべきこと。

組織の改変とは独断専決を廃し、民主的運営をなすことを意味することと受け止め、合同を機に役員を増加し、理事機関と運営機関を分離し、部課制を設け、責任体制を明確にした。また、研究と製造を渾然一体として適材適所の配置をし、製造の厳しさを知って研究し、研究の大切さを知って製造する体制を作って志気の昂揚を図った。

合同後の理事には山崎正董、太田原豊一、谷口彌三郎、六反田藤吉、小山信説、小栗一好が選任され、このうち小山は三代目、六反田は五代目所長に就任している。また合同を前後にして創設以来の所員であった西濱、園口忠男、田中継雄、田代輝治、寺尾三千春、大塚時雄等が去り、新たに近野壽男、市原俊二等を迎え、また実研より藤岡繁光、吉岡義春が加わった。

この事件によって多大の心痛過労を余儀なくされた太田原は痼疾の悪化を来し、23年春から臥床し、薬石の効なく同年6月19日、関係者の願いも空しく他界した。再建化血研の発展を見届けることもなく逝去したことは門下生一同の残念の極みである。化血研の改称は事態解決の一条件であったが、合同後しばらくの間はそのままにして、約6箇月の間に準備を整えて改称を行うことに進駐軍及び厚生省当局の了解を得ていた。太田原が死ぬまで念願としていたのは化血研の名称の持続であったが、その死後日ならずして当局より改称の要なしとの許可を得た。

新生化血研の発足の式典は23年5月15日午後1時から軍政官、知事、市長、医科大学長他多数の来賓を迎え、職員130人が参列して行われた。

4. 京都ジフテリア禍事件と化血研

元来ワクチンやトキソイドは病原体や毒素を不活化したり、無毒化したり、或いは弱毒化して作るものであるから、その製造には細心の注意と十分な検定が要求される。一瞬の懈怠が重大な事故を起こすことは、リューベック事件(1929)をはじめ幾つかの過去の歴史の中の出来事が教える所である。

この重大な事故が日本でも起こり、ワクチン等の製造に携わっていた多くの事業所が死活の瀬戸際に立たされた。所謂“京都ジフテリア禍事件”である。当所もこの影響をまろにかぶったことは言うまでもない。この事件については国立予防衛生研究所(以下、予研)による綿密な調査が行われ、その詳細は“京都ジフテリア禍事件”として発刊されている。事件の極くあらましを記すことにする。

昭和23年11月8日、美事に晴れた晩秋の朝、京都の東山保健所に指先まで真赤に腫れ上がった患児達が集まってきた。すべてが11月4、5日に接種が行われたジフテリアトキソイドの被接種者である。11月13日2歳の女兒が腎臓炎、無尿症で死んで最初の犠牲者となった。調査の結果トキソイド中に残存していたジフテリア毒素が原因であることが11月末に判明した。このトキソイドは財団法人大阪日赤医薬学研究会の製造にかかわるものであった。京都においては7,641人が接種され、606人に異常な副反応が認められ、内68人が死亡した。(このトキソイドは島根県でも使用され、問題を起こした。)

政府は事件そのものの調査を行うと共に、12月24日予防接種法によるすべての製剤の使用中止を命じ、製品の製造、移動、販売が禁止された。そして全国の製造所の建物、設備、技術、人、経営状況等厳しい査察が行われた。23年度当所の平均職員数は112名であるが、製品の製造、販売が禁止された今、これらの人を如何にして保持していくかは大変な問題であり、売掛代金の回収に奔走する有様であった。これより先、当所は発疹チフスワクチンの生産を厚生省より要請されていたが、福岡国体等のあおりを受けて卵価が高騰し、手持資金も底をつく状態にあった。加えて製造再許可のための設備の整備等の資金も必要であり、財政的に

一大危機に瀕していた。幸いなことに、厚生省要請の発疹チフスワクチンの国家買上げ予定金を担保に当時の日本勧業銀行から借入することができ、急場を凌いだ。24年5月2日付で製造再許可が得られたが、約40社にのぼった全国の製造所は大きく淘汰されて、再許可を得たのはわずかに10社であった。(東京都 北里研究所、熊本県 化学及血清療法研究所、新潟県 東芝生物理化学研究所、東京都 三共株式会社、山口県 武田薬品工業株式会社、千葉県 千葉県血清研究所、大阪府 阪大微生物病研究所、札幌市 北海道製薬株式会社、大阪府 藤澤薬品工業株式会社、埼玉県 八洲化学株式会社)

山崎は健康が勝れぬまま当所を勇退し、23年12月26日付で小山信説が所長となった。漸く危機を脱した経営陣はこの経験を心中深く受止め、当所の永続のための方策を熱心に模索した。そして到達した結論は動物用ワクチン分野への進出であり、更に血液銀行への展開であった。

5. 事業分野の拡大

人体用生物学的製剤部門の拡大

当所の第1号製品は既述のごとく痘苗であった。昭和21年の天然痘の発生は患者17,954人、死者3,029人、致命率16.8%であり、前年の患者1,614人、死者310人、致命率19.2%に比較すると約10倍にも及ぶ大流行であり、如何に終戦直後の衛生状態が悪かったかが類推できる。

21年6月に厚生省より医薬品製造の許可を受け、本格的にコレラワクチン、腸チフスパラチフス混合ワクチン、痘苗等の製造を開始した。同年10月には破傷風予防液の許可も得た。

京都ジフテリア禍事件に端を発する厳しい政府の調査を経て、事業再開を許可された当所が製造許可を得たのは痘苗、腸チフスパラチフス混合ワクチン、発疹チフスワクチン、コレラワクチン、百日咳ワクチン、ジフテリアトキソイド、ジフテリア抗毒素、破傷風抗毒素の8品目であった。

25年6月25日朝鮮戦争が勃発した。GHQは厚生省に対し「朝鮮向け発疹チフスワクチンの期限付き大量納入」を要請してきた。当所も2,400ℓの生産が割り当てられた。人を集め、種卵の入手に八方手を尽くして生産に突入した。「朝鮮における米軍の戦況不利」の情報を素早く入手して生産調整をしたメーカーもあったようであるが、九州に位置した当所には情報の流れが遅く、強行生産の真只中で退くに退けない立場に追い込まれた。しかし、戦況は持ち直しGHQは早期納入を促して来た。明暗逆転して当所は100%合格を果し、契約以上の納入をし、当初の予想を上回る収入を得、26年に初めて売上高1億円を超えた。20年代の後半は人体用製剤は低迷の一途を辿ったが、やがてポリオワクチンの製造を迎えることになった。ポリオワクチンの製造は幾つかの点で大きな意味を持っている。その一つは組織培養技術が始めてワクチン製造に大規模に使われたことである。爾後この技術は急速に普及し、人体用のみならず、動物用ワクチンの領域にまで応用されるに至った。第二はワクチン等の製造施設の構造・設備が飛躍的に向上したことである。無菌空調が初めて取り入れられ、製造区域と一般区域とが峻別され、そして病毒部門と非病毒部門の混交が禁じられた。第三はポリオワクチンを造ったことによる経済的効果である。このことはワクチン製造施設の向上と技術的発展とを可能にした。

ポリオワクチンは生ワクチンへ移行し、日本生ポリオワクチン研究所で作ることになったが、その後の人体ワクチンの売上高を支えたものはインフルエンザワクチン、日本脳炎ワクチンであった。これらのワクチンは従来一般的にワクチンに付随していた副作用の除去を目標にして改善改良研究が精力的に行われ、今日の如き安全で効果的なワクチンとなった。この流れは、百日咳ワクチンにも及び、世界で初めての安全で効果的な沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチンが56年日本で誕生した。当所もその研究に当初から参加し、些かの貢献をすることができた。

弱毒生麻疹ワクチンへの対応が遅れていた当所でも、57年乾燥弱毒生風疹ワクチンの製造承認を、つづいて60年に乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンの製造承認を得た。

また、60年には血漿由来の沈降B型肝炎ワクチンの製造承認を得、更に血漿由来ワクチンの持つ幾つかの欠点を克服するため遺伝子組換え技術を応用したB型肝炎ワクチンの研究に取り組んでいる。

試薬については第3章と重複するので省略する。

動物用生物学的製剤部門の誕生

京都ジフテリア禍事件が当所に与えた影響は深刻なものがあった。これを契機にして経営的立場から事業分野の拡大が考えられた。厚生省管下の人体用生物学的製剤の他に他省の管下にある分野にも進出して、万一の場合の危機対策にしようという訳である。

人体用製剤での経験と保有技術を活用して、人畜共通伝染病の動物用ワクチンをつくろうというのである。

六反田にこのような決心をさせたもう一つの事件があった。

25年3月佐賀市において九州ブロック予防責任者の会合が催された。熊本県嘱託の資格で参加した六反田はその席で思いがけない話を聞いた。それは当所のワクチンを激しく非難している進駐軍の九州駐在防疫官の演説であった。あまりの激しさに六反田は化血研はもう閉鎖を命ぜられるのではないかと思った。まもなく、それは事実無根と分り事なきをえた。

上述のような経緯を経て、他分野への進出を決意し、農林省へ製造承認申請を行った。しかしなかなか埒が明かないのでGHQの意向を打診した。当所は人体用で経験のある人畜共通伝染病の動物用ワクチン(狂犬病不活化予防液等)をつくりたいと希望したのであるが、GHQは「つくりやすい、リスクの少ないものだけをつくるという考え方はよくない。豚コレラワクチン等も作ったらどうか」という意見であった。

25年に動物用狂犬病予防液と動物用破傷風予防液の製造承認を得た。26年には日本脳炎予防液、動物用破傷風血清等を、27年には豚コレラクリスタルバイオレット予防液、鶏痘予防液、豚丹毒血清、ニューカッスル病予防液等の製造承認を得て製品の拡大を図った。

動物の種類も犬、ニワトリ、豚から牛、馬と広がっていった。

28年には人体用製剤の低迷もあって売上高の66%を動物用製剤が占め、早くも分野拡大の意義を示した。

当所における動物用生物学的製剤開発の足跡を振り返ってみると、その視点は

- 1)新規ワクチンの開発
- 2)効果の改善
- 3)安全性の確保
- 4)省力化

となろう。

新規ワクチンの開発は、当初より大きな目標として常に精力的に行ってきた。

犬用製剤では狂犬病、ジステンパー、犬伝染性肝炎、犬パルボウイルス感染症等の予防液を製品化し、犬のγグロブリン製剤(CSG、ネオCSG等)も好評を得た。

豚用製剤では豚コレラ、日本脳炎、豚丹毒、豚伝染性胃腸炎、豚パルボウイルス感染症等の予防液と共に、豚コレラ血清、豚丹毒血清等を世に送り出した。

鶏用製剤では鶏痘、ニューカッスル、家禽ジフテリア、鶏伝染性喉頭気管炎、鶏伝染性気管支炎、鶏伝染性コリーザ、マレック病、伝染性ファブリキウス嚢病等の予防液を開発した。

牛用製剤では炭疽、気腫疽、牛流行熱、イバラキ病、牛ウイルス性下痢症、牛伝染性鼻気管炎、牛パラインフルエンザ、アカバネ病等の予防液を開発した。

その他馬用製剤或いは各種の診断試薬等も製品化されてきた。

効果の改善についても努力を傾注した。例えば、豚コレラにおいては当時行われていた臓器ワクチンからクリスタルバイオレット予防液へ、そして生ウイルス予防液へと変わってきた。不活化ウイルスから生ウイルスへと変わったワクチンも多い。

安全性の確保もメーカーとして忽せにできない問題である。狂犬病予防液は安全性も含めて品質の向上を高める一連の努力がなされた一つの例といえよう。兔脳、次いで山羊脳を材料とした狂犬病石炭酸不活化予防液から紫外線不活化狂犬病予防液に、更に脳由来ながら化学的精製工程を加えてβ-プロピオラクトンで

不活化した狂犬病精製不活化予防液となった。そして54年にはついに狂犬病組織培養不活化予防液の製造承認を得、現在に至っている。

ワクチンは感染症の予防を行い、流行を抑制するために使われるが、同時に畜産の生産性を向上することにも大きな意味がある。従ってワクチンそのものの質的向上を志向すると同時に、接種工程における省力化も重要である。そのため、接種経路、接種器具等の改良が行われると共にワクチンそのものも単味ワクチンから混合ワクチンへと進められてきた。ニューカッスル病・鶏伝染性気管炎混合生ウイルス乾燥予防液、ニューカッスル病・伝染性コリーザA型混合不活化予防液、犬ジステンパー・肝炎混合ワクチン、牛伝染性鼻気管炎・ウイルス性下痢症・パラインフルエンザ三種混合生ワクチン等が使用されている。

血液銀行と血漿分画製剤部門の誕生

さきに京都ジフテリア禍事件を経験した当所の経営陣は、動物用生物学的製剤部門へ事業分野の拡大を行った。これまで当所が人体用生物学的製剤部門で培ってきた技術を十分応用できるであろう人畜共通伝染病を第一の目標として決意したものであった。

同じ頃、当所の安定した発展のためには更にもう一つの分野拡大が望ましいとの考えが当時の経営陣の間にあった。後年六反田は野中に「平面を安定して支えるのは三点であろう。一点では甚だ不安定であらゆる方向へ傾く。二点では少々安定するが尚方向によって不安定である。四点では安定に寄与しない点が出てくることがある。」と話したことがある。

その三つ目の分野として選ばれたのが血液銀行部門であった。そしてこの選択が血漿分画製剤部門へとつながり、今日の当所の発展に大きな貢献をしたともいえよう。

この選択の基礎になったものは何であったのであろうか。全くの憶測も加えて考えてみたい。

その一つは外的環境とでも言うべき当時の輸血事情であろう。米軍の進駐は従来枕元輸血から保存血輸血への変化を促しており、これに応えての厚生省の動

きがあったことであろう。

第二は当所のこれまでの分野を通じての保有技術が、血液銀行の業務に十分役立つことを見通していたからであろう。血液銀行の業務に重要な血液型判定や無菌操作は、血清学、微生物学の固有技術である。

第三として、戦争を通しての輸血への関心が影響したかもしれない。戦時中、熊本医科大学では代用輸血としての海水の利用や、遠距離血液輸送の研究があったように聞いている。

血液銀行は昭和29年2月に熊本(現、京町研究所)で、引き続いて福岡(31年12月)、長崎(36年3月)、鹿児島(39年5月)で認可された。

しかし、39年8月血液事業に関する閣議決定が行われたため、献血や預血へ切替えて業務を縮小しながら、42年3月、業務を閉じた。尚、採血用及び輸血用器具の供給は、日本赤十字社(以下、日赤)の依頼に応じて50年11月末日まで続けられた。

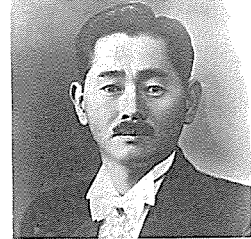
血液銀行からの撤退と同時に、血漿分画製剤への進出を開始した。40年12月人免疫血清グロブリン、41年5月人血清アルブミン、45年7月加熱人血漿蛋白、50年11月乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン(静注グロブリン)、53年8月乾燥濃縮抗血友病人グロブリン(コンファクト8)、54年5月乾燥スルホ化人免疫グロブリン(ベニロン)、59年8月乾燥抗破傷風人免疫グロブリン(テタノセーラ)、60年4月抗HBs人免疫グロブリン(ヘパトセーラ)、60年7月加熱処理乾燥濃縮抗血友病人グロブリン(コンファクトF)、61年2月乾燥人血液凝固第IX因子複合体(ノバクトF)等々、次々と製造承認を得て現在に至っている。

これらの経過の中で、充分とはいえない設備の中で製造に苦勞した初期、ペプシン処理による静注グロブリンの開発、スルホ化人免疫グロブリン(ベニロン)の世界にさきがけての開発(帝人株式会社との共同開発)、そして、加熱処理血液凝固製剤への早期対応等、関係者の忘れ得ない事柄である。

6. 歴代所長

太田原豊一

(初代所長 昭和20年12月～昭和23年3月)



熊本医科大学

明治22年4月2日、岡山県津山市に生まれた。43年9月15日、当時の私立熊本医学専門学校に入学し、在学中は終始首席をもって通し、大正3年11月の卒業に際しては学術成績優等につき賞与を受けた。翌4年5月東京帝国大学伝染病研究所に入り、11年12月熊本県立医学専門学校講師に聘された。その間、鼠咬傷症の病原研究により北里研究所より浅川奨学資金(大正6年4月)を、痘毒の血行内侵入についての実験的研究により伝染病研究所学友会より賞(11年5月)を、種痘免疫の成立機転に関する実験的研究により東京帝国大学より賞(11年11月)を受けた。

13年2月に医学研究のため文部省より欧米各国に出張を命ぜられ、同年4月には熊本医科大学教授に任ぜられ、14年8月帰朝した。昭和4年4月には鼠咬症の実験的研究に対して、帝国学士院から東宮御成婚記念章賞碑及び賞金を授与された。

8年に再度の欧米視察をなし、満洲及び中華民国の視察は6回にも及んだ。

22年4月熊本医科大学長の重責を負い、20年7月戦災により大学、病院の木造建築全部を消失し同年12月に熊本城内二の丸に移転した医科大学の戦後復興に多大なる尽力をなした。

更に、「国立大学設置法」に基づき熊本医科大学、第五高等学校、熊本工業専門学校、熊本師範学校、熊本青年師範学校及び熊本薬学専門学校を包含して24年に設置された熊本大学を総合大学とすべく、心魂を注いだ。

太田原の人間像については西海醫報26号(25年8月11日)に詳しいが、それによると太田原は物事に極めて几帳面で、とくに学問となると一步の妥協も仮借もなく辛辣、峻厳で、同時に日常の出处進退、行住坐臥、礼節等にも厳格であった。

この半面、非常に慈愛深く涙脆く、弱い者はどこまでもかばうという狭気に富んでいた。

3年の夏、学生として細菌学の実験を終わったばかりの六反田藤吉(第五代所長)は、先輩のK助手を訪ねて入局の希望を述べた。K助手は「先生は本学一のやかまし屋だよ。辛抱出来るかね。君、この教室で3年間助手がつとまったら日本全国どんなやかまし屋の下でも勤まらぬ事はないそうだよ。」と言われたが、「きっとやり遂げるつもりです。」と返事をしたら、それならばと教授室に連れて行かれた。書見中の太田原はクルリと椅子を廻して「僕はやかましいからね、おこりますよ、しっかりやりたまえ。」と言われてジロリと睨まれた。以来2年半、学生として細菌学教室に通い、その間、助手連が毎日の様に落雷にあっているのを見たが、六反田自身は一度の小言ももらわず、むしろ、一身上のことに関し、再三再四、細かな心づかいをしてもらい、卒業する大分前から助手の席を空けて待っていてくれた。

しかし助手になるや以前とは全く打って変わり、何かで落雷のない日はないという猛烈な鍛練にあったという。

研究業績

研究業績については西海醫報20号(昭和23年8月10日)に詳しいので重複を避ける。その学究生活は35年の長きに亘り、研究分野も広く、自著発表論文80余編、指導論文300編の多きに達し、ほとんど微生物学全領域に及んでいる。この中で特記すべきものは次の4つであろう。

- 1) 鼠咬症スピロヘータの研究。論文約10編。
- 2) 痘毒についての研究。論文約18編。
- 3) 流行性腺熱の研究。論文が約12編。
- 4) 癩の研究。論文約20編。

化 血 研

化血研との関係は「第1章化血研の創設と事業分野の拡大 2.化血研の創設」と

重複するのでここではふれない。

昭和17年11月に正四位に叙せられ、19年10月には勲二等に叙せられ瑞宝章を授与されている。また、死亡に際しては位一級追陞されている。

【年 譜】

明治22年 4 月 2 日	岡山県津山市東新町29番地に生まれる
43年 9 月15日	私立熊本医学専門学校入学
大正 3 年11月 9 日	私立熊本医学専門学校卒業
	学術成績優等につき賞を授与さる
4 年 5 月 1 日	東京帝国大学伝染病研究所事務を嘱託さる
5 年11月10日	東京帝国大学伝染病研究所技手
6 年 4 月10日	鼠咬症病原研究により浅川奨学資金を受ける(北里研究所)
8 年 8 月 1 日	学術調査の為め支那及び満洲へ出張を命ぜらる
11年 5 月 1 日	伝染病研究所学友会より痘毒の血行内侵入についての実験研究により賞を受ける
6 月 9 日	医学博士の学位を授与さる
11月30日	東京帝国大学より種痘免疫の成立機転に関する実験的研究の結果、学術上有益と認められ賞を受ける
	願いに依り伝染病研究所技手を免ぜらる
12月 1 日	熊本県立医学専門学校講師を命ぜらる
13年 2 月26日～14年 8 月15日	医学研究の為め欧米各国へ出張を命ぜらる
13年 4 月 1 日	熊本医科大学教授に補さる
15年11月15日	正六位に叙せられる
昭和 3 年11月10日	大禮記念章を受ける
4 年 4 月26日	帝国学士院より鼠咬症の実験的研究に対し、東宮御成婚記念章賞碑及び賞金を授与さる
5 月 1 日	熊本医科大学教授に任ぜらる
6 月 1 日	従五位に叙せられる

昭和7年8月1日 正五位に叙せられる

8年5月11日～9年7月13日 欧米各国へ出張を命ぜらる

11月1日 勲四等に叙せられ瑞宝章を授与さる

12年10月1日 従四位に叙せられる

10月7日 勲三等に叙せられ瑞宝章を授与さる

14年7月28日～9月12日 満洲国及び中華民国へ出張を命ぜらる

15年4月1日 熊本医科大学臨時附属医学専門部講師を依嘱さる

11月10日 紀元二千六百年記念章を授与さる

17年8月17日～10月23日 中華民国に出張を命ぜらる

11月16日 正四位に叙せられる

12月26日～18年2月23日 中華民国に出張を命ぜらる

18年7月9日～9月13日 中華民国に出張を命ぜらる

9月25日 熊本医科大学科学研究動員委員会委員を命ぜらる

19年4月9日～6月16日 中華民国に出張を命ぜらる

7月31日～9月21日 中華民国に出張を命ぜらる

10月12日 勲二等に叙せられ瑞宝章を授与さる

20年1月29日 文部省科学技術院熊本医科大学養成所講師を依嘱さる

4月1日 熊本医科大学附属医学専門部講師

12月26日 財団法人化学及血清療法研究所創設、理事・所長就任

21年4月1日 熊本医科大学教授に補せらる

5月27日 引揚げ援護に関する医務取扱いを嘱託さる

検疫所勤務を命ぜらる

22年4月30日 熊本医科大学学長に補せらる

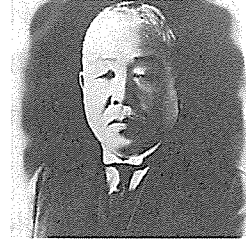
23年3月31日 財団法人化学及血清療法研究所所長辞任

6月18日 死亡

7月10日 特旨を以て位一級を追陞せらる

山崎 正董

(第二代所長 昭和23年4月～昭和23年12月)



山崎については荒木精之編著・山崎正董伝刊行会発行の伝記「山崎正董」がある。490頁に及ぶ大冊である。一部を抜粋して概略を記すことにする。

幼年時代

明治5年4月11日、高知県高岡郡佐川町で生まれた。生家は数代前から医を業としていた。

11歳の頃は「韻詩法則」も十分にわきまえて、13、14歳の頃までに克明に書きつけたノートの詩はおよそ500に達したといわれる。小学校では神童といわれていた。

12歳のときに進んだ佐川尋常中学校はその後、高知尋常中学校に併合された。このとき同級生に後の浜口雄幸総理大臣がいて親友となった。

医学の道へ

明治23年9月、京都の第三高等中学に進学した。そして医科に入るため第一高等中学に転校、28年7月第一高等学校を卒業して、東京帝国大学に進んだ。

33年2月、大学を卒業した山崎は東京帝国大学医科大学産婦人科教室の助手となった。本来の志は文学者、その後法律専攻にあったが、家業を継ぐべく医学を専攻することが学資援助の条件であった。そのため止むなく医学の道に進んだのが真実のようである。

熊本県立病院、私立熊本医学校時代

明治34年11月、東京帝国大学医科大学産婦人科助手から熊本に赴任した。

35年10月には熊本婦人科学会をおこしてその会長になっている。熊本婦人科学

会は後に日本婦人科学会熊本地方部会となったが、これは日本婦人科学会地方部会の始めをなすものであった。

42年2月から43年8月まで、ミュンヘン大学において産科婦人科学、ボン大学で産科学婦人科学、病理学を研究した。

44年には私立熊本産婆学校を開校した。

大正2年4月には東京帝国大学から医学博士の学位を授与され、3年11月には「近代産科学」の前編を、4年4月に後編を出し、山崎の名は広く斯界に知られた。

愛知医学専門学校校長、愛知病院院長時代

大正5年8月請われて愛知県立医学専門学校校長、愛知県立愛知病院院長として赴任した。同年9月公立愛知医科大学が許可され、初代学長に山崎が任ぜられた。愛知病院は愛知医科大学病院と改称され、山崎がそのまま院長となった。

13年3月には日本婦人科学会会長に推薦された。

再度熊本医科大学へ

大正11年5月に私立熊本医学専門学校は県立移管の認可が下ったが、人事問題から紛争が起こった。

そこで14年10月に、山崎は愛知医科大学学長とともに熊本医科大学学長を兼任することになった。しかし、15年2月には愛知医科大学を辞して、再度熊本医科大学の専任学長となった。このとき山崎は戸籍も高知から熊本に移し、熊本を永住の地と決め、腰を据えて特色ある大学建設、附属病院の内容改善等々に取り組むことになった。

同年12月には実研が設立の運びとなり、山崎自ら資金を寄付して設立者となり文部省の許可を得た。

理事・所長には山崎自らがなり、主任には熊本医科大学細菌衛生学教室の教授太田原豊一が就任し、翌1月から血清及びワクチンの製造を始めることとなった。

昭和4年5月1日に県立熊本医科大学は官立熊本医科大学に移管した。山崎が全身全霊を打ち込んで実現させたのであった。その後、

- 1)熊本医科大学の官立移管が出来てその基礎がどうやら堅くなったこと
- 2)大学昇格に伴う建設事業が漸時進捗し、6年10月にすべてを完了したこと
- 3)学内の教授その他ほとんどが揃い、最高学府として歩み続けることになったこと

などを理由として、教授会を召集して学長辞任の了解を求め、7年1月29日をもって正式に辞任した。この前年の6年秋には、医育30年の功績を永遠に記念するため664名が発起人となり、山崎博士医育30年紀功会が組織され、記念図書館が熊本医科大学内に建設された。

さらに7年2月20日には熊本医科大学名誉教授の名称を授与された。

化血研所長として

23年5月15日に山崎は当所所長に就任した。この間の経緯は「第1章 化血研の創設と事業分野の拡大 3.化血研と実研との合同」に記述した。

この後、同年12月25日、当所の進む方向を定めた後、勇退した。

そ の 他

山崎の学問的功績については伝記「山崎正董」に詳しいのでここではふれない。

山崎は熊本医科大学学長在任中に「鎮西醫海時報」の創刊(昭和2年7月)及び「肥後醫育史」の刊行(4年10月)を行っている。

「肥後醫育史」は第一章再春館、第二章古城医学校及び病院、第三章通町病院及び北岡仮病院、第四章県立熊本医学校、第五章伝習会、春雨爰及び九州学院医学部、第六章私立熊本医学校、第七章熊本医学専門学校、第八章熊本医科大学、第九章附属病院からなっている。

13年5月「横井小楠傳」、22年5月には「長岡監物傳」を著わし、熊本県文化に多大の功績をなした。

さらに、23年7月には山崎を主幹として「西海醫報」が次の目的をもって創刊された。

「西海醫報は、熊本縣・市醫師會と化學及血清療法研究所との事柄を詳密に報道

する月刊雑誌であるが、それに止らず廣く、わが国内外の、苟くも醫事に關する總ての記事を網羅し、特に九州、別して東肥に於ける醫學醫術の専門的研究の發表並びに紹介は勿論、醫事衛生に關する諸事項、醫政に關する時事問題を収録し、更に同業諸氏の文藝や其の他の消息をも登載して、ともすると陥り易い乾燥無味の弊を脱しようと言うのが編纂の眼目である。……後略……」

(昭和23年7月10日発行－西海醫報第1号－より)

山崎はその経歴から各種の公職を依嘱された。日本婦人科学会会長(大正13年3月)、熊本医学会会頭(14年11月)、第39回九州医学会並びに九州医師連合会顧問(昭和12年5月)、熊本県教育審議会委員(17年9月)、熊本県医師会顧問(18年3月)、熊本県文化委員会顧問(18年5月)等々である。

山崎は6年11月には第34回九州医学会大会委員長を務め、7年2月に熊本医科大学名誉教授、9年12月熊本医学会名誉会員、12年4月日本婦人科学会名誉会員、17年2月熊本医科大学同窓会名誉会長に推されている。

4年6月には勲三等に叙せられ、瑞宝章を授与された。さらに37年11月には熊本県教育委員会より熊本県近代文化功労者として顕彰された。

【年 譜】

明治5年4月11日	高知県高岡郡佐川町に生まれる
10年	佐川小学校入学
16年	佐川中学校入学
22年7月20日	高知尋常中学校卒業
23年9月	第三高等中学校予科入学
25年7月	第三高等中学校予科卒業
10月	第一高等中学校に転校
28年7月	第一高等学校卒業
33年2月20日	東京帝国大学医科大学卒業
4月19日	東京帝国大学医科大学助手
34年8月17日	医術開業免状下付(第14736号)

- 明治34年11月21日 県立熊本病院婦人科産科部長を命ぜらる
私立熊本医学校教授
- 35年 東肥医学会を起こし、機関誌「鎮西醫報」を主幹す
2月～大正6年 産婆試験委員を命ぜらる
4月～大正3年10月 医術開業試験委員仰せ付けらる
10月 熊本婦人科会を起こしてその会長となる
12月 大日本私立衛生会熊本県支会附属産婆養成所所長兼講師を
囑託さる
- 37年2月～大正5年7月13日 私立熊本医学専門学校教授
- 39年4月 東肥医学会理事に選任さる
- 42年2月～43年8月 ドイツに出張、ボン大学にて研究
- 43年11月 私立熊本医学専門学校評議員
- 44年9月～大正6年1月30日 私立熊本産婆学校を設立し校長となる
- 大正元年12月 熊本産婆会顧問並びに講師を囑託さる
- 2年4月18日 医学博士の学位を授与さる
- 4年6月 熊本県結核予防協会評議員に推薦さる
- 5年7月17日 愛知県立医学専門学校校長兼教授に任ぜらる
8月 愛知県立愛知病院院長を兼任
- 6年1月29日 愛知病院産科婦人科部長に任ぜらる
5月21日 従五位に叙せらる
- 7年6月 愛知県結核予防会副会頭当選
- 9年6月18日 愛知医科大学学長兼愛知県立医学専門学校校長、愛知医科
大学病院院長
- 11月 社団法人愛知結核予防会副会頭当選
- 10年3月 正五位に叙せらる
- 11年7月 愛知医科大学教授に兼任さる
- 12年6月 勲四等に叙せられ瑞宝章を授与さる
7月～13年3月4日 欧米各国へ出張を命ぜらる

大正13年 3 月	日本婦人科学会会長に推薦さる
6 月	愛知医科大学附属医院院長
14年 1 月	日本婦人科学会名古屋地方支部会長
10月23日	熊本医科大学学長、熊本医科大学教授、同大附属医院院長 に兼補さる
11月	熊本医学会会頭
15年 1 月15日	熊本医科大学着任
2 月19日	愛知医科大学学長兼同大学教授、同大学附属医院院長を免 ぜらる
4 月	日本婦人科学会評議員 従四位に叙せらる
12月	財団法人実験医学研究所を文部省の許可を得て設立
昭和 2 年 4 月	日本婦人科学会評議員
3 年 5 月	日本医科器械学会評議員を嘱託さる
4 年 5 月 1 日	官立熊本医科大学学長兼同大学教授、同大学附属医院院長
6 月29日	勲三等に叙せられ瑞宝章を授与さる
7 月	財団法人実験医学研究所所長を辞任
6 年 3 月 5 日～5 月 5 日	中華民国に出張
11月	第34回九州医学会大会委員長
7 年 1 月29日	熊本医科大学学長兼同大学教授、同大学附属医院院長を免 ぜらる
2 月20日	熊本医科大学名誉教授
2 月	日本婦人科学会熊本地方部会会長を辞任
9 年12月	熊本医学会名誉会員
12年 4 月 1 日	日本婦人科学会名誉会員
5 月 7 日	第39回九州医学会並びに九州医師連合会顧問
17年 2 月 5 日	熊本医科大学同窓会名誉会長
9 月17日	熊本県教育審議会委員を依嘱さる

昭和18年3月 熊本県医師会顧問
5月12日 熊本県文化委員会顧問
23年4月1日～12月25日 財団法人化学及血清療法研究所理事・所長
25年5月29日 死去
37年11月3日 熊本県教育委員会より熊本県近代文化功労者として顕彰さ
る

小山 信説

(第三代所長 昭和23年12月～昭和31年7月)



開 業

明治22年4月26日、熊本県球磨郡四浦村晴山で生まれた。40年3月熊本県立済々黉を卒業し、同年9月私立熊本医学専門学校に入学した。44年11月同校卒業後大正7年3月まで県立熊本病院医員を命ぜられ内科部に勤務し研究を行った。

大正7年3月熊本市練兵町94番地において開業、昭和16年11月に熊本市北水前寺町233番地へ移転し、23年3月まで診療を続けた。卓越した医術によって名医の名を恣にした。

熊本市立白川病院

昭和7年4月から33年3月まで豊富なる学識経験を買われて、熊本市立白川病院院長を嘱託せられ、熊本市における伝染病の防疫に、多大の功績をあげた。また、11年4月には熊本市衛生技師にも任ぜられた。

熊本県医師会

昭和11年3月には温厚篤実なる人格と卓抜なる見識とによって興望を担い、熊

本県医師会副会長に当選し、以来20年12月まで5回にわたって副会長を務め、この間15年3月、17年3月の2回、熊本県医師会国民健康保険部長にも当選した。また、21年5月には県医師会長に当選、さらに22年8月新制熊本県医師会第一回代議員会において医師会長に当選、23年3月まで就任した。

この功績のため、27年4月1日付で熊本県医師会顧問に推薦された。

化 血 研

大正15年12月実研理事に就任、また、昭和20年12月26日初代所長太田原豊一の提唱による当所設立に際しては、当初より理事に就任、23年12月より31年7月まで太田原、山崎各所長に次いで第三代所長として当所の揺籃期の困難な経営にあたって、当所繁栄の基盤を固めた。

【年 譜】

- | | |
|---------------|-----------------------|
| 明治22年4月26日 | 熊本県球磨郡四浦村晴山に生まれる |
| 40年3月 | 熊本県立済々黉卒業 |
| 40年9月 | 私立熊本医学専門学校入学 |
| 44年11月 | 私立熊本医学専門学校卒業 |
| 44年11月～大正7年3月 | 県立熊本病院医員を命ぜられ内科部に勤務 |
| 45年1月10日 | 第29470号を以て医籍に登録せらる |
| 大正7年3月 | 熊本市練兵町94番地で開業 |
| 13年7月～昭和7年3月 | 日本赤十字社救護医員を命ぜられ熊本支部所属 |
| 15年12月 | 財団法人実験医学研究所理事就任 |
| 昭和2年12月～7年6月 | 熊本医科大学小宮内科にて研究 |
| 7年4月～33年3月 | 熊本市立白川病院院長を嘱託せらる |
| 7年7月13日 | 医学博士の学位を授与さる |
| 11年3月 | 熊本県医師会副会長に当選就任 |
| 4月 | 熊本市衛生技師に任ぜらる |
| 13年3月 | 熊本県医師会副会長に再当選就任 |

昭和15年 3 月	熊本県医師会副会長に再当選就任 熊本県医師会国民健康保険部長に当選就任
16年11月	熊本市北水前寺町233番地へ診療所移転
17年 3 月	熊本県医師会副会長に再選 熊本県医師会国民健康保険部長に当選就任
18年 1 月	熊本県医師会副会長を命ぜらる
20年12月26日	財団法人化学及血清療法研究所理事に就任
21年 5 月	熊本県医師会会長に当選
22年 8 月～23年 3 月	新制熊本県医師会第一回代議員会において医師会長 に当選
23年 3 月	診療所廃止
12月	財団法人化学及血清療法研究所所長就任
27年 4 月 1 日	医師会顧問に推薦さる
31年 7 月	財団法人化学及血清療法研究所所長退任
33年 3 月	熊本市立白川病院院長退職
37年 8 月 2 日	死去

竹屋 男綱

(第四代所長 昭和31年 8 月～昭和45年 8 月)



熊本大学体質医学研究所

明治23年 1 月24日、山口県防府市大字鈴尾386番地に生まれた。大正 3 年11月に当時の私立熊本医学専門学校を卒業し、ただちに同校助手に就任、7 年 2 月助教授、10年 3 月熊本県立医学専門学校助教授、11年 5 月同校教授、13年 4 月県立熊本医科大学の教授となり、昭和 4 年 5 月官立熊本医科大学教授となった。

この間、大正 9 年10月より10年 5 月まで京都帝国大学医学部に於いて研究を行

い、さらに11年10月より13年3月まで医学研究のため欧州へ出張、また、昭和5年9月より6年3月まで医学視察のため欧米各国へ出張した。

解剖学を専攻し、16年8月体質医学研究所形態学部の初代部長として部の組織構成に当たり、さらに22年から定年退官までの8年間を体質医学研究所所長として研究所の育成と充実に力を尽くした。

23年3月には熊本医科大学学長代理となり、太田原豊一学長死去にともない、23年6月より8月まで熊本医科大学学長事務取扱の要職についた。その後、28年8月には熊本大学評議員等を歴任して30年6月30日に定年退官した。

定年退官後は30年6月30日から43年3月まで熊本女子短期大学教授をつとめた。

化 血 研

昭和31年8月、周囲からの懇請により第四代理事・所長に就任した。就任後は研究の指導とともに、34年4月当所内に開設された熊本医学技術専門学校(後、銀杏学園短期大学)の校長として衛生検査技師の育成にも当たった。

もとより当所の業務内容は竹屋の専門とする形態学、体質学の分野とは相当な違いがあったが、当所の運営にはその人格をもって所員の敬慕を集め、研究と生産の基盤を確立し、当所の掲げる予防医学の進歩・発展に力を注いだ。

その後、45年8月所長を辞任、47年7月には理事を退任し、顧問に就任した。

研究業績

研究業績は熊本大学体質医学研究所形態学研究部・沢田教授開講10周年記念「形態学研究部業績集」に詳しく記されている。

体質医学研究所在職中は終始体質医学の発展のために研鑽し、その業績は枚挙にいとまがないが、なかんずく疲労の本態についての研究とその測定・防止・回復等に関する一連の研究は、生体機能減退の機構解明のために大いに寄与し、特にいわゆる竹屋式疲労判定法は斯界に広く活用された。

自著論文55編、指導論文550編。

そ の 他

その経歴から数多くの公職を依嘱された。社団法人細菌製剤協会理事、財団法人日本生ポリオワクチン研究所理事等である。

昭和30年4月には日本解剖学会名誉会員、同年11月には熊本医学会名誉会員、31年11月には熊本大学名誉教授、37年12月には日本体力医学会名誉会員に推された。

また、20年6月には正四位に叙せられ、30年4月には第5回熊日社会賞を受賞し、43年4月には勲二等に叙せられ、瑞宝章を授与された。

【年 譜】

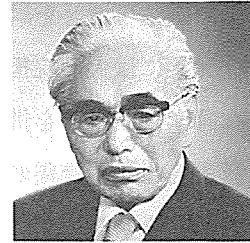
- | | |
|------------------|----------------------------|
| 大正3年11月9日 | 私立熊本医学専門学校卒業 |
| 11月10日 | 私立熊本医学専門学校助手 |
| 7年2月7日 | 私立熊本医学専門学校助教授 |
| 12月21日 | 第43290号により医籍登録 |
| 9年10月1日～10年5月30日 | 京都帝国大学医学部に於いて研究 |
| 10年3月31日 | 熊本県立医学専門学校助教授 |
| 11年5月9日 | 熊本県立医学専門学校教授 |
| 5月31日 | 医学博士の学位を授与さる |
| 10月15日～13年3月12日 | 医学研究のため欧州へ出張 |
| 13年4月1日 | 熊本医科大学教授 |
| 昭和3年11月10日 | 大禮記念章を授与さる |
| 5年9月4日～6年3月22日 | 医学視察のため欧米各国へ出張 |
| 6年12月15日 | 従五位に叙せらる |
| 10年3月15日 | 正五位に叙せらる |
| 11年11月2日 | 勲四等に叙せられ瑞宝章を授与さる(第920012号) |
| 14年6月12日 | 熊本医科大学臨時附属医学専門部講師 |
| 15年4月15日 | 従四位に叙せらる |
| 5月17日 | 勲三等に叙せられ瑞宝章を授与さる |
| 11月10日 | 紀元二千六百年記念章を授与さる |

昭和20年 6 月 1 日	正四位に叙せらる
22年 8 月31日	熊本医科大学体質医学研究所所長
23年 1 月20日	熊本医科大学行政監察委員会委員
3 月16日	熊本医科大学学長代理
6 月18日～ 8 月31日	熊本医科大学学長事務取扱
27年 8 月 1 日	財団法人化学及血清療法研究所理事就任
9 月16日	熊本大学教授(医学部)
28年 7 月 1 日	熊本大学教授(体質医学研究所)
	熊本大学体質医学研究所所長
8 月 1 日	熊本大学評議員
30年 4 月 3 日	日本解剖学会名誉会員
4 月 5 日	第 5 回熊日社会賞(学術)受賞
6 月30日	熊本大学定年退職、熊本女子短期大学教授
11月23日	熊本医学会名誉会員
31年 8 月 1 日	財団法人化学及血清療法研究所所長
	細菌製剤販売株式会社取締役社長
	社団法人細菌製剤協会理事
10月25日	熊本大学名誉教授
34年 4 月 1 日	社団法人松寿会理事長
37年 7 月 7 日	株式会社日本生ポリオワクチン研究所取締役
12月15日	日本体力医学会名誉会員
39年 8 月16日～ 9 月20日	学会及び視察のため欧米各国へ出張
43年 2 月 3 日	学校法人銀杏学園理事長
3 月31日	熊本女子短期大学教授退職
4 月 1 日	銀杏学園短期大学学長
4 月29日	勲二等に叙せられ瑞宝章を授与さる
7 月	株式会社日本生ポリオワクチン研究所取締役退任
	財団法人日本生ポリオワクチン研究所理事

昭和44年 9 月30日	社団法人松寿会理事長退任
45年 8 月31日	財団法人化学及血清療法研究所所長退任
9 月 1 日	社団法人細菌製剤協会理事退任
9 月25日	細菌製剤販売株式会社取締役社長退任
9 月	財団法人日本生ポリオワクチン研究所理事退任
47年 2 月 2 日	学校法人銀杏学園理事長退任
4 月30日	学校法人銀杏学園短期大学学長退任
7 月28日	財団法人化学及血清療法研究所理事退任
	財団法人化学及血清療法研究所顧問
53年10月20日	死去(急性心不全の為) 従三位に叙せらる

六反田 藤吉

(第五代所長 昭和45年 9 月～昭和59年 3 月)



生いたち

明治40年 3 月 1 日、鹿児島県川辺郡川辺町野崎5064番地に生まれ、川辺小学校から県立川辺中学校へ進んだ。生家は材木商で、山で立木のまま買付けをし、搬出し、製材して売り出していた。すでに長兄は陸軍士官学校へ進んでいたこともあり、六反田自身も抜群の成績であったので向学の志はまことに強固であった。

熊本医科大学及び熊本大学医学部

何故医学を志したか定かではない。六反田自身の手記によると小学5年のとき右大腿部筋炎を煩い、手術をうけ、術後祖母につきそわれて山の鉱泉に湯治に行った。時恰も有名なスペイン風邪が日本に入り、空前絶後と思える大流行を惹き起こした。川辺町も無縁ではあり得なかったが、六反田自身はこの湯治場に隔離された形で罹患を免れた。或いはこのことがきっかけとなったかも知れない。

大正13年4月に熊本医科大学予科に入学し、昭和2年4月に本科へ進み、6年3月に熊本医科大学を卒業した。学生時代から微生物教室へ出入りしていたが卒業と共に衛生微生物学教室へ入室、5月助手に任ぜられた。9年9月熊本医科大学講師となり、18年5月助教授、22年8月教授となった。12年のほぼ1年間を第1外科(萩原外科)で外科学の勉強をしたが、12年12月軍医予備候補生として熊本陸軍病院に入営、翌13年2月第1船舶司令部に召集され17年10月に召集解除になっている。更に20年6月に再度召集され、西部軍防疫部隊に入隊、激化する敵襲下で大牟田市の赤痢防疫や空襲後の救護の支援に大活躍をし、終戦直前に西部軍防疫部熊本支部長として阿蘇郡錦野村に移動し、9月そこで召集解除となった。

28年暮から30年初頭まで米国カリフォルニア大学ロスアンゼルス校へ客員教授として留学、微生物学者として当時の最先端のウイルス学を研究し、帰路欧州各国の医学事情等を調査して帰国した。

30年には大学院担当教授となり、その他熊本大学評議員、医学部附属衛生検査技師学校校長等を併任し、40年3月より2期4年間、医学部長として医学部の運営に当たり、講座の増設、施設の充実等に努力を傾注した。続いて44年10月には熊本大学学長の要職に就任し、折から荒れに荒れていた大学紛争の中で大学の運営、正常化に力を尽くし、紛争を終結に導いた。しかし、大学がこれから六反田に期するところ多い時に病を得、45年8月ついに学長を辞任した。

学問的業績

研究は常に応用実学を念頭においていた。「学問の成果を速やかに社会に還元する」と言う研究態度はまた、恩師太田原教授を助けて実研や当所の経営に努力したことや実学を尊ぶ肥後の土地柄によることも大であったろうと思われる。

六反田の研究は大別してリケッチアに関するもの、癩に関するもの、サルモネラ、シゲラに関するもの、インフルエンザに関するもの、ポリオに関するもの、蛇毒抗毒素に関するもの等がある。

インフルエンザのワクチンを作るには次期流行ウイルスの型を的確に推定することが必要であるが、このためには今流行時に出来るだけ多くのウイルス分離と

血清採取を行い、そのウイルス学的・血清学的疫学の研究が不可欠である。六反田は部下を激励して精力的な研究を行った。その結果、熊本での分離株がしばしば日本のインフルエンザワクチンの製造株として指定された。

また、六反田はカリフォルニア大学ロサンゼルス校客員教授としての留学を終えて帰国するやウイルス学、特にポリオウイルスを中心に据えて研究を精力的に発展させた。日本でもソークワクチンに次いでセービンワクチンの使用が検討されることとなり、六反田は折から設立された弱毒生ポリオワクチン研究協議会の一員として研究に没頭した。36年6月には政府が派遣した生ワクチン調査団の一人としてソ連、チェコスロバキア、西独、スイス、カナダ、米国等の各国を廻り、その調査報告が日本での生ワクチン使用の貴重な道標となった。当時六反田は大病の直後であり、家族や部下は出発を引き止めようと大変心配したが、六反田はその心配をはねのけて敢然として参加した。

化血研と共に

熊本大学学長を辞し、昭和45年9月当所の理事(47年の寄付行為改正により理事長となった)・所長に就任した。当時停滞気味であった当所に活力をつけるため懸命の努力をし、その努力は多くの研究開発の結実となって現れた。六反田はバイオテクノロジーの推進にも力を入れ、その成果は遺伝子組換えによるB型肝炎ワクチンとして実った。

六反田は医学部の微生物学教室に高校卒業生を受け入れ、微生物学的・血清学的検査技術を研修させ、技術者として実社会へ送り出していた。

銀杏学園短期大学が43年に設立されたが、六反田は45年に学園の理事となり、47年に理事長そして学長に就任した。六反田自身が熊本県衛生検査技師登録第1号であったことを知る人は少ないであろう。

六反田は学校の発展に絶えず心を遣い、学科の増設に努力し、遂に58年看護学科を設けることが許可された。

かつて当所は県の要請を受けて一つの医療法人の経営を引き受けたが、現在では医療法人杏和会 城南病院として堅実に運営されている。六反田は50年から理

事、56年から理事長としてこの病院の発展に尽くした。

六反田は漢籍に詳しく、よく中国の名言を引いて話をした。六反田の教えの一つに狡兔三窟がある。賢い兎は常に3つの逃げ穴を用意していると言うことであるが、六反田は「今まで孵化鶏卵培養法、組織培養法、血漿分画法の3技術が当所の三窟であったが、これらの穴は少々古くなったので新しい技術を導入せよ。それはニューバイオテクノロジーである。」と言った。

そ の 他

六反田はその経歴から後年たくさんの公職を依嘱された。財団法人日本ポリオ研究所理事、社団法人日本血液製剤協会常務理事、社団法人細菌製剤協会理事、熊本ロータリークラブ会員、財団法人熊本県健康管理協会理事、日比コレラ共同研究会委員、沖縄県ハブ対策研究会員、社団法人発明協会熊本県支部理事、熊本大学振興会会長、熊本地方裁判所簡易裁判所判事推薦委員会委員等々。

六反田は昭和31年に日本細菌学会総会会長、44年に日本熱帯医学会総会会長をつとめ、45年には熊本大学名誉教授、50年には日本細菌学会名誉会員、55年には日本熱帯医学会名誉会員に推されている。

53年には勲二等に叙せられ、瑞宝章を授与されており、57年には熊日賞、毎日工業技術賞を受賞、死亡に際しては従三位に叙せられ、60年には熊本県教育委員会より熊本県近代文化功労者として顕彰された。

【年 譜】

明治40年 3 月 1 日	鹿児島県川辺郡野崎町5064番地に生まれる
大正13年 3 月 6 日	鹿児島県立川辺中学校卒業
14年 4 月 1 日	熊本医科大学予科入学
昭和 2 年 4 月 1 日	熊本医科大学本科入学
6 年 3 月31日	熊本医科大学卒業
4 月 1 日	同大学衛生微生物学教室に於て、微生物学研究に従事
4 月17日	医師免許証下付さる(医籍登録第64606号)

昭和6年5月5日 熊本医科大学助手に任ぜらる

9年9月18日 同大学講師を嘱託さる

11年6月30日 医学博士の学位を授与さる

13年2月28日～17年10月30日 臨時召集に依り第六師団司令部に入営

14年2月15日 従八位に叙せらる

15年9月2日 従七位に叙せらる

17年11月30日 熊本医科大学臨時付属医学専門部講師を嘱託さる

18年5月19日 熊本医科大学助教授に任ぜらる

7月1日 正七位に叙せらる

9月8日 中華民国へ出張を命ぜらる

20年1月29日 文部省科学技術員熊本医科大学養成所講師を嘱託さる

21年3月1日 従六位に叙せらる

5月1日 熊本医科大学教員適格審査委員会委員を依嘱さる

22年4月30日 熊本医科大学微生物学教室主任を命ぜらる

8月30日 熊本医科大学教授に任ぜらる

23年5月15日 財団法人化学及血清療法研究所理事就任、第三研究部長兼
第一研究部長を依嘱さる

28年12月22日～30年1月22日 アメリカ合衆国カリフォルニア大学(客員
教授)及びイギリス、西ドイツ、フランスに出張

30年7月1日 熊本大学大学院医学研究科担当を命ぜらる

34年6月19日 伝染病予防調査会臨時委員を依嘱さる

8月1日～40年3月30日 熊本大学評議員を併任

35年4月1日～36年6月30日 熊本大学大学院委員会委員を併任

36年6月20日～7月29日 アメリカ合衆国、カナダ連合王国、ソビエト連
邦、チェコスロバキア、西ドイツ、スイスへ出張

38年4月 南西諸島(沖縄)へ出張

39年7月1日～40年3月31日 熊本大学医学部附属衛生検査技師学校校長
を併任

昭和40年 3 月31日～44年 3 月30日 熊本大学医学部長を併任

40年 3 月31日～44年 3 月30日 熊本大学評議員を併任

41年 4 月 1 日～44年 3 月30日 熊本大学医学部附属中毒研究施設長を併任

42年 4 月 1 日 熊本県献血推進協議会委員を依嘱さる

43年 4 月 1 日～46年 3 月31日 医師試験研修審議会委員を依嘱さる

11月 9 日 中華民国並びに南西諸島(沖縄)へ出張

44年10月16日 財団法人化学及血清療法研究所理事を辞任

10月17日 熊本大学学長に就任

熊本大学評議員を併任

10月17日～45年 8 月31日 熊本県財産審議会委員を依嘱さる

45年 8 月31日 熊本大学学長を辞任

熊本大学評議員を辞任

9 月 1 日 財団法人化学及血清療法研究所理事・所長

株式会社化血研取締役

9 月 7 日 熊本大学名誉教授の称号を授与さる

9 月17日 学校法人銀杏学園理事に就任

9 月25日 細菌製剤販売株式会社代表取締役社長

9 月28日 財団法人日本ポリオワクチン研究所理事に就任

46年 4 月 2 日 社団法人日本血液製剤協会理事に就任

5 月13日 社団法人細菌製剤協会理事に就任

5 月21日 熊本ロータリークラブ会員となる

47年 2 月 3 日 学校法人銀杏学園理事長に就任

5 月 1 日 学校法人銀杏学園短期大学学長に就任

48年 2 月26日 財団法人熊本県健康管理協会理事就任

4 月 1 日～51年 3 月31日 日・比コレラ共同研究会委員を依嘱さる

49年 3 月11日 水俣並びにその周辺地域の医療需給調査班長に就任

4 月 1 日 沖縄県ハブ対策研究会員となる

50年 4 月 3 日 日本細菌学会名誉会員となる

第1章 化血研の創設と事業分野の拡大

昭和50年 5月14日	社団法人発明協会熊本県支部理事に就任
10月 1日	熊本大学振興会会長に就任
10月13日	医療法人杏和会理事に就任
12月23日	熊本地方裁判所簡易裁判所判事推薦委員会委員を依嘱さる
52年 6月 1日	阿蘇シンポジウム会長に就任
53年 4月29日	勲二等に叙せられ瑞宝章を授与さる
55年10月 1日	日本熱帯医学会名誉会員となる
56年10月13日	医療法人杏和会理事長に就任
57年 6月30日	第32回熊日賞受賞
12月23日	第34回毎日工業技術賞受賞
58年11月16日	熊本テクノポリス建設協議会委員就任 財団法人熊本テクノポリス財団理事就任
11月29日	細菌製剤販売株式会社代表取締役社長退任 細菌製剤販売株式会社取締役就任
59年 3月 8日	死去(心不全の為) 正六位に叙せらる
3月30日	従三位に叙せらる
60年11月 3日	第38回熊本県近代文化功労者顕彰(県教育庁)

第2章 研究所の発展と経営管理の近代化

1. 戦後混乱のなかでの創設

創設時代

敗戦後の物資不足、人材不足のなか、初代所長太田原豊一は軍隊からの復員者や外地からの引揚者で自分の門下生やそれらの縁故者を、復員後の挨拶を受けるのもそこそこにすぐに採用し職場に配置させるほど、緊急を要する状況であった。人びとは採用の辞令交付もなく、給料もきまらぬまま仕事に従事した。

当時は漠然とではあるが事務と製造現場がある程度であった。当時、事務室で采配をふるっていたのは寺尾三千春であった。そのほかに庶務主任法川亨、会計主任江上治喜三、資材主任濱武正喜、販売主任清田茂雄等がいた。また、所長太田原は熊本医科大学学長の職にあり業務が多忙であったため、事務関係の決裁は理事西濱次雄が行っていた。製造現場では園口忠男(後、陸上自衛隊衛生学校校長)が采配をふるっていた。

21年5月、田代輝治が採用され、事務長に任命された。それまでその役をふっていた寺尾は総務部長に任ぜられた。

発令簿上で課名があらわれるようになったのは21年6月18日以降である。すなわち、同日付で次のとおり課名が明示され、発令されている。

事務室 庶務課勤務を命ず

事務室 販売課勤務を命ず

事務室 会計課勤務を命ず

事務室 資材課勤務を命ず

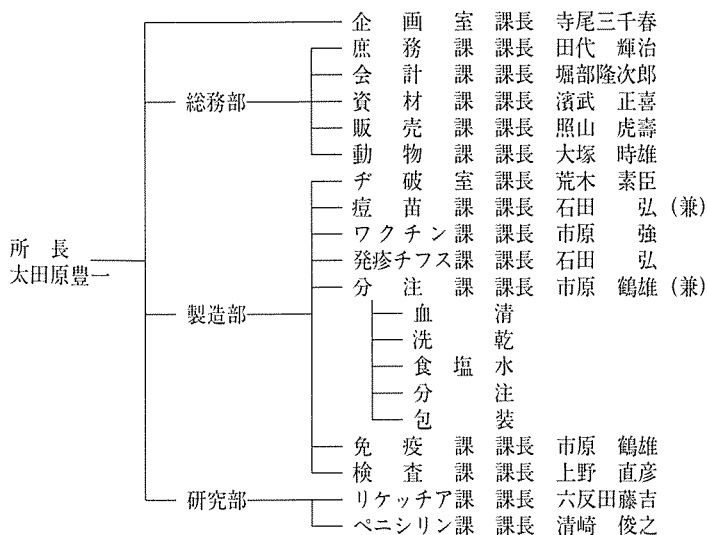
また、同日以降製造部門に係る次のような発令が見受けられる。発令簿上で製造部門の具体的名称があらわれたのはこれが初めてである。

昭和 21年6月18日付 分注室

昭和 21年 6月18日付 培地室
 21年 6月18日付 動物管理部
 21年 7月 1日付 血清室
 21年 8月31日付 発疹チフス室
 22年 6月 3日付 痘苗室
 22年 6月17日付 ワクチン課
 22年 7月 9日付 動物課
 22年 7月29日付 検査課
 22年 7月29日付 ゴ破室
 22年11月 6日付 ゴ破血課

そのほか、22年 7月 9日「企画室」というのもあった。22年 6月12日付配置表は図2-1のとおりである。

図2-1配置表(昭和22年6月12日付)



(この表には培地室と動物管理部が記載されていない)

製造・研究部門の充実

昭和23年新年早々、製造・研究部門の充実を図るため、これまでも指導を受けていた六反田藤吉、小栗一好、田村辰馬を改めて嘱託として熊本医科大学より招

聘した。担当分野は次のとおりである。

昭和23年1月26日付 六反田藤吉、小栗一好に対し製造部技術指導を依嘱。

六反田藤吉 ギフテリア課、破傷風課、痘苗課を担当

小栗 一好 ワクチン課、培養基課を担当

同日付、六反田藤吉 研究部長依嘱

田村 辰馬 化学部長依嘱

これを契機に大幅な人事異動があった。

寺尾三千春 総務部長を免じ業務課長を命ず

堀部隆次郎 総務部長

清崎 俊之 研究室長を免じギフテリア課長を命ず

荒木 素臣 破傷風課長、分注課副長兼任

石田 弘 第三研究室長、痘苗課長兼任

大塚 時雄 動物管理採血課長

市原 鶴雄 臨床検査課長、動物管理採血課副長、分注課長兼任

六反田藤吉(嘱託) 第一研究室長

上野 直彦 第二研究室長

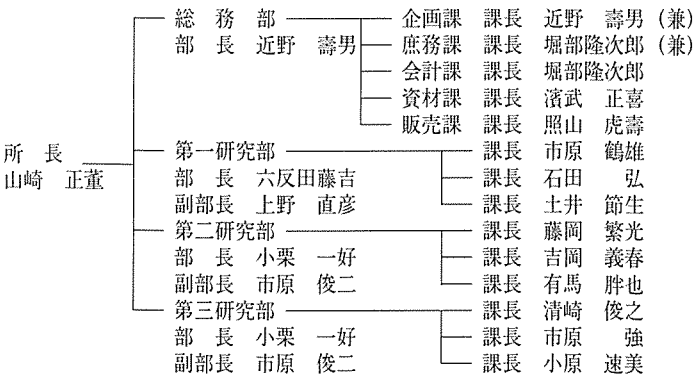
そして、23年5月、実研業務の一部を統合し、同月15日付で発展的に改組されたが、さらに同年11月1日付で図2-2の組織図のごとく部長以下の発令がなされ充実がはかられた。

その後、25年10月1日付で組織が改組され総務部、技術部、研究部となった。



熊本城域にあった旧本所

図2-2配置表(昭和23年11月1日付)



朝鮮戦争特需

業務も徐々に拡大し、製造部門も一段と多忙になってきた昭和23～24年当時の事情については石田弘が詳細に書き残している[※]が、当時の状況がうかがえる2、3の例をあげると次のとおりである。

すなわち、24年9月21日、発疹チフスワクチン、腸チフスパラチフス混合ワクチン、痘苗生産のために臨時増員が稟議決裁されている。

- 発疹チフスワクチン生産のため24年11月中旬までに14名、25年2月中旬までに7名増員
- 腸パラワクチン生産のため24年10月～12月午前中勤務者 7名増員
- 痘苗包装作業のため24年10月～12月午後勤務者 7名増員

また、25年9月21日付でコレラ及び発疹チフスワクチン緊急出荷のため臨時傭員4名の採用が稟議決裁されている。これらのことを裏付けるように当時の売上高(頒与高と称していた)は表2-1のとおり格段に増えている。

24年以降の業績については発疹チフスワクチン等の売上が大いに寄与した。経

表2-1売上高(昭和22～26年度)

(単位：千円)

年 度	売 上 高
昭和22年度	1 3 , 9 8 5
昭和23年度	1 3 , 6 6 3
昭和24年度	5 1 , 1 2 0
昭和25年度	8 3 , 6 1 4
昭和26年度	1 3 5 , 0 0 0

営基盤確立への第一歩を踏み出したのはこのときからである。

* 石田弘：化血研の生い立ち，いしがき第12号～第19号

定年退職第一号

業績もやや安定したこの時期に退職第一号が発令された。すなわち、昭和25年5月30日、就業規則第67条(当時)により次の人びとが定年退職し、当所を去った。

堀部隆次郎、江上治喜三、遠山景敏、古藤辰熊、茨木喜熊、上村末喜、
稲岡タケ、西山ユキノ 以上8名。

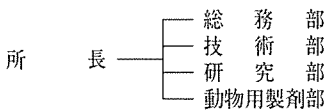
当時の定年年齢は50歳ではなかったかと思われる。上記の退職者はいずれもそのときすでに50歳を越していた。なお、堀部隆次郎は嘱託として再雇用され引き続き会計課長の職にとどまった。

2. 経営基盤確立へ

動物用医薬品の製造開始

昭和25年10月動物用医薬品の製造が開始された。また、同月技術部が新設された。しかし、発令簿上、動物用製剤部の名前があらわれたのは26年5月10日である。(図2-3参照)

図2-3組織図



職員一同(昭和25年2月16日)

同日付で市原鶴雄が動物用製剤部勤務を命じられ動物用製剤主任技術者となっている。また、同日付にて技術部獣医室勤務者全員が「動物用製剤部兼務を命ず」と発令されている。

熊本大水害

昭和28年6月26日、熊本県下は集中豪雨に襲われ、熊本市内は泥土と化したため、市民は排土作業で右往左往の状態であった。職員のなかにも被害を受けた者が多く、そのため所内に災害救護本部が設けられ、救護班を編成し、罹災職員の住宅等の排土作業の応援を行った。その間、業務は一時休止となり、6月27日から30日までの3日間を特別休暇とする旨通達された。また、7月3日に次の告示が掲示された。

告 示

「各位の心からなる協力援助により罹災職員住宅等の応援処理も一応終了したので、本3日(金)を以て救護本部を解散し、4日(土)は各課室毎に内部の整理を行い6日(月)より平常業務に復することとする。」

血液銀行開設

わが国においてすでに東京・大阪方面ではいわゆる血液銀行が開設されており輸血用保存血液は医療に大いに貢献していた。当所も血液銀行開設準備のために血液製剤部開設準備委員会を設け、昭和28年1月29日に村方正信、濱武正喜、照山虎壽、中蘭淳、永田二三男、馬場伊八の6名を委員として発令した。

28年7月1日、技術部に血液製剤課が設けられ、対外的名称は「化血研血液センター」とされた。これに伴い同年6月30日付をもって開設準備委員はその任を解かれた。

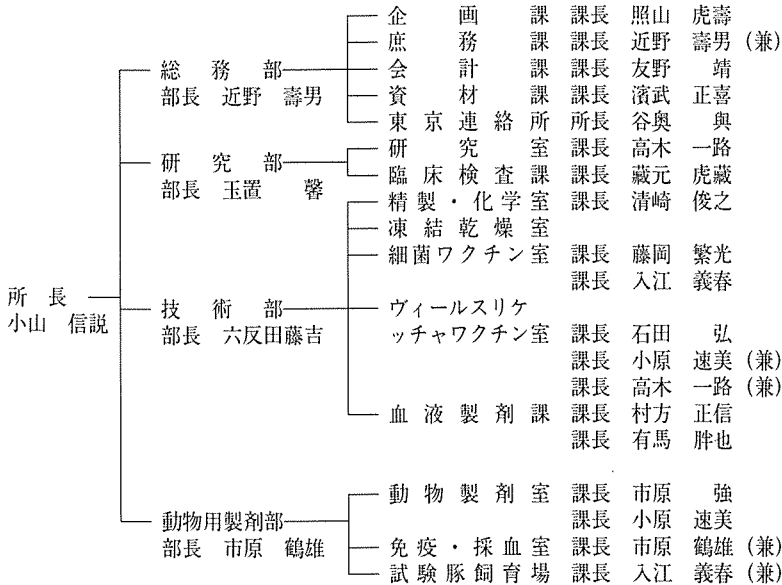
当時熊本県は熊本市南千反畑町33番地に熊本県営血液銀行を開設していた。厚生省に対する新鮮血他数品目の製造許可申請に際しては、熊本県当局の副申請を必要とした。県当局との折衝過程で、県営血液銀行の設備及び負債約450万円並びに職員5名の引き取り等の申し出があった。理事会で審議の結果、その申し出を

了承した。馬場命国他職員4名が28年11月1日付で採用された。

このことにより28年度は創立以来初めて決算において500万円の赤字を出し、将来の経営に多難なものを感じさせた。そこで、決算の公表に先立って29年3月8日、所長小山信説及び総務部長近野壽男より全所員に対し当所の現状説明と経費節約に努められたい旨の要請があった。同年4月23日には経済危機突破方策研究委員が発令された。

そして赤字からの脱却と業務拡張に対処するために29年9月18日、機構改正が実施された。(図2-4)

図2-4組織図(昭和29年9月18日付)



また28年11月1日付で熊本大学医学部河北靖夫教授に対して血液製剤に関する技術指導を依頼した。その後、福岡、長崎、鹿児島に血液センターを開設し、九州全域に輸血用血液の供給体制がようやく整った。

39年8月政府閣議決定に基づき、42年3月そのすべての業務を廃止した。

昭和30年代の組織

昭和31年7月1日、実態に即応した機能的組織としての新職制による課長が任

命された。

企画課長	谷奥 與
会計課長	友野 靖
庶務課長	近野 壽男(兼)
資材課長	濱武 正喜
研究課長	高木 一路
臨床検査課長	藏元 虎藏
化学課長	清崎 俊之
腸内細菌課長	藤岡 繁光
百ワク課長	入江 義春
ジフテリア課長	野中 實男
ウイルスリケッチャ課長	石田 弘
保存血液課長	有馬 胖也
豚コレラ・狂犬病・破傷風・炭疽課長	市原 強
鶏痘・ワイル・蛇毒・豚丹毒課長	小原 速美
ツベルクリン・血型血清課長	鈴木 義男(課長心得)
気腫疽課長	仲田 包著(課長心得)

その後、同年8月1日豚コレラ・狂犬病・破傷風・炭疽課から炭疽病関係業務が分離し気腫疽課と統合し気腫疽・炭疽課となった。

又、33年11月22日に機構の一部改正があった。すなわち総務部の企画課及び庶務課が廃止され、新たに総務課が設置され中藺淳(当時、企画課企画主任)が総務課長に就任した。

37年4月1日付で機構の一部改正が次のように行われた。

- 1) 総務部に労務課が新設された。
- 2) 技術部に日本脳炎課が新設された。
- 3) 動物用製剤部に豚コレラ課が新設された。
- 4) 動物用製剤部に狂犬病課が新設された。
- 5) 動物用製剤部に破傷風課が新設された。

6) 動物用製剤部にジステンパー課が新設された。

7) 動物用製剤部に牛流感課が新設された。

8) 動物用製剤部の豚コレラ・狂犬病・破傷風課が廃止された。

37年6月1日付で中菌淳(当時、総務課長)が総務部長に就任した。

38年4月1日付で機構の一部改正が次のように行われた。

1) 総務部に企画課が新設された。

2) 総務部に販売課が新設された。

3) 技術部に熱管理室が新設された。

4) 総務部の総務課が廃止された。

ポリオワクチンの生産

昭和34年6月19日、研究部にポリオ課が新設され、同日付で野中實男が課長に就任した。ポリオワクチン生産にあたり、ポリオ棟が当所で初めてのブロック建築となり(従来は木造建築)、内部施設も斬新なものとなった。ポリオ棟は35年3月31日完成した。

ポリオワクチンはやがて「ソークワクチン」から「セービン生ワクチン」に変わったので、それに伴いポリオワクチンの生産は中止された。生ポリオワクチンは新たに設立される株式会社日本生ポリオワクチン研究所において生産されることになった。生産担当要員は出資各研究所・会社より派遣することになった。当所は37年5月10日開催の理事会において、同所へ出資することを決定した。ほかに、北里研究所(社団法人)、千葉県血清研究所、東芝化学工業株式会社、武田薬品工業株式会社、財団法人阪大微生物病研究会が出資した。同所はその後、財団法人日本生ポリオワクチン研究所、財団法人日本ポリオ研究所となって現在に至っている。

3. 業務拡大と設備の拡充

東京連絡所開設

業務の必要上、東京に連絡員を置くことにした。昭和24年11月山田正次氏に業務を依嘱し、厚生省等関係方面との折衝、出張者との事務連絡等をお願いした。

また翌25年9月8日付にて太田忠を連絡員として採用した。当初はビルの一室を借りていたが、後に亀山家(現、東京事務所前)の2階を借り受けて連絡所兼宿泊所にした。

阿蘇支所開設

昭和37年5月10日開催の評議員会において、動物用製剤部免疫採血室を阿蘇郡阿蘇町赤水所在の阿蘇町所有地へ移転する件が決定された。同年10月同地に阿蘇支所が開設された。46年3月にはS P F動物飼育施設が完成し、生産・検定用の材料を供給することになった。

清水研究所建設

業務並びに生産量が順調に進展するに伴い、研究・製造設備が狭隘になり設備拡張に迫られた。しかし、研究所の立地条件等から古京町の用地内に研究・製造



(樹化血研及び東京事務所(昭和41年11月竣工)

設備を新設することは困難であった。

昭和43年2月26日開催の評議員会において「人体用研究製造施設新築に関する件」が提案され、決定された。その内容は地下1階・地上3階、延床面積17,490㎡、総工費約13億円というものであった。建設用地(99,000㎡あったが銀杏学園短期大学に33,000㎡譲渡して66,000㎡になった)は市内清水町大窪に決定した。これが44年8月に竣工した清水研究所である。

そして、47年4月本所を清水研究所へ移転した。旧本所は京町研究所と改称し今日に至っている。

本所第二期工事竣工

昭和56年8月22日本所第二期工事の竣工式が行われた。これは血漿分画製剤の本格的生産設備の建設であり、その内容は地上3階、延床面積5,763㎡、総工費60億円、工期1年10箇月を費やして完成した。

血液銀行廃止後、血液銀行に投入してきた経営資源の活路を見出すべく血漿分画製剤の事業に本格的に取り組んだ。その努力が新しい分画製剤の開発をもたらした。生産も拡大した。本工事はその生産拡大に対応するために設備の拡充を図ったものである。

建物はS棟と称し、設備はアルコール分画プラント、ベニロン製造プラント、小分け分注プラント及び付帯設備からなり、現在ベニロン、アルブミン、静注グロブリン、凝固因子製剤等の生産を続けている。

菊池研究所竣工

医薬品分野において永続するためには特に研究開発力の強化が重要である。そしてその実現方策として研究開発設備の拡充が必要になってくる。しかし、本所においては設備増設の法的制限、電力供給・用水供給の限界により新規設備の建設は困難であった。

そこで、新規設備の建設用地取得を目指して昭和56年夏から土地購入の作業に入り、4年有半を経て60年11月に新研究所が完成した。新研究所は約54億円を投

じて熊本県菊池郡旭志村川辺に建設された。新研究所は菊池研究所と命名され、61年早々より稼動した。

その内容は地下1階・地上5階建(建築法規上は地上6階)の研究棟、地上4階建(建築法規上は地上5階)の動物棟、地上4階建のG L P棟、地上2階建(地下1階)の機械棟、ボイラー棟等の建物・設備よりなり、延床面積は16,715㎡である。詳細については「第7章 研究開発と化血研 6. 緑の環境を求めて」に記されている。

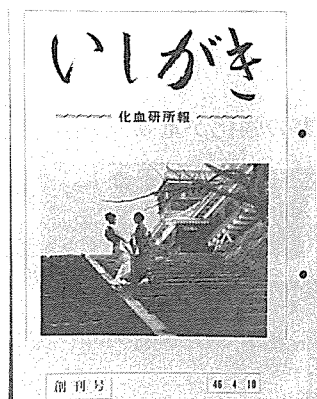
4. 経営の近代化

所内報の発刊

所内報「いしがき」が発刊されることになり、昭和46年3月2日編集委員会が設置された。

第1回の編集委員会において、所長六反田藤吉の意向に沿って、委員長の野中實男がその方針を示し、検討の結果、発刊にあたって所内報の性格は、「広報・教育を主にして所内に限り配布する。紙面構成として内容を全体的に興味本位、ソフトにもっていくようにする。」ということに決まった。

創刊号は、46年4月10日発刊された。所長六反田はその巻頭言で、「この所内報は、いわば我々の戦場にかける橋である。この橋を自由自在に利用して、相互の



所内報「いしがき」創刊号(昭和46年4月10日)

意志疎通をはかり、所務の円滑な運営に資し、所の発展、ひいては、所員一同の厚生、福利の増進に徹したい。」と所内報の役割を説いている。

表紙のタイトル「いしがき」は応募により決定された。それは「大小の集まりにより、がっちりと皆を支えている団結力、和、つながり等を表わし、また、語感が強く企業のイメージにぴったりであり、苦難の時代を乗り越える時期に力強さがある。」ということであった。事務局は総務部企画課内に置かれ、現在庶務課が受け持っている。

近代的機能別組織への変革

第五代所長として六反田藤吉が就任(昭和45年9月)するに及んで、内部体制は急速に近代企業としての形態を整備し、総合的人事管理としての資格制度、生産管理システムの導入に引き続き、46年12月に至って組織の抜本的改定が断行された。その経緯について要約すると六反田は次のように述べている。

「ワクチン業界の低迷とともに当所の業績も厳しい状況下にある。このような状況を打破し激動の70年代を乗り切るために今回の大幅な組織改定を実施した。

今回の組織改定の目的は、総合的な当所の力を強化することにあるが、個別にみると次の3点に集約される。

1) 研究開発力の強化

今後、将来に向かって大きく飛躍するためには、何よりもまず研究開発を活性化して、今までのように人体用製剤、動物用製剤に限ることなく幅広い分野の新製品を生み出すことが必要である。

2) 生産の効率化

清水研究所への集中と新しい生産管理システムの導入によって合理的、能率的な生産の推進を企図している。絶対自信のもてる高品質の製品を安く造るためにも、今までのように各課が分立している状態を脱皮し、機能的に分業化、専門化していくことが必要である。また、清水研究所への集中によって設備や人材の有効活用が可能となり、所内のコミュニケーションも円滑化される。

3) 人員の効率的活用

人件費の高騰下にあつては、いたずらに人員を増やすのではなく小数精鋭、能力中心で進まなければならない。

これを契機に従業員各位に対し積極的な協力を期待するとともに、新組織のもとでより一層の努力によって今後の発展に寄与されるよう念願する。」

また、新組織と旧組織との顕著な相違点は、46年11月所員配布の「組織の改訂について」の文書によると次のとおりであった。

1) 機能的組織の導入

旧組織はどちらかといえば全所統制がとれず、各製造部門で独立的に運営されてきた。これに対し新組織は機能別組織とし、機能を分けることによって専門化し効率的な組織運用と組織間の協調・協力をねらいとした。

2) 生産部門の清水研究所への集結

将来、清水研究所へ集結することを目標とした。但し、本来は全部を清水研究所に集中させる予定であったが、建物やスペースの関係で無理が生じるので段階的に進めることになった。先ず、第一段階として完工と同時に研究部、技術部、48年12月の組織改訂を機に総務部、生産管理部、その後営業部が移転し、最終的に第二製造部が移転することによってその目標を達成した。

3) 担当理事制と常務会の新設

寄付行為を所定の手続きを経て改訂することで所内理事の定員を増加し、そのうち若干の常務理事を設けた。常務理事は原則として部長職から離れ各部門代表としてではなく所全体の立場から全所的、総合的な経営判断が下せるようにした。さらに、組織が機能的に改訂されたのに併せて営業担当理事、生産担当理事のように機能別の担当理事制を設けた。これにより組織間調整の円滑化が期待された。また、常勤理事で常務会を構成し、最高方針案や執行計画を討議し決定するとした。

これらのために組織制度改善委員会を設置し、その事務局として組織制度調査室を置き、調査・分析・立案・導入実施・フォローをすることになった。

尚、コンサルタントとして株式会社日本経営開発研究所(所長 志達秀雄氏、現在は所長 鍵山整充氏)の絶大なる支援を得て実施され、改善目的を達した。

生産管理システムの導入

昭和46年に製造部や生産管理部が設けられるまでは生産に関する特別の役割は分化されていなかった。一つの課が生産管理、工程管理、品質管理までのすべてを行うという状態であった。46年の組織改訂で分業と協業による機能別組織ができて初めて生産管理システム導入の意義が生かされた。

生産管理とは、人・物・設備の総合的効率的利用を図るため、企業の生産活動を計画し統制することを目的とするが、当所の生産管理システムも次の内容を目的とした。

政府やその他の公的機関から特別の財政援助を受けていない当所の場合も収益の追求は当然の行為であって、それなくしては公益法人としての存在意義さえ失われることになる。したがって研究開発においても、生産活動においても常に「利益志向」が必要である。この「利益志向」の下、材料・設備・労働を適切に組み合わせることにより、初めて効率的な生産活動が成り立つのである。言うまでもなく、収益部門においては「利益志向」を基準としたこの生産管理システムによって展開されねばならない。

職務分掌規程の明確化

昭和46年に近代的機能別組織の変革が行われたが、これと並行して各部門の職務分掌と各管理職位の責任と権限、稟議決裁手続を明確化し、業務執行の責任体制の確立と運営の効率化を図る必要があった。

そこで、組織制度調査室で職務分掌規程(職務目標・職務内容・職務権限)、稟議決裁手続(稟議手続・決定基準)がまとめあげられ、常務会の承認を得て、47年1月22日より施行された。

経営基本方針の確立と長期経営計画策定

昭和35年以降日本は超高度成長により、経済社会情勢は急速に変貌し、社会機構も複雑多岐となった。このような情勢に対応するには、寄付行為に規定する大

綱だけを指針として経営運営することは困難かつ危険な時代となった。時代に適応する経営を実施するために、運営の基本方針を定める必要があった。この経営基本方針策定のため、主要項目について管理職以上が参画し繰り返し徹底討論を重ね、常務会が最終的な統一見解をまとめ48年2月1日にこれを実施することになった。

翌年度以降、業績は2桁の成長を続け、57年度には売上規模で200億円以上になると見込まれるほどになった。このため規模拡大に応じた経営体制を作り上げることが根本課題となってきた。そこで課題解決のために長期経営計画の策定が要請された。

58年から62年までの5箇年長期経営計画策定には部長会メンバーがあたり、常務会の承認が得られ幹部に周知された。

これによると、この間の重要課題として次の6つが挙げられた。

- 1) 販売5箇年計画の遂行と売上高経常利益率20%の確保
- 2) 血液製剤の業績維持に万全を期す
- 3) 研究開発を強化し、新製品開発を促進する
- 4) 生産技術力の発揮と生産性の向上
- 5) 組織見直しと改編
- 6) 菊池研究所の建設と稼働

電算機の導入とEDP化の推進

昭和44年8月に最初の電算機として超小型の日本無線J-110が導入され、経



電算室(昭和59年頃)

理・給与・減価償却システムが稼働をはじめた。その後、富士通FACOMが採用され機種を拡大し、今日におよんでいる。採用システムも原価計算・販売・臨床検査システムに拡大され、57年には各出先間に販売システムのオンライン化が完成した。さらに59年8月にはFACOM-V870が導入された。

その後、生産管理システム、販売管理システムの拡大、経営管理システム、IBMオフコンの導入による人事情報管理システム、パソコンによる企画室や庶務課等のOA化が進められることになった。

堅実経営による規模の拡大

昭和48年に制定された経営基本方針によれば、当所は中堅企業で密度の高い経営を行うことをうたい、経営基盤の確立を図るため自己資本比率70%以上を目標に設定している。経営基盤が堅固であれば、金融上、販売上も独立の姿勢が維持できるからである。このような観点から利益処分は納税以外はすべて内部留保することに努めてきた。

発足以来の儉約による財務体質の強化が幾多の経営危機を救ったことを常に経営陣は肝に銘じて、浪費を戒めた。

48年秋以降の二度にわたるオイルショックで企業が減量経営を余儀なくされるなかで、当所は49年以降57年まで10年余りにわたって2桁の成長率を遂げることができた。その牽引力となったのは、血漿分画製剤、とりわけベニロンの開発成功であった。

TQC活動の展開

常に「お客様のために」を共通の目的に、研究所全体が一体となって全職員が全職場で活動を展開する小集団活動—TQC活動—が展開されている。

昭和56年株式会社日本経営開発研究所から講師に竹花健氏を迎え、常務会、管理職、職員のTQCの教育訓練が実施された。そして、所長六反田藤吉をTQC委員会の委員長に、その推進部会の部会長に生産担当理事野中實男を選んで、第1回TQC活動が、56年10月から実施された。80余のTQCグループが自主的に

当所の体質改善運動に取り組み、翌年8月には全所挙げてTQC発表会が実施され、成功を収めた。年ごとに内容の充実が図られ、毎年1回の発表会が開催されて一大小集団活動として定着してきている。

提案制度の導入

経営参画の一つとしての提案制度が当所に導入されたのは昭和59年10月1日である。この制度は従業員が職場で困っていることや他の部門や研究所で改善改良を行うことを提案することによって、コストダウンを図り、生産性向上に寄与するものである。

提案の範囲は業務の改善改良や安全作業による環境改善、作業標準の改善、新技術や新製品開発のテーマとなるアイデアや計画も含まれる。

提案は、委員会で検討され受理されたものには賞金が支払われる。これらの提案は関係部門に通知され、実践に移される。すでに数千万円のコストダウンを生み、あるものは特許や実用新案等の工業所有権の出願手続きがとられたものもある。しかしながら提案件数はなお十分とはいえず、一層の努力が必要である。



第1回TQC発表会(昭和57年8月20日)

5. 人事処遇制度の確立と福利厚生への推進

育英制度

育英事業は昭和22年4月1日から実施している。

その奨学生に関する内規には、次のような趣旨がうたっている。

「財団の使命に鑑み自然科学の昂揚に資する目的を以て、奨学生の育英を設け、人物、学業共に優秀なる学生に奨学資金を支給する」

しかし、現在、適用については再検討すべき時期にきている。

夏季レクリエーション、大運動会及び創立記念式典

夏季レクリエーションが実施されるようになったのは、先輩諸兄の記憶をたどれば、昭和27年の夏からということのようである。昔は、レクリエーションという横文字の観念ではなく、慰安旅行というのが社会通念であった。30年代の中頃から、レクリエーションというようになったようだ。

35年頃までは、全所員バスを連ねての日帰りの海水浴が普通であった。それ以降は課室単位で実施されるようになり、日程も1泊2日の旅行に変わってきた。48年から部単位となり、実施日も全所統一されるようになった。

第1回の運動会は23年5月15日に行われた。その後は、創立記念行事の一環と



創立20周年祝賀式(昭和41年6月25日)

して、10周年、15周年及び20周年時に開催され、更に所員の福利厚生の一環として実施する運動会として45年以降毎年10月10日開催と決め、全所員参加のもとに実施するようになった。

合同忘年会は、全所員が一堂に会し、一年間の苦勞をねぎらうと共に日ごろ疎になりがちな所員の交流の場として、実施された。各課室バラバラに実施されていたのを福利厚生委員会が統一実施の意見具申を行い、42年12月28日の仕事納めから統一実施された。以来一回の中断もなく続けられている。

一時期不況のなかで、銀杏学園短期大学3階講義室を貸し切り、折詰と酒少量の簡素な忘年会となったこともある。

52年からは名称も創立記念祝賀会となり、当所の創立日(12月26日)を祝う方向に主眼をおいて実施するようになった。永年勤続者表彰も加えられることになり、形式も式典と祝賀会ということになった。

企業退職年金制度の導入と充実発展

いかなる企業にあっても従業員が安心して働ける環境を作ることが企業運営を円滑に推進させる上での絶対かつ不可欠の条件である。また、そうした企業こそ有能な人材が集まる。

発足後約20年を経過したのを契機に昭和39年「適格退職年金制度」の導入に踏み切り、運用を大和銀行に委託した。これは、38年に税法による「適格年金」制度が認められた翌年ということを考えれば、きわめて早い時期での決断であったといえる。

この制度のメリットは、企業が経営不振に陥っても退職金の支払いが積み立て額の範囲で実行できることにある。

能力主義的資格制度の導入

昭和40年代初めの成長発展で従業員も680名を擁し、年間利益も4億円となり、常に生々発展せざるをえない企業経営体に変容したが、43年頃から業界の業績低迷とともに当所の業績も停滞を余儀なくされた。

そこで、将来への対策として45年6月に労使双方10名からなる「人事制度改善委員会」が発足し、約半年にわたり13回の検討審議を重ねて人事制度に関する改善案を労使双方の機関に答申した。その後、それぞれの機関の決定を受けて46年4月から「資格制度」が導入されることになった。

導入した「資格制度」は総合的人事管理と言われ、採用から配置異動、評価、賃金、昇進昇格、教育すべてを網羅し、その基本に資格制度を置くものであった。

その考え方は日本の経営の特質である終身雇用制、年功序列制、企業内労組を配慮した画期的なものであり、労使は運命共同体であるという事実を理論的に構築するものであった。そのためには企業発展の基本となる生産性向上(付加価値の向上)に労使が取り組むことが前提となることをうたっていた。

その骨子は、職務遂行能力を重視するが年功も配慮すること、職務遂行能力の評価のために職務調査、職務評価、職務分類を行って職級・職群を設定すること、昇格基準、昇格試験基準を明らかにすること、賃金テーブルを公表し、将来の設計を可能にしたこと等であった。人事評価システムを全所員に公開し、評定後面接を義務づけたことなど、当時の制度としては非常に進歩的であった。

ところが、制度導入直後の協定更新の際、能力主義を緩和する方向で修正がなされ、一時後退した格好となった。

しかし、58年の定年延長を機に、再度46年の導入時並みの能力主義への変更を行い今日に至っている。

団体定期保険制度による災害補償の充実

団体定期保険は役員、所員及び関連会社への出向所員等の不慮の災害に対して見舞金・慶弔金等を支給するもので、福利厚生の実をを図ることを目的としたものである。

導入後、昭和48年11月1日に現在加入の団体定期保険に切り替え、52年4月1日に団体定期保険労災上乗保険を中心に制度の充実を図った。

所内預金制度と財産形成貯蓄制度

所内預金制度は「労働基準法」第18条に基づいたもので、従業員の貯蓄奨励と生活安定を目的として、昭和48年12月26日に労使協定が成立し実施された。

財産形成貯蓄制度は「勤労者財産形成促進法」に基づいたもので、所員の貯蓄奨励と持家取得を奨励し従業員の生活安定・向上を目的として51年9月17日労使協定が成立し実施された。

週休2日制の導入

政府機関の推進の要望と先進工業国のわが国に対する「働きすぎ」の反発とが相まって、後ればせながら週休2日制が多くの企業で実施されるようになった。また、化血研労働組合はかねてより週休2日制導入について労働時間短縮と併せて要望していた。

そうしたなか、昭和49年8月所長六反田藤吉の指示を受け導入準備委員会が発足、検討審議を重ね翌50年2月常務会は導入を決定した。当時週休2日制の主眼ともいえるべき週40時間労働については政府機関が50年代後半の展望として打ち出していたが、当所はすでに10年前から到達していた。それゆえ週休2日制の導入については今後生産性を上げること(すなわち人員を増やさない、残業を増やさない、納期を遅延させない、生産増に努める)を前提に、当面する諸懸案を解決、必要な準備の後に移行することで、この年5月9日具体案を決定、2箇月間の準備期間を設け、7月1日より月2回週休2日制を実施した。

名誉所員推戴制度

創設揺籃期の厳しい時代に入所し、今日の発展の基礎造りに邁進し、以来永年在職し発展に多大の貢献をし特に功績が顕著であった者、または役員として永年在職し運営に関し特に功績のあった者で、人格識見に優れ社会的にも模範となるべき人物(基準: 公的表彰を受けた者、新制度による勲章受賞者、これらに相当する者)が名誉所員に推戴される。推戴は常務会で審議し理事会に推薦し、理事会で決定し、評議員会の同意を得て行われる。

任期は終身であり、所長より推戴書が授与される。

第一号として石田弘氏が昭和51年7月28日に、第二号として市原強氏が53年9月1日に推戴された。

所友制度の発足

昭和58年4月1日新人事制度導入に伴い、所友制度が発足した。

終身雇用を前提に事業経営を行う当所にとって、定年退職後の所員が当所に何らかの関わりをもつことは、これからの高齢化社会においては一つの重要な福祉になる。「所友」は福祉施設の利用、所有する各種施設利用権の使用、所行事への招待等の特典を受けることができる。この所友制度を通じ所員たる期間のみならず生涯にわたる福利厚生の便宜を受けることが可能となった。

成果配分システムの確立

企業が存続発展するためには付加価値を増大しなければならない。付加価値の増大は現在から将来にわたる従業員の生活の安定を保障する。すなわち、企業が成長発展すれば賃金の原資が多くなり高賃金が可能となる。また、企業が大きくなると仕事の範囲も拡大し、昇進も早くなり、働き甲斐も出てくる。反対に企業の業績が悪くなると昇給も賞与も少なくなり、昇進も頭打ちとなることは当所の過去の歴史で経験していることである。このような経験から、企業と従業員の関係が事実として運命共同体であることを理解できる。

この考え方を具体化したのが賞与に関する成果配分システムである。このシステムは労使で構成された成果配分小委員会で検討を重ね、労使間の協約として締結し昭和52年度から実施された。

国内外への留学制度

外部の先端研究機関等と積極的に提携し、新技術の導入、共同開発を推進する一方、所員の専門技術の向上及び専門知識の充実を図り、将来を支える有望な人材の育成のため国内外の大学・研究機関への留学派遣制度が設けられている。

特に国内の医科系大学院進学については「医科系大学院留学規定」が設けられており、厳しい選考基準で実施されている。

定年延長と新退職金制度

昭和58年4月1日実施の新人事制度は定年延長と退職金制度の大幅な変更を伴うものであった。

まず、定年延長は従来の57歳定年を60歳に延長するものであった。それに伴い次の問題を解決し対応を図った。

1) 処遇面における能力主義の強化

資格制度の能力主義化を進めた。

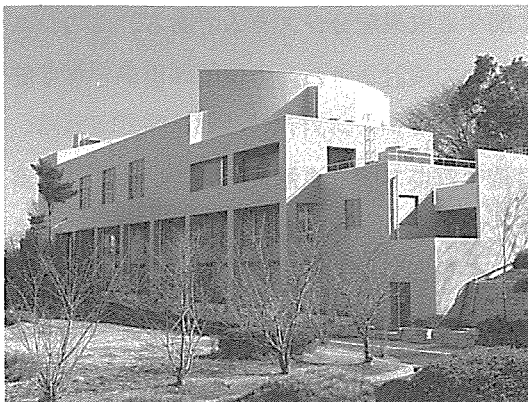
2) 高齢者の適職務開発

職務＝賃金という形での職務給賃金体系を導入した。すなわち、57歳まではある程度の年功序列は是認するが、それ以降60歳までは完全な能力主義(職務給)の形をとった。

次に、退職金制度については退職金を資格別勤続別の金額表示方式に変更した。これは自分の資格と勤続さえわかれば退職金表により即退職金がわかるものである。

特別福祉基金制度と厚生会館「ふれあい」の建設

昭和58年の資格制度の変更の際にさらに特別福祉基金制度が設けられた。これ



厚生会館「ふれあい」

は労使が一丸となって協力し、種々の努力を行い、付加価値増大に努めた結果を具体的な形で表しその努力に報いる方法である。

この特別福祉基金制度は53年に賞与に関する「成果配分システム」として導入したものをさらに発展させたものである。すなわち成果として蓄積したものの一部分を基金として所員の福利厚生施設の建設に充てるものである。この制度により設けられた特別福祉基金委員会は58年12月より20回余りにわたって検討を重ね、まず厚生会館の建設を答申し常務会の決定を得た。本所入口に3階建ての会館が総工費6億円弱をかけて60年5月に着工された。200人収容の食堂や喫茶室、和洋室、会議室を備え3階には600人収容の大講堂(映写装置付)と別棟にアスレチック室をもつ内容・規模を誇るものである。

また、60年10月に完成した菊池研究所には、この基金の一部を充当して軟式野球も可能な広さをもつグラウンドと全天候型テニスコート2面を建設した。

※昭和61年12月 厚生会館竣工、会館名称については所員より募集を行い、「ふれあい」と命名された。

給与振込制度

10年余り前から給与振込制度の導入を労働組合に申し入れてきていたが、金融機関のサービス網の拡充に伴い給与振込制度導入の気運が盛り上がった。やがて、「給与振込制度委員会」が設置され、同委員会より昭和59年3月26日に、「給与振込制度に関する答申書」が提出され、労使協定の後、59年8月試行、9月より実施された。

本制度導入は盗難等の事故防止、事務の合理化、生産性向上に資するとともに所員の金融機関の有効活用と生活の合理化に寄与することになった。

住宅融資利子補給制度

昭和30年8月20日に第一次住宅貸付金制度を実施、48年11月1日に第二次住宅貸付金制度(職員住宅資金融資制度)を実施し、更に60年10月22日に現行の住宅融資利子補給規定を実施した。

本制度は従業員に対する自己の持家取得の助成のために取引銀行と提携し従業

員の住宅資金調達の便を図り、もって従業員の福祉の向上を図ることを目的としている。

これらの人事処遇制度の導入については、故中蘭淳常務理事の力にあずかるところが大きかった。

故中蘭淳常務理事は大正10年1月26日、後の航空師団長中蘭盛孝中将の長男として生まれた。昭和6年、父親の熊本第六師団赴任とともに熊本県立中学済々黈に学び、その後、京都桃山中学に転校した。10年東京陸軍幼年学校に入学した。幼少の頃より頭脳明晰で、コツコツ勉学のタイプではなかったが成績は常に優秀であった。

12年12月東京陸軍幼年学校繰り上げ卒業後、陸軍予科士官学校に入学した。13年陸軍士官学校入学、15年抜群の成績で恩賜の時計を拝受し砲兵科を卒業した。卒業後、直ちに満洲ハイラル野戦砲兵第13聯隊に赴任し約2年後、選ばれて野戦砲兵学校に転任し砲兵戦術の研究、将校教育に邁進し多大の功績をあげた。しかし、志半ばにして終戦となった。

25年1月当所に入所、33年11月総務部総務課長、37年6月総務部長を経て49年2月企画・総務担当理事、57年7月企画・総務担当常務理事に就任した。

当所の創設期に動物用ワクチン部門への進出、血液銀行の開設、販売組織の強化等を行ったとき、これらに関する関係官庁との折衝、事務手続き等について部長を補佐する立場で常に抜群の調査、情報収集、事務処理を行った。細心慎重な気配りを外に出さず、奔放とも思える姿で人に接し、信頼と親近感を与えた。

46年の組織、人事制度の大改革に当たっては担当として遺憾なくその力を発揮した。また、分画製剤製造プラントの建設等に際しては、それが当所にとって過去に例のない大型設備投資であったにもかかわらず、財務担当としてみごとに成功に導いた。前途尚為すべきことの多い時に病床につき、薬石の効なく58年10月15日に62歳の生涯を閉じたのはまことに残念であった。

6. 営業の拡大

創設～昭和25年度(頒与時代)

創設された昭和20年度の売上高は35万円にすぎない。創設が20年12月26日であるから約3箇月間の売上ということになるが、これはGHQの要請による痘苗の売上がほとんどである。

21年にはコレラワクチンが製品化され、売上高も817万円に上昇した。そしてこの年社団法人細菌製剤協会が設立された。

22年度には1,400万円、23年度もほぼ同額の売上高を示した。

24年度になり売上高は前年度比で約4倍の5,112万円に達した。

25年は、発疹チフスワクチンの米軍向け需要(朝鮮戦争特需)が売上に大きく寄与した。また、動物用製剤の製造に着手し、豚コレラ予防液が製造販売された。その販売先は純然たる官需用で、各県の畜産課であり、この年の総売上は8,300万円に達した。また、熊本県下一円の販売を担当する当所全額出資の細菌製剤販売株式会社(初代社長 小山信説、初代販売課長 斎藤亦男)が設立された。

昭和26年度～昭和40年度(売上高一億円台から十億円台へ)

売上高が初の1億円の大台に乗ったのが昭和26年度である。この売上高は多分に朝鮮戦争特需の影響で達成されたものである。



福岡血液銀行(昭和31年)

動物用製剤、特に豚コレラワクチンは、動物用製剤部長の市原鶴雄が受注獲得のため陣頭に立って各県を回った効果が出て、その需要が著しく伸びた。そして、血液銀行が28年に設立され、29年に輸血用保存血液の製造許可を取得した。

保存血液業務は相当以前から日本ブラッドバンク（現在の株式会社ミドリ十字）や日本製薬株式会社あるいは広島血液銀行等が営んでおり、当所は後発メーカーながらこの業務に参加した。やがて、先発各社と激烈な競争関係におかれたことは当然で、そのシェア確保には相当の販売努力を要求された。

29年度の売上高は、血液製剤の1,900万円を含め、総額で9,500万円、翌30年には保存血液の増加によって総額で1億2,600万円となった。この頃からようやく県外への保存血液輸送が可能になり、九州地区の主要県に血液銀行の代理店を設置するに及んで病院需要に対応できるように整備された。

31年に福岡血液銀行・福岡支所（初代支所長 久具博雄）が開設される頃には医療分野で保存血液需要量が急増した。31年度の売上高は1億6,200万円で、このうち保存血液はほぼ50%に達する約8,000万円となった。

また、32年にはAアジア57型インフルエンザが猛威をふるい人体用ワクチンの売上が急伸したこともあり、総額2億2,800万円の実績をあげた。

33年当時、販売は企画課が行い、そのなかに血液販売の係とワクチン販売の係の2つが含まれていた。また、大阪連絡所には連絡所長の照山虎壽と武井誠の2名が配置され、東京連絡所には連絡所長大谷信夫の下に佐藤正己と下藺昌幸が配属された。同年11月に総務課（初代課長 中藺淳）が新設され、販売活動を行った。



所外冷房への製品運搬（昭和30年代）

血液販売係には主任以下7名程度が配置され、当直担当者は深夜の血液配達に備えていた。配達はオートバイで行われた。一方、ワクチン係はほとんどが県庁回りだったこともあって、その配置人員は2～3名程度にとどまっていた。33年度の売上高は2億6,400万円になった。

翌34年、新たにポリオ課(初代課長 野中實男)が設置された。その翌年の35年に北海道を初め全国でポリオが大流行し、ポリオ不活化ワクチンの緊急生産供給が行われた。35年度の売上高は4億6,100万円に達した。また、同年には長崎血液銀行・長崎支所(初代支所長 村方正信)が開設された。

37年度に年商は初めて10億円台に乗った。36年頃から人体用では日本脳炎、インフルエンザワクチン等、後の大型製品に発展するウイルスワクチンの黎明期を迎えた。

しかし、ポリオ不活化ワクチンは生ワクチンに切り替えられたため販売品目から姿を消した。

また血液銀行関係では、その後の命運を分けたといってもいい39年8月の閣議決定によって全面撤退という重大方向転換時期に直面することになるが、鹿児島県の要望に応じてこの年、献血と預血制度のみの鹿児島血液銀行(初代支所長 平石幸作)を開設した。なお販売業務はそれまで総務課の一部であったが、38年4月、総務部(部長 中藺淳)に販売課(課長 津原順男)も発足した。40年度の年商は、14億4,100万円と急伸した。

販売拠点の拡大

昭和25年10月3日、小山信説を初代社長として、当所全額出資の細菌製剤販売株式会社(以下、細販)が、熊本市の本所(現、京町研究所)に設立された。資本金20万円であり、増資されることなく今日に及んでいる。

細販は、熊本県一円を販売網とする卸・小売販売会社で、当所製剤を販売するため設立された。細販の設立に当たっては、熊本県当局の指導があった。歴代社長は二代目竹屋男綱(当所四代所長)、三代目六反田藤吉(当所五代所長)、四代目平山道雄である。

27年10月2日、福岡市住吉町に化血研製剤販売株式会社が設立され、代表取締役に吉野三夫氏が就任した。当社は名前の示すとおり当所の販売代理店であり、販路は福岡県一円である。資本金100万円でスタート、そのうち10万5,000円を当所が引き受けた。

同年11月10日、藤本正男氏が代表取締役に就任した。爾来、藤本氏は会社経営の任にあたっていたが、やがて健康上の理由により経営の全面的移譲を申し入れた。協議の結果、45年12月藤本氏等の所有していた株式すべてを引き受け、代表取締役に高田留を選任した。

46年2月23日、同社の子会社である生化学薬品株式会社を吸収合併した。現在事務所は福岡市中央区桜坂にあり、資本金600万円である。

関東以北の販売拠点として東京事務所業務から販売部門を分離することとし、28年5月25日、代表取締役加藤恭平氏が発起人となり、資本金300万円で株式会社化血研を設立した。これに先立ち当所は28年5月4日開催の理事会において、同社に対し160万円出資することを承認した。同社の業務内容は当所製品の販売が主なものである。36年の小児麻痺の大流行前後のポリオワクチン等の緊急手配等防疫に貢献した。その後、当所では株式の全部を所有することになり名実ともに当所直営の代理店となった。現在資本金3,000万円、所在は東京都港区白金台である。

当所の販売代理店として関西地区及び四国の一部を受け持った株式会社大阪診療協力社(大阪市淡路町)があった。しかし、業績が悪化した同社をバックアップ



大阪事務所(昭和55年)

するため、29年10月13日付で新忠信(当時、企画課員)を派遣するとともに同社内に大阪連絡所を設置し、新を主任とした。

翌30年1月15日、照山虎壽(当時、企画課長)は同社の業務管理のため大阪駐在を命じられた。照山は大阪連絡所長を兼務した。その後同社は倒産、35年4月1日付をもって照山他の所員は大阪連絡所において大阪地区の販売に専念することになった。

36年7月20日の評議員会において、同日付で大阪事務所を開設することを承認議決した。その後、一時大阪事務所に名古屋連絡所(名古屋市)を設置し、嘱託1名を駐在させた後、廃止した。現在、大阪事務所は大阪市東区博労町に在る。

また、長崎県一円の販売代理店として長崎県薬品株式会社に販売業務を委託していたが、同社は経営上、その存続が困難になった。協議の結果、30年2月16日同社内に長崎連絡所を開設し、3月10日吉永義彰(当時、企画課員)を主任として長崎駐在を命じた。同年4月1日近野壽男(総務部長)は長崎出張所長兼務を命じられた。長崎県薬品株式会社は解散され、同社の中村覚他4名は出張所要員として採用された。

このことについては、30年4月27日開催の評議員会において同年7月5日付で長崎市羽衣町に長崎出張所を開設することを承認議決した。現在、長崎出張所は長崎市松山町に在る。

昭和40年代(動物用ワクチンの飛躍、インフルエンザワクチンの危機)

昭和41年代初期はニューカッスル病の大流行や、血液銀行業務の廃止、さらには清水研究所の開設等、重要な時期となった。特に、41年の分画製剤の製造開始は、後年の飛躍の源となった。

ニューカッスル病ワクチンについては、全国的な大流行に対して独占的に緊急生産を行い売上高は一挙に上昇、動物用ワクチンだけで42年度には10億2,000万円に達し、総売上23億3,000万円の約半分を占めた。

このニューカッスル病ワクチンの緊急生産は深夜作業による包装でも間に合わないほどであった。人体用のインフルエンザワクチンと同様に孵化鶏卵原料から

の製造であったことが人体用製剤技術と動物用製剤技術の交流をもたらし、その生産性がとみに向上したことは一つの収穫であった。

48年にインフルエンザワクチンが国家検定大量不合格という事態になり、得意先等に多大な迷惑をかけたが、全所挙げての団結と危機意識の高揚によってこの難局を乗り切ることができた。

一方、研究開発ではまず静注グロブリンの開発に着手した。また動物用では47年米国・メルク シャープ アンド ドーム株式会社との技術提携によるマレック病ワクチン(製造：当所、販売：マルピー・メルク シャープ アンド ドーム株式会社)の製造をはじめ、翌48年には独自の開発による豚伝染性胃腸炎ウイルス予防液(TGE)が製造販売され、49年度の動物用製剤の売上は15億円に達した。

また、臨床検査試薬の先駆けとなった精度管理用血清「ネスコールX」が日本商事株式会社より、オーストラリア抗原(B型肝炎ウイルス)検査試薬「Au抗原キット」が三光純薬株式会社を通じて発売された。これらによって総売上高は初めて30億円を超え、31億3,000万円となった。

昭和50年代(血漿分画製剤の飛躍、ベニロンの販売開始)

昭和51年に至って、待望の分画製剤「静注グロブリン」が発売された。すでに同種の製剤(西独ベーリングウエルケ社が開発製造した同じペプシン処理による「ガンマーベニン」)がヘキストジャパン株式会社により輸入販売されていたが、国内開発品として注目を浴びた。これは、当初は日本商事株式会社から九州地区を除く全国に発売された(九州地区は自販)。

同年には大日本製薬株式会社との間に動物用ワクチンの取引も開始された。ただこれは既存の代理店網の間隙を補う意味での並行販売に留まり、独占的販売を与えるものではなかった。ともあれ51年度売上高は41億1,000万円となった。

52年には森下製薬株式会社と静注グロブリンの販売契約が成立したこともあって、売上高は54億円に上った。

53年には、全国の日赤血液銀行に供給していた保存血液の採血瓶(ACD液)がバッグに切り換えられ、年間で1億5,000万円の売上減を生じたものの、静注グロ

ブリン、及び52年から販売を始めたアルブミンの伸長によって、69億5,000万円の売上を上げた。

54年度は人体用18億円、動物用19億円、分画製剤54億円等合計95億円を売り上げた。これは静注グロブリンの販売拡大とともに血液凝固第Ⅷ因子製剤「コンファクト8」が、ようやく販売軌道に乗ったことも要因となった。

49年以来帝人株式会社と共同開発を進めてきた「ベニロン」の開発に成功し、販売が開始された。ベニロンは55年2月1日付薬価に収載され、製造元：当所、総販売元：帝人株式会社、販売：藤沢薬品工業株式会社(ただし、九州地区は当所が、東京都は帝人株式会社が販売)によって全国に発売された。

当時ベニロンは、世界初のインタクトタイプの静脈注射用グロブリンとして医薬業界の注目を集めた。

ベニロンの発売で売上高は、一挙に157億円(55年度)となり、このうち分画製剤はアルブミンの伸長もあって108億円、全体の68%を占めるに至った。

56年度には190億円、57年度には220億円の売上高となった。

58年度に至って国内のグロブリン製剤の市場規模は約900億円になったが、その後、国の医療費抑制策としての薬価引下げや使用抑制策に加えて後発メーカーのインタクトグロブリン市場への参入や、アルブミン製剤の輸入増大などによって、シェア争いが激烈化し、販売価格も下降の一途をたどり、57年度をピークに売上高は減少し始めた。

59年3月の薬価引下げでは、ベニロン、アルブミンなどの主要製品も対象となり、58年度に引き続いて、59年度、60年度も減収減益となった。60年9月に発売された加熱血液凝固第Ⅷ因子製剤「コンファクトF」、加熱血液凝固第Ⅸ因子製剤「ノバクトF」等、新製品にかかる期待は大きい。

一方では、国内市場だけでなく海外市場にも目を向け、その足がかりをつくるべく動きがようやく始まった。

7. 対外的事業と所内行事

家畜衛生講習会

第1回は昭和28年に、32年以後は隔年ごとに、いずれも熊本で開催され60年までに17回を数えるに至っている。

当初は九州各県の家畜保健衛生所勤務の獣医師を対象とした実技中心の講習であったが、熊本県や農林水産省の理解と協力もあり、その後全国各県へと拡大し、内容も講義主体の新技術や新知識の普及の一助になるものへと企画されるようになった。これは家畜衛生行政の方向や家畜伝染病を含めて日本の畜産界変遷の歴史と軌を一にしているといえる。

なお、第17回の参加者は100名を超え、参加者の所属県も30県近くになるまでに発展している。

阿蘇シンポジウム

昭和52年から毎年開催され、60年には第9回目を迎えるに至った。このシンポジウムは、その名の如く阿蘇郡長陽村湯の谷温泉の阿蘇観光ホテルを会場として行われている。

微生物学、免疫学を主柱とした基礎・臨床部門に関する斯界の専門研究者が講演するもので、参加者は個人の費用負担にもかかわらず、例年参加希望者が殺到しており、会場の収容力が百数十名ということもあって人選に苦慮するほどである。

講演内容はその時点において斯界の最高水準にあるので、これはモノグラフとして株式会社南山堂から上梓され、その一部をシンポジウムより全国の関係者に贈呈するなど、この分野における医学の進歩に大きな貢献をしている。

このシンポジウムは国内でも有数のシンポジウムと認められるまでに至っているが、これも偏に、お世話いただく諸先生方の御理解と御熱意によるものである。

学校法人銀杏学園 銀杏学園短期大学

当所において細菌学ならびに血清学的検査技術を修得し、外部へ出て活躍する者が増加しつつあったが、昭和33年12月衛生検査技師学校・養成所指定規則が発令されたのを機に、いままでの教育実績を基礎にして翌34年3月当所内に化血研衛生検査技師養成所が設立され、同年6月に第一期の新入生を迎えた。

その後、35年4月に熊本医学技術専門学校と名称を変更し、衛生検査技師学校として広く保健医療界に大きな貢献をなしてきた。

しかし、近代科学の長足の進歩につれて衛生検査業務はただ公衆衛生面だけでなく、疾病の診断治療および予後の判定など医療面においては不可欠となり、しかもその内容はいよいよ複雑専門化し、質・量ともにまた向上、増大してきたので、これに携わる衛生検査技師の学識技術の一層の向上が要望されるようになった。そこで、この学校を土台として銀杏学園短期大学が43年に設立された。

さらに、45年衛生検査技師法の一部改正に伴う措置として専攻科を設置し、改正法による臨床検査技師国家試験資格が与えられることになった。その後、着実な歩みを続け学業の重要性、知識の向上をめざし、改正法による新学制への諸般の体制も整い、47年9月3年制への学制変更の届出をなし、48年1月これが受理され、同年度より新制度による短期大学として発足した。また、新たに58年4月1日2年制の看護科を設置し現在に至っている。

現在、所在は熊本市清水町大窪819番地である。

医療法人杏和会 城南病院

昭和28年4月結核療養所「保生園」として駒松博士により創立された。その後、34年4月熊本県衛生部および熊本大学医学部の要請により当所がその経営を引き受け、医療法人松寿会緑ヶ丘病院としてスタートした。同時に、呼吸器科、一般内科、整形外科の診療を開始した。さらに、40年7月には精神科、神経科を増設した。

44年10月には医療法人松寿会緑ヶ丘病院を廃止し、医療法人杏和会城南病院として再度発足し、53年7月結核病棟廃止、59年4月皮膚科診療を開始し、今日に

至っている。

現在、病床数240床、診療科目は内科、小児科、整形外科、理学診療科、皮膚科、呼吸器科、神経科、精神科(含む老人病棟)を擁する病院となった。

所在は、熊本県下益城郡城南町舞原である。

化血研業績発表会

当所の技術の集積と波及は、創立の理念にももられているとおり、長年にわたり実施され、培われてきたところであるが、それらは各部門にとどまる傾向にあった。昭和46年組織改革が実施された際に、研究開発力の強化が第一の目標とされ研究開発部門が独立し、その技術の向上と集積に努めることで規模が拡大され、この傾向は現在も引き続いている。その中で、所員のなかから全所的規模での発表交流の場が欲しい旨の意見が聞かれるようになった。

50年8月大友信也(当時、研究開発部長)は、固有技術の向上発展を図るため、所内各方面の研究、調査、業績をまとまった形で展開すべく、化血研業績発表会を企画し常務会に提案、承認を得た。

2箇月後の10月26日(日曜日)銀杏学園短期大学において第1回発表会が開催された。発表演題数17題であった。その後、この業績発表会は週休2日制の土曜休日に実施されるようになった。

毎年春・秋の2回、継続開催されており、60年現在で総発表演題数約300題を数えるに至った。

六反田文庫の創設と「六反田藤吉先生を偲んで」の発刊

昭和45年9月1日から五代目の理事長・所長であった六反田藤吉は、59年3月8日不帰の人となった。

その前年10月15日の総務担当常務理事中藺淳の在職中の死亡に続く幹部の不幸に、悲嘆にくれながら所葬を執り行なった。

その後、御遺族の御好意により奨学資金の寄付がなされた。それに基づいて、「六反田文庫」が59年12月1日より制定施行された。これは基金を元に文庫を創

設し、毎年文庫の内容充実を図るものである。文庫は所内に設けられた委員会が予算、書籍の決定、購入、決算等を審議決定する。

また、所長六反田は生前から雑誌等に幅広く投稿しており、その知識の幅広さ造詣の深さには目を瞠るものがあった。それらの遺稿のうち所内報掲載分については「和熟を求めて」として発行されていたが、残りのうち約80編と生い立ちから学園生活までを織り交ぜて「六反田藤吉先生を偲んで」として59年5月に刊行した。

40周年記念行事

昭和20年12月26日に誕生した当所も60年12月26日で創立40周年を迎えた。企業の存続が平均30年といわれるなかで、紆余曲折を経ながらも40周年を迎えることができたのは、ひとえに多くの皆様のご支援のお陰であることを前提に置き、その感謝の意を込めて、周年事業としては中途半端であるが、記念行事を実施することになった。

40周年行事としては次の3件が常務会で承認された。

- 1) 40周年記念式典及び祝賀会の実施
- 2) 40年史の編纂
- 3) 記念講演会の開催

1) について、60年11月28日、熊本ホテルキャッスルにおいて所内外から400名の方々に御参加いただき挙行された。



創立40周年記念式典及び祝賀会
(昭和60年11月26日)

熊本県知事細川護熙様、厚生省薬務局長小林功典様(代理 生物製剤課長補佐 青木一幸様)、農林水産省畜産局局長大坪敏男様(代理 薬事室長 河野彬様)、熊本市市長星子敏雄様(代理 助役 成松和夫様)、麻布大学学長越智勇一様、熊本県医師会会長出田邦夫様、第一勧業銀行頭取羽倉信也様(代理 副頭取 中村一郎様)から御祝辞をいただき、帝人株式会社殿、九州大学医学部教授 植田浩司様及び大阪大学細胞工学センター教授松原謙一様への感謝状贈呈、祝電披露等があり式典を終えた。

その後、大和銀行副頭取岡基弘様の祝杯の音頭で祝宴に入り、大いに歓談いただくなか、藤沢薬品工業株式会社社長藤澤友吉郎様の万歳三唱の音頭でおひらきとなった。

2)「40年史」の編纂は、創立以来一度も年史を作っていないこと、創立時代に入所された人達が退職の時期にあり、歴史と沿革を残す最後のチャンスになることなどから、「40年史」の編纂を行うことになり、59年11月に編纂委員会を設置した。

3)記念講演会の開催は創立15周年に続いて2度目である。60年9月26日、今井通子氏(登山家・医師)をお招きして、「山と私」という題で、熊本県立劇場音楽ホールに約千人の聴衆を迎えて実施され、深い感銘を与えた。

第3章 人体用製剤の発展(含検査試薬)

本章では当所及び他メーカーが伝染病を克服するための唯一の手段であるワクチン(生物学的製剤)をいかに開発し、実用化し、改良してきたかをウイルスワクチン、リケッチアワクチン、細菌ワクチン、抗毒素及び診断試薬の順に述べる。

天然痘の予防に用いる痘そうワクチンは開発以来大幅に改良されることなく使用されてきた。すなわち仔牛腹部皮膚に種苗を植え付け、数日後ウイルスを多量に含む上皮組織を掻き取り、それを乳材としたきわめて粗製の生ウイルスワクチンであった。しかし、ワクチンの普及、検疫の強化、国内衛生環境の整備等が進み、天然痘患者は激減した。さらに、WHOで進められた天然痘根絶計画が成功し、天然痘は地球上から駆逐され、昭和55年定期予防接種から除かれた。この輝かしい成果は天然痘の疫学とウイルスの感染病理をよく理解したワクチン接種戦略がきわめて適切であったことを物語る。同時に痘そうワクチンの優秀性を示すものであった。

終戦直後国内で流行した発疹チフスは、殺虫剤(DDT)による媒介シラミの駆除と発疹チフスワクチンの効果により、急速に終息した。発疹チフスワクチン生産にまつわるエピソード及びその経営的役割等については他章に譲るが、技術的にはグッドパスチュアールが開発した“孵化鶏卵培養法”の初の大量かつ実用的な導入であり、リケッチアの精製法の確立とともに、その後のウイルスワクチン製造技術の発展にきわめて強い影響を与えた。すなわち、この時培われた“孵化鶏卵培養技術”は不活化ニューカッスル病ワクチン及びインフルエンザワクチン等の製造技術に引き継がれている。

32年、「アジアかぜ」と呼称された新型のA型インフルエンザウイルス(A2型)による地球規模の大流行があった。

厚生省はウイルスの増幅源である小・中学校の学童を対象に集団的に免疫を与え、免疫という障壁により流行の拡大を阻止する戦略をとった。このためワクチンの需要が急増し、人体用ワクチンの支柱の一つとなった。その間、数々の改良

が加えられ、現在のインフルエンザHAワクチンに至っている。

一方、ウイルスワクチンの製造技術として“組織培養法”があげられる。1949(昭和24)年エンダース、ウェラー及びロビンスは神経組織以外の組織にポリオウイルスを培養させるという文字通り画期的な研究に成功した。次いでソークはサル腎細胞を用いて不活化ポリオワクチンを試作し、その安全性と効果がフランスらによって評価された。1955(昭和30)年のことである。当時米国・カリフォルニア大学に留学していた六反田藤吉(第五代所長)により、組織培養技術とそれによるポリオワクチンの製造技術がもたらされ、当所においても野中實男(第六代所長)らによりソークワクチンの製造が開始された。その後セービンにより開発された生ワクチンが使用されるようになった。ワクチンのライフサイクルの短さを痛感させられたものである。

組織培養技術は人体用ワクチンと動物用ワクチンとを問わず、各種のウイルスワクチンの開発に大きな貢献をした。人体用ウイルスワクチンにおいては、さらに野中らによって、風しんワクチン、おたふくかぜワクチン及び組織培養不活化狂犬病ワクチンの製造へと絶えることなく引き継がれ今日に及んでいる。

他方、痘そうワクチンと同じように動物そのものの組織内でウイルスを増殖させワクチンを作る技術がまだ残されている。日本脳炎ワクチンである。

当初、動物の神経組織(ウサギ、ヤギの脳及び脊髄)由来の狂犬病ワクチンによる脱髄性脳炎に類する副作用が懸念されたが、予研及びメーカーの絶ゆまざる努力により、マウス脳組織由来ではあるが、高度に精製され、副作用のきわめて少ないワクチンが開発され、日本脳炎の予防に寄与している。

この間、ウイルスの物理化学的精製法が詳細に検討された。この精製技術の蓄積は、その後のワクチン全般の品質向上並びに安全性の確保に多くの貢献をした。

また、細菌ワクチンを眺めてみると、戦後の混乱期には赤痢、腸チフス及びコレラのような急性消化器系感染症が多発していた。それらの予防のため腸チフスパラチフス混合ワクチン及びコレラワクチンが大増産され、当時の防疫に貢献した。その後、抗生物質の開発、衛生環境の整備、栄養改善等が進んだことにより患者は急減した。

現在は、腸チフスパラチフス混合ワクチンは各メーカーとも製造中止の状態であり、コレラワクチンも国家備蓄用の製造を残すのみとなった。

細菌性の呼吸器伝染病であるジフテリア、百日せきも戦後多くの犠牲者を出したが、ジフテリアトキソイド及び百日せきワクチンが普及するにつれ、患者数も減少した。

全菌体を免疫原とする百日せきワクチンは効果は優れていたものの、菌体中に含まれる内毒素等のため、発熱・局所発赤・腫脹等の副反応が強く、その改良が切望されていた。48年に改良百日せきワクチン研究会が発足し、予研及び各メーカーが中心となって内毒素をほとんど含まない「沈降精製百日せきワクチン」が開発され、実用に供されている。現在はさらに感染防御抗原のみのコンポーネントワクチンの開発研究が進んでいる。すなわちウイルスワクチン、細菌ワクチンを問わず、有効抗原のみのコンポーネントワクチンの実用化時代に突入している。又遺伝子組換え技術による防御抗原の生産や化学合成によるワクチンの製造へと技術は日進月歩で進展している。

一方、血清療法に関してはジフテリア抗毒素、破傷風抗毒素、まむし抗毒素、はぶ抗毒素及びウイルス病治療血清の研究製造を進めてきたが、現在は蛇毒(まむし・はぶ)抗毒素が中心である。

また当所は創設期から臨床検査を実施しており、その流れにより検査試薬の開発・製造も経営の重点になっている。

1. 痘そうワクチン

第二次大戦が終結した昭和20年、破壊され、混乱した国土に伝染病が流行し、予防対策としてワクチンの製造が焦眉の急となった。

そんななかで逸早く当所が米屋町にあった薬品会社の倉庫(約10坪)の一角に呱呱の声を上げたのは、戦後間もない20年の年の瀬であった。

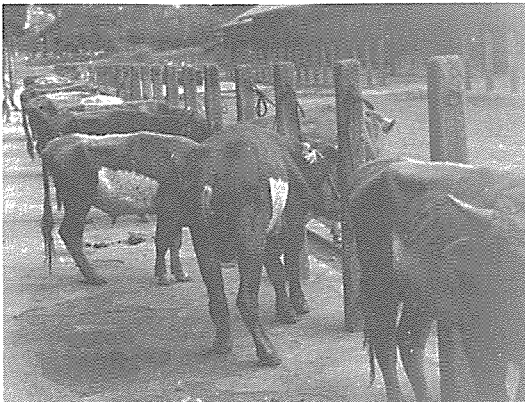
G H Q (防疫担当ボーク軍医中尉)の要請により、物資・資材窮乏のなか、10名

足らずの職員で大量の痘苗の製造が夜を徹して行われた。

24年、天然痘に対する抗体レベルが低下しているということで痘苗1,500万人分の生産指令を受けた。これが第2期の大量生産である。京都ジフテリア禍事件以来厳しい製造基準が設定され、免疫賦与を確実にするための家兎を用いたカルメット法とグロート法による発痘試験(力価試験)や、夾雑細菌数及び破傷風の否定試験等が設けられた。ところで開放状態下での牛を使つての粗苗の製造において、夾雑細菌数の規定(500個/ml)は誠に厳しく、各メーカーとも苦勞していたようであるが、当所でも種苗の接種、牛の繋留、掻き取り時における消毒をより厳重に行う以外に方策はなかった。そのほか、乳剤を加工する時点で当時米国で使用していた殺菌効果のあるブリリアントグリーンという色素を添加することで何とか基準以下に抑さえることはできたが、後年日本薬局方収載の痘苗の性状の項に、本品は灰色の混濁した云々とあり、これに抵触するということで厚生省のお叱りを受け、当時の熊本県薬務課の南田良三氏(後、県薬務課長)をわずらわし、厚生省と折衝の末、次回の局方から「灰色」の表現を改正してもらうことになったという経緯があった。

26年米国ミシガン州公衆衛生局のボーズマン博士が来日し、その折、当所も技術指導を受け、ミシガン式自動水洗牛舎が古京町の敷地内に完成した。

45年種痘の副作用問題を契機として予防接種に関する論議が活発になり、社会情勢の変化等による予防行政のあり方、ワクチンの改良等が大きな社会問題として当時のマスコミに報道された。



牛の繋留(昭和20年代)

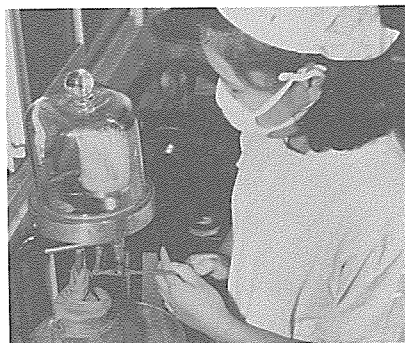
これら種痘をめぐる諸問題のうち、当所としてもワクチン株、力価試験等について検討することになった。当時日本のメーカーの間で使用されていたのは池田株と大連株であり、これらと国際標準痘苗に用いられているリスター株及びエクアドル株との血清学的な比較と、当時結成された種痘研究班による種痘後の身体諸反応との関連等を総合し、結果として次の通り要約され施行されるようになった。

- 1) 現在世界各国で用いられている株のなかから痘そうに有効であって最も反応の少ない安全な株を採用するという方策が考えられるが、重篤な合併症皆無の株は知られていない。今回対象となったりスター株が比較的に局所の反応が弱いということで、生物学的製剤基準の標準株として統一され採用されることになった。
- 2) 予研の多ケ谷、北村両博士が発表したポックカウント法による痘苗の力価検定法によると、現行のグロート法(家兔皮内反応)による判定より痘苗の力価はかなり高く、国際基準の 10^8 P F U / ml に達している。国際基準に定められた力価は再種痘の際の善感率を高めるためと、流行地の種痘を考慮すれば必要かもしれない。しかし、問題になっている初種痘については 10^7 P F U / ml 程度の力価があれば100%善感するので、ワクチンの有効期間中の力価の変動を考慮して、 5×10^7 P F U / ml を判定の基準として、この孵化鶏卵の漿尿膜(C A M:Chorioallantoic Membrane)上のポック形成単位、P F U (Pock Forming Unit) 価が痘苗の力価検定に採用されることになった。

尚、これに加え痘苗中の生菌数を規定するほか、大腸菌・溶連菌・ブドウ球菌・炭疽菌・病原性クロストリジウム等の否定試験が検定基準のなかに追加されるこ



痘苗磨砕作業(昭和24年)



痘苗充填(昭和24年)

とになった。

一方42年、WHOによる天然痘根絶計画が本格的に開始され、われわれも協力の立場から、当時の未開発地域への供給のため、41年6月以来乾燥痘苗を国家買上品として製造することになった。

そして人間の英知と関係者の努力により、地球上から天然痘を追放し、前記のごとく55年5月にWHOから正式に根絶宣言が出された。同時にわが国の定期接種も廃止され、各メーカーの痘苗の製造も乾燥痘苗を製造する一社を残して中止することになった。

2. 発疹チフスワクチン

このワクチンに関しては、1937(昭和12)年ソ連のバリキーは、リケッチアが発育鶏卵の卵黄嚢内に増殖することを発見、次いで1938(昭和13)年コックスは、初めて感染卵黄嚢からワクチンを作ったが、1941(昭和16)年クレギーは、さらにエーテル処理によるワクチンの精製法を発見し、ここに最も広く用いられるコックス・クレギー型ワクチンができた。これらの発見によるワクチンとDDTが第二次大戦中、連合軍の本病による犠牲を最小限にとどめたという。

(参考：「細菌製剤のあゆみ」より)

続々と外地から引き揚げてきた人びとは、DDTを散布されていたが、一方G



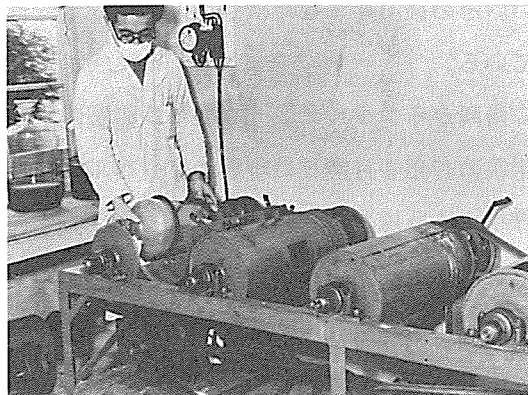
ボーズマン博士の来日(昭和25年6月28日)

HQは当所にも発疹チフスワクチンの生産を指令してきた。

21年3月、米屋町の倉庫改造の研究所から現在の京町研究所(輻重隊跡)に移転、第1回の痘苗の大量生産が終わった後に、当時の本館(第2中隊兵舎)2階の各室に黒いカーテンがかけられ、遮光されたなかで、田中継男と吉村正四助手が多数の卵を取り扱う作業をしていた。これがろ過性病原体室であり、そこでリケッチアの鶏卵培養実験が行われた。そこへ21年7月頃、石田弘が配属された。田中が病気により退任し、発疹チフスワクチン生産のすべての責任は石田が受け継いだ。

初めての孵化鶏卵培養技術、それは暗中模索のなかで始められた。一方では県養鶏組合孵化場で孵化技術の指導を受け、また一方では「発疹チフスワクチン製造法」の講習会プリントの抜粋を参考に、孵化鶏卵培養でのリケッチアの接種方法、接種量や培養時間の検討等々、石田の寝食を忘れての努力が続けられた。その間人員も充実し、同年9月からワクチンの生産が行われた。

作業の主な班構成は種卵の洗浄班、石田自ら接種材料を調製、そして接種する接種班、接種卵の培養及び検卵を行う孵卵器係、生残している培養卵から感染卵黄囊のみを取り出しながら、他方では材料のマキャベロ染色を施しリケッチアを確認する採材班、採材した卵黄囊を磨砕、ホルマリン不活化を行い原液を作成する磨砕班、リケッチアを精製するため、エーテルを加えて組織片・蛋白体を除く操作を繰り返し、分液ロートでエーテルを除去し、窒素量を測定するエーテル処理班、こうして得られた精製原液の希釈決定は再び石田自らが行き、これを分注する分注班等で、昼夜兼行の作業が続けられた。夜遅くなった女性たちを帰宅方



発疹チフスワクチンエーテル処理
ローリングマシン(昭和20年代)

面別に分けて男性が自宅まで送り、すぐまた引き返して再び作業につき、深夜に及ぶという日々であった。

業室内感染を防ぐために当初、伝研(東京大学伝染病研究所 現、東京大学医科学研究所)ワクチンと数々の試作したワクチンを接種したが、注射直後に呼気にエーテル臭が出てくるのが特徴であった。改造したエーテル処理室では、10～20ℓ瓶を4時間ごとにローリングを行うため、充満したエーテル臭により気分が悪くなる者が続出する状態であった。

とくに採材班では手不足のため、熊本医科大学微生物学教室から、道家直研究員、伊津野保研究員、有馬胖也研究員等が応援した。

第1回発疹チフスワクチン生産は、33ロット、約1,000ℓ提出のうち600余ℓ合格し、9ロット異議申請、再検定提出となり、結局全ロット合格した。こうして第1回発疹チフスワクチンの生産は終止符が打たれ、22年7月生産打ち上げ会を実施し、メンバーの縮小が行われた。

3. インフルエンザの疫学とワクチンの製造

わが国でインフルエンザワクチンの製造が始まったのは、イタリアかぜの流行が契機であり、わが国への侵入時対策として、当時の進駐軍軍政部の勧告によるものであった。しかし、昭和26年の初検定では、わずか7ℓが合格したにすぎない。その後31年まで年次別生産高は総量で百数十リットルという少量にとどまっている。

当所がインフルエンザワクチンの製造承認を取得したのは27年3月18日で、20年後の47年4月22日に現在のインフルエンザHAワクチンの製造承認が得られた。

1) ワクチン株と流行株

このワクチンの有効性を左右する第一要件は、ウイルスのHA(ヘモアグルチニン)とNA(ノイラミニダーゼ)の抗原変異に対処するための流行予測である。

厚生省では、①国内のインフルエンザ様患者から分離された株の抗原性、②新

しい抗原性の株が国内の数箇所で分離されているか、③国内各年齢層の抗体保有状況、④世界の流行状況、を考慮して次期流行ウイルスを予測し、ウイルス増殖性もあわせみて、ワクチン株とその抗原含有量を決定し、官報によって告示する。

ワクチンの有効期間は当初18箇月であったが、後年になって、前年度ワクチンと当年度ワクチンの販売上の混乱防止の意味を含めて1年(12箇月)に変更された。

インフルエンザワクチンの製造株、及びウイルス含有量と流行型の変遷は、表3-1の通りである。

2) 流行調査と化血研

アジアかぜ流行以来、熊本大学医学部、熊本県公害衛生研究所並びに九州各県の大学、県・市衛生研究所、学校、病院、患者家族の協力を得て、流行期に患者からうがい液並びに血液を採取して、ワクチン株と流行株に関する疫学的検討を行うとともに、予研へ採取できたウイルスと調査成績についての報告を続行している。

なかでも32年、修学旅行で熊本市内の旅館に宿泊していた横浜の高校生患者から山田昭、石田弘、上野直彦等によって分離されたA/Y-5/57(H2N2)株及び熊本市の患者より分離されたA/K-9/57(H2N2)株はいずれもウイルスの増殖が非常によく、ワクチンの製造用株として認可された。しかし、その免疫力の点で足立株ワクチンが優れていることがわかり、製造株としての使用は中止された。この経験から、同期流行で分離された株のなかにも免疫賦与能力に差があることがわかり、以後のワクチン株決定の重要な要素となった。同時に、これを契機に、わが国でPQ変異に関する研究が盛んに行われるようになったのは、学問的に意義が大きい。

次に、38年6月に決定されたワクチン製造株のB型は、表3-1にみられるように、世田谷株と、1962(昭和37)年に台湾において分離され日本への侵入が危惧されたB/台湾/4/62株であった。ところが、38年10月天草郡福連木小学校で流行があり、この患者から、酒匂光郎、石田、上野等によって分離されたウイルスの検査を行ったところ、ワクチン株とはその抗原構造が大きく異なるB型株(B/天草/1/64)であることがわかり、直ちに福見秀雄博士に報告した。早速、

表3-1 インフルエンザワクチンの製造株と流行型の変遷

(昭和25～昭和60年)

年 度	決定 年次	A 型		B 型		ウィルス含量 合 量	流行型(株)	
		株	ウィルス含量	株	ウィルス含量			
昭25	昭和25 年 3 月	A/PR/8/34 (H0N1) A/Weiss/43 (H0N1)	150C.C.A/㎖ 100C.C.A/㎖	B/Lee/40	100C.C.A/㎖	350C.C.A/㎖	A (H1N1)	
26	25. 3	A/PR/8/34 (H0N1) A/Weiss/43 (H0N1)	150C.C.A/㎖ 100C.C.A/㎖	B/Lee/40	100C.C.A/㎖	350C.C.A/㎖	A (H1N1)	B
27	25. 3	A/PR/8/34 (H0N1) A/Weiss/43 (H0N1)	150C.C.A/㎖ 100C.C.A/㎖	B/Lee/40	100C.C.A/㎖	350C.C.A/㎖	A (H1N1)	
28	28. 3	A/PR/8/34 (H0N1) A/FM/1/47 (H0N1)	150C.C.A/㎖ 100C.C.A/㎖	B/Lee/40	100C.C.A/㎖	350C.C.A/㎖		B
29	28. 3	A/PR/8/34 (H0N1) A/FM/1/47 (H0N1)	150C.C.A/㎖ 100C.C.A/㎖	B/Lee/40	100C.C.A/㎖	350C.C.A/㎖	A (H1N1)	
30	30. 2	A/FM/1/47 (H1N1)	150C.C.A/㎖	B/Lee/40	150C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖		
31	30. 2	A/FM/1/47 (H1N1)	150C.C.A/㎖	B/Lee/40	150C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A (H1N1)	B
32	30. 2	A/FM/1/47 (H1N1)	150C.C.A/㎖	B/Lee/40	150C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A (H2N2)	
33	33. 9	A/大町/1/53 (H1N1) A/足立/2/57 (H2N2)	100C.C.A/㎖ 100C.C.A/㎖	B/世田谷/3/56	100C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖		
34	33. 9	A/大町/1/53 (H1N1) A/足立/2/57 (H2N2)	100C.C.A/㎖ 100C.C.A/㎖	B/世田谷/3/56	100C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A (H2N2)	
35	33. 9	A/大町/1/53 (H1N1) A/足立/2/57 (H2N2)	100C.C.A/㎖ 100C.C.A/㎖	B/世田谷/3/56	100C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A (H2N2)	
36	33. 9	A/大町/1/53 (H1N1) A/足立/2/57 (H2N2)	100C.C.A/㎖ 100C.C.A/㎖	B/世田谷/3/56	100C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖		B
37	33. 9	A/大町/1/53 (H1N1) A/足立/2/57 (H2N2)	100C.C.A/㎖ 100C.C.A/㎖	B/世田谷/3/56	100C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A (H2N2)	
38	37. 12	A/足立/2/57 (H2N2)	150C.C.A/㎖	B/世田谷/3/56	150C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖		B
	38. 6	A/足立/2/57 (H2N2)	150C.C.A/㎖	B/世田谷/3/56 B/台湾/4/62	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖		
39	39. 3	A/足立/2/57 (H2N2)	150C.C.A/㎖	B/天草/1/64 B/台湾/4/62	100C.C.A/㎖ 50C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A (H2N2)	
40	39. 12	A/足立/2/57 (H2N2) A/村上/4/64 (H2N2)	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	B/天草/1/64 B/昭島/1/64	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A (H2N2)	B
	40. 8	A/村上/4/64 (H2N2) A/熊本/1/65 (H2N2)	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	B/天草/1/64 B/昭島/1/64	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖		
41	41. 3	A/村上/4/64 (H2N2) A/熊本/1/65 (H2N2)	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	B/天草/1/64 B/札幌/1/65	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖		B
42	42. 3	A/村上/4/64 (H2N2) A/熊本/1/65 (H2N2)	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	B/札幌/1/65 B/東京/7/66	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A (H2N2)	B
43	43. 3	A/熊本/1/65 (H2N2) A/熊本/1/67 (H2N2)	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	B/東京/7/66 B/東京/1/67	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A (H3N2)	B

第3章 人体用製剤の発展(含検査試薬)

年 度	決定 年次	A 型		B 型		ウィルス含量 合 量	流行型(株)	
		株	ウィルス含量	株	ウィルス含量			
昭43	43. 9	A/愛知/2/68(H3N2)	200C.C.A/㎖	B/東京/7/66 B/東京/1/67	50C.C.A/㎖ 50C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A(H3N2)	B
44	44. 3	A/愛知/2/68(H3N2)	150C.C.A/㎖	B/東京/7/66 B/鹿児島/1/68	75C.C.A/㎖ 75C.C.A/㎖	300C.C.A/㎖	A(H3N2)	B
45	44.11	A/愛知/2/68(H3N2)	200C.C.A/㎖	B/鹿児島/1/68	200C.C.A/㎖	400C.C.A/㎖	A(H3N2)	B
46	46. 1	A/愛知/2/68(H3N2) A/福岡/1/70(H3N2)	150C.C.A/㎖ 150C.C.A/㎖	B/鹿児島/1/68	300C.C.A/㎖	600C.C.A/㎖	A(H3N2)	
	46. 3	A/愛知/2/68(H3N2) A/福岡/1/70(H3N2)	150C.C.A/㎖ 150C.C.A/㎖	B/鹿児島/1/68 B/大阪/2/70	150C.C.A/㎖ 150C.C.A/㎖	600C.C.A/㎖		
47	46.12	A/福岡/1/70(H3N2) A/千葉/5/71(H3N2)	150C.C.A/㎖相当量 150C.C.A/㎖相当量	B/大阪/2/70	300C.C.A/㎖相当量	HA600C.C.A/㎖相当量	A(H3N2)	B
48	47.11	A/熊本/1/72(H3N2) A/東京/1/72(H3N2)	200C.C.A/㎖相当量 200C.C.A/㎖相当量	B/大阪/2/70	200C.C.A/㎖相当量	HA600C.C.A/㎖相当量	A(H3N2)	B
	48. 7	A/熊本/1/72(H3N2) A/東京/1/72(H3N2)	150C.C.A/㎖相当量 150C.C.A/㎖相当量	B/大阪/2/70 B/群馬/1/73	100C.C.A/㎖相当量 200C.C.A/㎖相当量	HA600C.C.A/㎖相当量		
49	48.12	A/東京/1/72(H3N2) A/熊本/1/72(H3N2)	150C.C.A/㎖相当量 150C.C.A/㎖相当量	B/群馬/1/73 B/岐阜/2/73	150C.C.A/㎖相当量 150C.C.A/㎖相当量	HA600C.C.A/㎖相当量	A(H3N2)	
	49. 3	A/東京/1/72(H3N2) A/熊本/1/72(H3N2) A/東京/6/73(H3N2)	100C.C.A/㎖相当量 100C.C.A/㎖相当量 150C.C.A/㎖相当量	B/群馬/1/73 B/岐阜/2/73	100C.C.A/㎖相当量 150C.C.A/㎖相当量	HA600C.C.A/㎖相当量		
50	49.12	A/東京/6/73(H3N2)	400C.C.A/㎖相当量	B/岐阜/2/73	300C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量	A(H3N2)	
51	51. 1	A/東京/6/73(H3N2)	400C.C.A/㎖相当量	B/岐阜/2/73	300C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量		B
	51. 4	A/熊本/22/76(H3N2)	400C.C.A/㎖相当量	B/岐阜/2/73	300C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量		
	51.12	A/NJ/8-×53/76 (H5W1N1)	400C.C.A/㎖相当量			HA400C.C.A/㎖相当量		
52	52. 3	A/熊本/22/76(H3N2)	400C.C.A/㎖相当量	B/神奈川/3/76	300C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量	A(H3N2) A(H1N1)	
53	53. 3	A/山梨/22/77(H3N2) A/USSR/92/77(H1N1)	200C.C.A/㎖相当量 300C.C.A/㎖相当量	B/神奈川/3/76	200C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量	A(H1N1)	
54	54. 3	A/USSR/92/77(H1N1) A/福島/103/78(H1N1)	200C.C.A/㎖相当量 300C.C.A/㎖相当量	B/神奈川/3/76	200C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量	A(H1N1)	
55	55. 3	A/熊本/37/79(H1N1) A/バンコク/1/79(H3N2)	200C.C.A/㎖相当量 200C.C.A/㎖相当量	B/神奈川/3/76	300C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量	A(H1N1) A(H3N2)	B
56	56. 3	A/熊本/37/79(H1N1) A/バンコク/1/79(H3N2)	300C.C.A/㎖相当量 250C.C.A/㎖相当量	B/シンガポール/ 222/79	150C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量	A(H1N1) A(H3N2)	B
57	57. 3	A/熊本/37/79(H1N1) A/新潟/102/81(H3N2)	250C.C.A/㎖相当量 300C.C.A/㎖相当量	B/シンガポール/ 222/79	150C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量	A(H1N1) A(H3N2)	B
58	58. 3	A/熊本/37/79(H1N1) A/石川/7/82(H3N2)	200C.C.A/㎖相当量 350C.C.A/㎖相当量	B/シンガポール/ 222/79	150C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量	A(H3N2)	
59	59. 3	A/バンコク/10/83(H1N1) A/フィリピン/2/82(H3N2)	200C.C.A/㎖相当量 300C.C.A/㎖相当量	B/シンガポール/ 222/79	200C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量		
60	60. 3	A/バンコク/10/83(H1N1) A/フィリピン/2/82(H3N2)	200C.C.A/㎖相当量 350C.C.A/㎖相当量	B/USSR/100/83	150C.C.A/㎖相当量	HA700C.C.A/㎖相当量		

翌日、当所が所有していた日立製第1号電子顕微鏡を用いて沢渡勝己が撮影したストローマ吸着写真をバックにしてこのB型株についての報道がなされると、国家検定に合格し問屋に在庫されていたワクチンが次々に返品された。経済的には痛手であったが、効くものは効く、効かないものは効かないというはっきりした態度をとったことは、当所の基本方針堅持の姿勢の表明といってよい。

インフルエンザの株名の命名法は下記のように表されている。

A／熊本／1／65(H2N2)。これは「A」はA型を示し、次の「熊本」はウイルスの分離場所、数字の「1」は患者材料番号、次の数字の「65」は流行年すなわち1965年流行を意味し、カッコ内は、香港かぜ流行後に決定された命名法で、アジア型を意味する。(混乱を防ぐため本章では、香港かぜ以後の命名法に統一した。)

ここで、命名についてのエピソードを一つ紹介したい。

当所では、流行ごとに精力的に患者よりウイルス分離を行っていたので、前述のB型天草株に続き、翌年本渡南小学校の児童よりアジア型のウイルスを分離し、「A／本渡／1／65」と命名し報告した。ところが、その後も次々に分離地名で命名されて、著名地以外の地名が全国から出ると日本地図を広げてみなければならなくなるということになり、分離地名は都道府県名に統一することになった。

その後も、インフルエンザの疫学的調査に当所が鋭意努力した実績は、製造株名を見ると一目瞭然である。



電子顕微鏡 日立HU-8型(昭和28年8月設置)

3) 製造量及び精製法の変遷

前述した、GHQの勧告により開始されたインフルエンザワクチンは不活化ワクチンである。

最初のウイルスの精製法は、ミシガン大学のフランシスが行った鶏赤血球を用いたウイルス吸着遊離法であった(ハースト現象としてよく知られているインフルエンザウイルスの性質、すなわちインフルエンザウイルスは、比較的低温でウイルスと赤血球が吸着結合し、次に温度を高めて38℃くらいにすると30～60分ぐらいで再び遊離するという性質を利用した方法)。したがって、その生産量も製造開始の時期は、当所でもわずか5ℓ程度にすぎなかった。

それが、32年にアジアかぜの大流行を迎える頃になって吸着遊離法等の精製法に代わって、米国でスタンレー等によってウイルス精製濃縮用としてシャーププレス超高速遠心機が開発され、33年当所は1台155万円で購入した。この虎の子の遠心機を、高木一路らの努力によって稼働させることに成功した。課員は、24時間実働体制で、1台のシャーププレスの前に対座して監視を続け製造を行った。その結果、1ロットが40ℓから100ℓに増加した。

しかし、当時のインフルエンザワクチンは、流行期に入る前に定期的に接種する方法でなく、流行が起こると接種が始まり、流行がなければしないという方法であった。当時のワクチンの年間製造量は全国で500～600ℓ程度で、接種にあたる地方自治体では流行が始まってワクチンを求めるという状態であった。

そこで流行が始まると遠隔地から地方自治体の方がわざわざ来所され、「生産が追いつかぬとは何事か。うちの県民を殺すつもりか。ワクチンを早急に調達しろ。」とねじ込まれる一幕もあったほどだ。このようにしてインフルエンザワクチンに対する一般の関心はかなり高まってきた。そのため、虎の子のシャーププレスも2台、3台と増設され、これに対処するため、京町時代のインフルエンザ製造棟は通称「アメーバ様」増築がなされていた。

当時の製造は、有精卵を購入後、所内の孵卵器を用いて11日間孵化し、卵の気室部をヨードチンキで消毒後キリで注射部を穿孔する(穿孔係)。5ml注射器にウイルス液と希釈液を吸引混合(ウイルス液吸引係)後、接種係に渡す。接種終了後

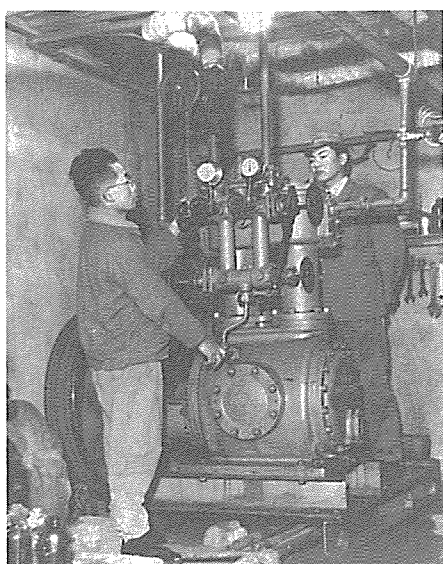
は、孔をパラフィンで塞ぎ孵卵室に入れ培養する方法であった。当時の作業室は冷房の設備がなく、ガスバーナーとシンメルブッシュの蒸気で高温多湿となり、作業担当者は、最軽装の上に無菌着を着て作業した。

一方、設備の拡張等により原料となる新鮮有精卵の需要が多くなってくると、ときには笑えない事も起こった。持ち込み予定者(200個ぐらいずつ自転車で持ってくる人もいた)が来ないので、係の者が問い合わせると確かに自転車に積んで出たという。ところが、途中にある割烹等に立ち寄り当所の購入価格より高価ならば途中下車をするということもあった。

4) インフルエンザ特別対策

アジアカぜ流行以後の疫学調査等により、一般住民の流行に先行して小・中学校、幼稚園、保育所における流行が始まり、そこで増幅され、児童の家族内における家族内流行から地域の大流行が発生することが明らかにされた。このため、インフルエンザの増幅の場である児童・生徒に集団免疫を行い流行の拡大を防ぐ目的で、37年にインフルエンザ特別対策が出され、国庫補助という形で流行期前に児童・生徒に集団予防接種が行われるようになった。

前述のようにシャープレスの導入によりメーカーで昼夜兼行の作業が続けられるとともに、設備も徐々に増大し、生産体制も整ってきた。それでも36年の全国



冷房機械(昭和20年代)

生産量は、3,000ℓに満たなかった。特別対策により、37年以後は一挙に20,000ℓを超す生産量となった。このため、各メーカーにおいて、生産性向上のため作業方法の改善に鋭意努力が払われたのもこの時期以降である。

当所における工程改善の2、3を追ってみると、

(1)孵化鶏卵

新鮮卵購入後11日齢まで自家孵化方式 → 11日齢孵化鶏卵購入方式へ

(2)接種

注射器による接種 → 平井式TH自動分注器による接種 → 石田式手動連続接種機 → 現在の自動接種機

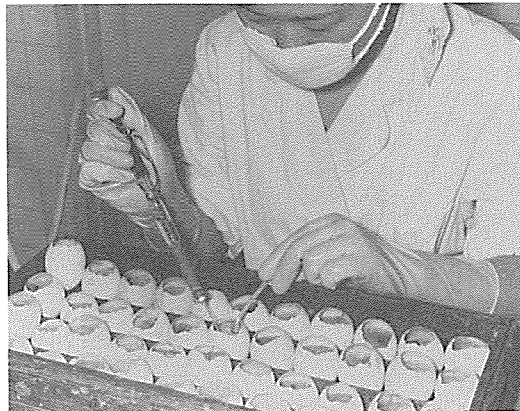
(3)採液

卵殻切除、卵殻膜除去、尿腔膜除去、吸引方式 → 卵殻切除後、卵倒立方式 → ベルトコンベアによる流れ作業 → 現在の自動採液機、等

検収から焼却まで、どの工程も大量処理に向けて改善が急ピッチで進められた時代であった。

5) アジュバントワクチン

特別対策が出された37年、各メーカーは需要を満足すべく、生産形態を整えた。一方、37年12月より抗体産生のよいワクチンすなわちアジュバントワクチンの研究を目的として、福見秀雄会長のもとで第1回アジュバントワクチン研究会が産学共同で開催された。その後名称はインフルエンザワクチン研究会と変わってい



インフルエンザウイルス漿尿腔液の採液
(昭和30年代前半)

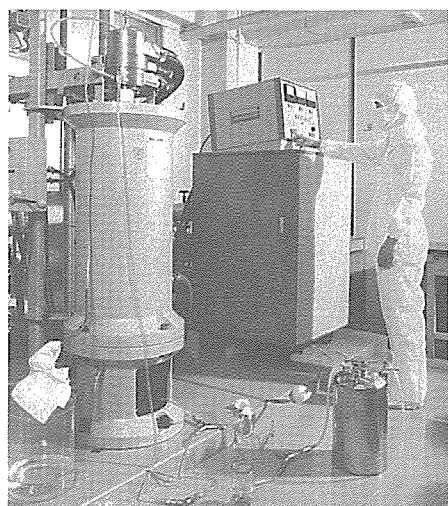
るが、今なお続けられ20年を超える研究会である。

当所は、この研究会の班員として第1回より毎年、メーカーとしてのワクチン供給はもちろん、研究班員としての疫学的調査、ワクチン効果判定、副作用調査を行ってきている。本研究には多くの先生方のご協力をいただき、これが六反田班資料または野中班資料として多くの文献等に引用されている。

6) インフルエンザHAワクチン

アジュバントワクチン研究会が年ごとに進められていったころ、インフルエンザワクチンの副作用問題が起こってきた。全身または局所性の発熱反応が比較的強いことや、ときどき接種と関連して重篤な事故報告があったりしたため、副作用の少ないワクチンの開発が希望された。研究会においても抗原量の増量とともに、副作用に関する研究も行っていた。この頃、ウイルスの新しい精製法として出現したのが、イーライ・リリー社(米国)で開発したゾーナル遠心機(蔗糖密度勾配法)によるウイルス以外の夾雑物を取り除く方法と、ウイルス粒子そのものの成分中にある副作用物質の除去のためにウイルス粒子を分解して有効成分だけを残す方法(エーテル処理法)の二法である。現在のインフルエンザHAワクチンは、この二法をも採り入れたワクチンである。

当所においても、1台のシャープレスから始まって、13台のシャープレスが並ぶシャープレス室になっていた。その間の精製法もシャープレスと化学的精製法



ゾーナル遠心機によるウイルス精製
(昭和40年10月設置)

を組み合わせた方法など種々実施されていたが、ゾーナル遠心機の出現(44年と45年に購入)により、アジア كافة以来十数年の長きにわたり所員とともに、昼夜兼行で働いてくれたシャーププレスは全台撤去された。

エーテル処理法によるHAワクチンは、前述の通り、47年4月22日製造承認を受け今日に至っている。このようにインフルエンザワクチン製造の歴史はまさに波乱万丈の年月を経てきたといっても過言ではない。

4. ポリオワクチン

わが国における小児麻痺患者は表3-2でみられるように、戦後間もない昭和24年には3,000名台にものぼり、30年代初期にはやや下火になったものの35年を迎えて5,600名に急増した。37年以降は不活化ワクチン及び経口生ポリオワクチンの開発による予防接種が効を奏し、患者は激減して今日に至っている。

小児麻痺はポリオ(Poliomyelitis)ウイルスによって脊髓前角の神経細胞が破壊され手足の運動が利かなくなったり、場合によっては脳や延髄にもウイルスが侵入して死亡したりするもので、かりに一命をとりとめても重篤な後遺症に悩まされる恐るべき感染症である。アメリカのルーズベルト大統領が次官時代にポリ

表3-2 わが国のポリオ発生状況

年	患者数	死者数	致命率(%)	年	患者数	死者数	致命率(%)	年	患者数	死者数	致命率(%)
昭22	275	1,012	—	昭35	5,606	317	5.6	昭48	6	4	—
23	993	775	—	36	2,436	169	6.9	49	4	2	—
24	3,127	1,074	34.2	37	289	66	22.8	50	4	3	—
25	3,212	775	24.2	38	131	48	36.6	51	—	—	—
26	4,233	570	13.5	39	84	26	30.9	52	—	—	—
27	2,317	508	21.9	40	76	28	37.8	53	—	—	—
28	2,286	441	19.3	41	33	17	—	54	—	—	—
29	1,921	442	23.0	42	26	16	—	55	2	—	—
30	1,314	314	23.9	43	20	13	—	56	2	—	—
31	1,497	290	19.4	44	16	12	—	57	1	—	—
32	1,718	255	14.8	45	8	11	—	58	—	—	—
33	2,610	243	9.3	46	6	8	—	59	—	—	—
34	2,917	201	6.9	47	7	1	—	60	1	—	—

(注) 患者数：厚生省「伝染病統計」より
死者数：厚生省「人口動態統計」より

オに罹患したことはつとに知られており、彼の提唱によって10セント献金運動が全米に広がって小児麻痺財団が設立され、ポリオの治療のほかウイルスの研究に巨万の資金が投入されている。

1953(昭和28)年、アメリカの細菌学者ソークの創製した不活化ワクチンについて20万人にも及ぶ大規模な野外応用試験が実施された。その成果を著名なウイルス学者フランシスがまとめて1955(昭和30)年に学会で発表、小児麻痺予防液として有効性が認められ、「ソークワクチン」の名称で実用化されるようになった。

当所がポリオワクチンの製造承認を得たのは36年4月25日である。それより先の28年12月、当時熊本大学医学部微生物学教授であった六反田藤吉(当所理事兼任)は、東京大学田宮猛雄教授の紹介で米国のUCLA(カリフォルニア大学ロサンゼルス校)に留学、1年有余にわたり微生物学の研究に携わったが、その間ポリオワクチンに関する製法・効果・検定などについて細部にわたって調査した。六反田が渡米した時期は、たまたま前記ソークワクチンの大規模野外応用試験や、その成果の取りまとめが行われるという千載一遇の好機であった。

一方、国内では厚生省が小児麻痺患者の蔓延を憂慮し、30年代にはいつてソークワクチンの国産化を推進することになり、これに対応してまず当所、千葉県血清研究所、武田薬品工業株式会社の3メーカーがその製造を希望、のち財団法人阪大微生物病研究会と北里研究所(社団法人)もこれに加わった。

33年夏、政府は予研においてソークワクチンの試験製造を行うことになり、製造希望メーカーからも参加することになった。当所からは、野中實男と山元通孝



六反田教授渡米(昭和28年12月)

の両名が参加した。

当時予研は東京都港区白金の東京大学伝染病研究所内に所在しており、当初は文献の読み合わせ等を行っていた。やがて、新しいポリオ棟が現在の品川区上大崎の地に完成し、そこで野中らは予研職員や各メーカーから派遣された研究員とともに、製造実験を繰り返し、3ロットの試作品を造った。この製造の基礎となった文献はイランの研究者が発表したもので、当時としては比較的詳述されていた。

野中らは試作研修を終えて当所に復帰、34年6月ポリオ課の新設に伴って野中は課長に就任した。課員(当初15名、うち女子4名)とともに試作を繰り返し、前述のとおり36年4月25日に至ってポリオワクチンの製造承認取得にこぎつけた。

この間の製造ロットは35年4月に第1(180ℓ)・第2(278ℓ)・第3(300ℓ)ロット、35年12月に第4ロット(642ℓ)、36年6月に第5ロット(670ℓ)であり、その後は生ワクチンの投与に切り替えられた。しかし、外国において生ワクチンの服用者の間で麻痺を起こす者が出るに及び、37年12月の第6ロット(440ℓ)の不活化ワクチンを追加製造した。

各メーカーのソークワクチンの製造はようやく軌道に乗り、その成果を発揮しつつあったが、さらに政府(厚生省)は35年12月に「弱毒生ポリオワクチン研究協議会」(会長 東京大学医学部小児科 高津忠男教授)を設置してポリオの撲滅に対処することになった。この協議会はウイルスやポリオに関する権威者で構成された。

ところが翌36年に至って福岡(291名)や熊本(281名)でも多発し、全国では前年に比べて半数以下になったとはいえ総患者数は2,400余名にも及んだ。事態を重視した厚生大臣は弱毒生ポリオワクチン研究協議会で不活化ワクチンより有効と認められた生ワクチンの投与を同年夏決断、当時国産生ワクチンはまだ製品化されていなかったため、輸入品によって全国的に投与されることになった。

政府は先進諸国の生ポリオワクチン事業の視察団(7名)を結成、六反田もウイルス学の専門家としてこれに参加した。

かくしてワクチンメーカー6社が協力して37年北里研究所(社団法人)内に新た

に「株式会社日本生ポリオワクチン研究所」を設置することになり、当所も竹下稔らを派遣してその製造にあたらせた。

この結果、不活化ワクチンは、生産中止のやむなきに至った。

5. 日本脳炎ワクチン

日本脳炎は夏季における代表的なウイルス性疾患である。

およそ20年前までは患者は毎年1,000名以上の多数にのぼり、しかも死亡や後遺症の確率が高い病気として恐れられていた。

その予防は基本的には媒介蚊であるコガタアカイエカの防除、主な増幅動物である豚に対する予防対策、及び人の予防から成り立っており、技術的な制約等から専ら人に対する予防接種が採られている。我が国では昭和29年、初めて人に対するワクチン接種が実施され、現在に至っている。

厚生省の生物学的製剤基準によれば、日本脳炎ワクチンについては29年7月の時点で、「総固形分は1ml当たり20mg以下」とされていた。これが32年4月の改正では「脳乳剤濃度は2%、そして総窒素量は1ml当たり0.4mg以下」となり、さらに40年9月になって「蛋白窒素量は1ml当たり0.02mg以下」に制限され、現在では一層厳しくなって「同0.01mg以下」になっている。

これは、日本脳炎ワクチンの精製度が年々向上し基準が厳しくなっていることを意味する。

ウイルスの増殖には、①日本脳炎のように動物そのものに接種する方法と、②インフルエンザその他に利用される孵化鶏卵培養法、そして③風しんやムンプス等のように組織培養を用いる3つの方法がある。

日本脳炎ワクチンは①の方法、つまりマウスの脳内にウイルスを接種して増殖させ、脳を摘出して磨碎し、ウイルスを取り出し、不活化する方法が、20年代の製造法であった。この方法をさらに具体的にいえば、感染マウスの脳乳剤濃度を5%にし、これを遠心機にかけてその上澄みだけを取り出し、蛋白その他、ワク

チンのなかに含まれている総固形分を $20\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限するというやりかたである。ただこの手法だとウイルスの収率はきわめて良好だが、なお精製が不十分で、マウス脳由来の蛋白が残存して副反応を起こす危険があることから、32年に至って基準が改正され、脳乳剤濃度を2%にし、総窒素量を $0.4\text{mg}/\text{ml}$ 以下に抑えることになった。ここでいう総窒素量にはウイルス以外の窒素も含まれており、これらをすべて含めた窒素量を指している。

ところが、それでも精製が不十分だとして5年後の37年3月には「脳乳剤を硫酸プロタミン及び酸性白土、ないしは炭末処理して不純物を除去し、総窒素量を $0.2\text{mg}/\text{ml}$ 以下」に改正され、40年9月には「脳乳剤をアルコール、プロタミンないし超遠心機によって精製し、蛋白窒素量を $0.02\text{mg}/\text{ml}$ 以下」、46年7月には「蛋白窒素量を $0.01\text{mg}/\text{ml}$ 以下」に改正され、さらにその後、蛋白窒素量をそのままにし力価を2倍に高め、品質・効果ともきわめて優れたワクチンが開発された。

人体用日本脳炎ワクチンの製造承認を取得した29年8月23日から現在まで実に30余年を経過しているが、日本脳炎ワクチンの歴史を回顧すれば、30年代は厚生省の基準改正に伴ってその精製に全力投球し、これが一段落した40年代を迎えてからはその有効性の向上を最大のテーマとして今日に至っている。

ただ、当時多くのワクチンに共通していたことは、精製度を高めると有効性が低下し、有効性に比重をおけば、副作用が現れるという二律背反的特性から容易

表3-3 日本脳炎ワクチン改良の歴史

年 月	主 な 改 良 点
昭29・7	最初の日本脳炎ワクチン基準公布。感染マウス5%脳乳剤の遠心上清。総固形分を $20\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限
32・4	2%乳剤とする。 総窒素量を $0.4\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限
37・3	脳乳剤を硫酸プロタミンおよび酸性白土または炭末処理で不純物を除去。 総窒素量を $0.2\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限
40・9	脳乳剤をアルコール、プロタミンまたは超遠心により精製。 蛋白窒素量を $0.02\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限
46・7	蛋白窒素量をさらに $0.01\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限
48	力価を2倍にする。

に脱却し得ないということであった。日本脳炎ワクチンにあっても例外ではあり得なかった。

とはいえ当所にあつてはこの難題を克服し、日本脳炎撲滅という国策に沿い得たことは特筆に値するといつてよい。

従来、日本脳炎は高齢者と子供の病気というのが定説だった。これがその後、高齢者に罹患者が集中したが、最近になって高齢者はもちろん、乳幼児や20～30代の青年層にも罹患者がみられるようになってきている。これは、自然感染機会が減少したことと、幼年期、並びに成人になってからの接種率が低下したことにより

表3-4 日本脳炎患者発生数・罹患率および致命率

年	患者数	死亡数	致命率 (%)	罹 患 数 (人口10万対)	年	患者数	死亡数	致命率 (%)	罹 患 数 (人口10万対)
大13	6,125	3,795	62		昭30	3,699	1,373	37	4.1
14	139	69	50		31	4,538	1,600	35	5.0
昭1	864	583	67		32	1,793	744	41	2.0
2	1,006	716	71		33	3,900	1,349	35	4.2
3	72	56	64		34	1,979	723	36	2.1
4	1,964	1,307	67		35	1,607	650	41	1.7
5	503	368	73		36	2,053	825	40	2.2
6	141	109	77		37	1,363	568	42	1.4
7	716	428	60		38	1,205	566	47	1.3
8	829	560	67		39	2,683	1,365	51	2.8
9	280	178	64		40	844	222	26	0.9
10	5,374	2,293	43		41	2,017	783	38	2.0
11	1,296	703	54		42	771	209	27	0.8
12	2,029	1,110	55		43	367	219	59	0.4
13	953	581	61		44	147	66	44	0.1
14	2,720	1,198	44		45	109	45	41	0.08
15	406				46	106	45	42	0.08
16	240				47	22	10	45	0.02
17	405				48	70	27	38	0.06
18	170				49	6	2	33	—
19	95				50	27	6	22	0.02
20	148				51	13	9	69	0.01
21	201	99	49	0.3	52	5	0	—	—
22	263	228	87	0.3	53	88	21	23	0.07
23	4,757	2,620	55	5.9	54	86	26	30	0.07
24	1,284	1,177	92	1.6	55	40	15	37	0.05
25	5,196	2,430	47	6.2	56	23	5	22	0.02
26	2,188	956	43	2.6	57	21	4	19	0.02
27	3,545	1,437	42	4.1	58	31	8	26	0.03
28	1,729	720	42	2.0	59	24	4	17	0.02
29	1,758	732	42	2.0					

(注)：「臨床とウィルス Vol.13 No2」(日本臨床ウィルス学会)より

全般的に抗体の保有率が低下したことに原因があると考えられる。

通常日本脳炎の基礎免疫は、①3歳未満が0.5mlを年2回・翌年1回、②3歳以上は1mlを年2回・翌年1回の接種により完成する。追加免疫は日本脳炎感染の危険に常に曝されている地域(ウイルス汚染地域)に居住している人は少なくとも4年に1回できれば毎年1回、非汚染地域に居住し、流行期に汚染地域に行くことのない人は基礎免疫後、3～4年に1回すればよいとされている。

いずれにせよ、3分の1が治癒し、3分の1が死亡、残りの3分の1が後遺症という恐るべき日本脳炎に対し、科学万博の開催にあたり、茨城県ではとくに外国人への感染を最も憂慮し、近郷近在の飼育豚に一斉にワクチン接種を励行し、患者の発生を水際で防御する作戦を打ち出した。

先に日本脳炎ワクチンの歴史にふれた。すなわち30年代は精製に全力投球し、この精製が一段落した40年代以降は有効性の向上にポイントを絞って現在に至っているのがその概要であるが、60年代以降の研究課題は次の如くである。

日本脳炎は日本のみならず、東南アジア全域にも蔓延しており、したがって両地域に共通して有効性のあるワクチンの製法に研究視点が移行しているのが現状である。

これは東南アジアにおける流行株の抗原性が日本の場合と若干異なっているため、日本で製造しているワクチンを接種しても有効性の面で必ずしも満足すべき結果が得られていないことによる。

日本脳炎ワクチン改良の歴史並びに患者発生数を表示(表3-3、表3-4)しておく。

6. 人体用組織培養不活化狂犬病ワクチン

昭和32年以降現在に至るまで、わが国では狂犬病患者は一人も発生していない。狂犬による咬傷被害がいかに悲惨なものか、つまり狂犬病ウイルスに感染し、発病した人や動物は100%死亡することはすでに周知のとおりである。全世界におけ

る狂犬病は、その常在国を黒く塗りつぶせば地球はほとんど真っ黒になり、白色の部分を探し当てるのに困難なほど地球的規模で発生している。

こうした情勢を踏まえて当所は、28年2月に動物脳由来の不活化狂犬病ワクチンの製造承認を取得し、その予防や治療に少なからず寄与してきた。しかし、ワクチンに含まれる脳由来物質による副作用(脱髄性脳炎)に問題があり、予防的に使用できる安全・有効なワクチンの開発が望まれていた。

山田昭は、予研研修中に、予研の近藤昭博士に「狂犬病患者が皆無となった現

図3-1 世界における狂犬病の発生状況

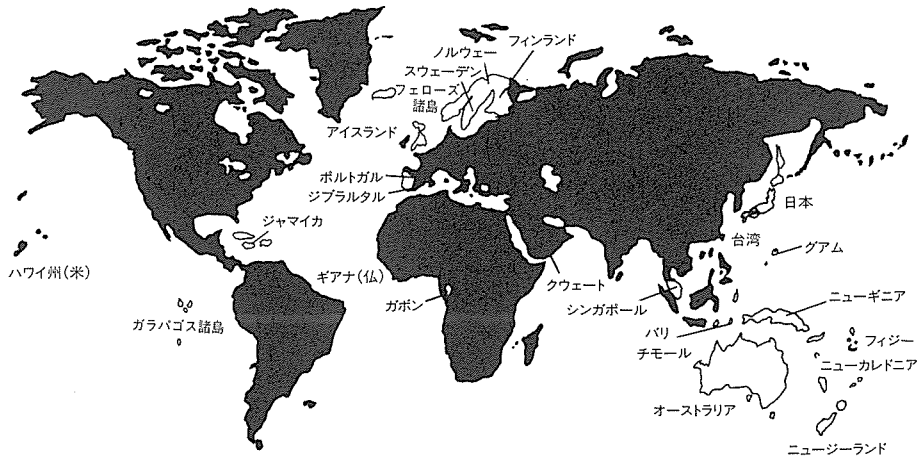


表3-5 予防接種した青年海外協力隊員数

(単位：人)

派遣国	隊員数	派遣国	隊員数	派遣国	隊員数
Philippines	174	Papua New Guinea	27	Tunisia	54
Malaysia	193	Fiji	4	Morocco	89
Nepal	137			Ethiopia	31
Bangladesh	133	Honduras	129	Kenya	271
Sri Lanka	42	Costa Rica	48	Tanzania	118
Thailand	33	Peru	42	Malawi	324
Maldives	10	Bolivia	31	Zambia	118
		Paraguay	82	Ghana	138
Tonga	14	Syria	50	Liberia	38
Western Samoa	68			Senegal	39
Solomon	10			計	2,447

(注) 1. 1978～1970年：化血研試作ワクチン使用者 662 人
2. 1980～1983年：化血研市販ワクチン使用者 1,785 人
3. 大谷杉士博士集計 (1978～1983)

状では、経営的には魅力あるワクチンではないが実用化に協力していただけないものか」と依頼された。近藤博士は、狂犬病に関して十数年の研究実績をもつ権威者で、当時鶏胚組織培養不活化狂犬病ワクチンを研究しており、実用化を強く望んでいた。49年のことである。山田の報告を受けて当所は、研究開発部の水野喬介を予研に派遣し、引き続き、第一製造部の坂本国昭を派遣、狂犬病ウイルスの組織培養の習得にあたらせた。

坂本は近藤博士の指導のもとに、実験的な少量生産の研究を行い、帰所後その量産化を目指して研究を推進した。6年後の55年6月に至って乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの製造承認を取得するに至った。乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンは、日本では当所だけが製造している。また、世界的にも2～3社を数えるにすぎない。

このワクチンの原材料は、SPF鶏由来の5～10日齢鶏胚で、これを細切、トリプシンで処理し、分散した細胞を増殖培地に浮遊させ、37℃で1日間培養する。増殖した培養細胞に狂犬病ウイルス(HEP-Flury株)を接種し、35℃で培養する。

表3-6 狂犬病感染者のワクチン使用例

咬 傷 場 所	年	被咬数者		咬 傷 動 物		使用ワクチン数 (本)	予 後
		性	年齢	種類	診 断		
Nepal	1979	?	?	イヌ	疑いが濃い	12	現在まで発病認められず
"	1980	M	9	サル	"	6	
"	1981	M	24	イヌ	不 明	6	
India	1979	M	9	"	疑いが濃い	12	"
"	1980	M	?	"	"	3	"
"	1981	M*	9	サル	"	6	"
Thailand	1980	M	?	イヌ	"	7	"
"	1980	F	25	"	狂犬(陽性)	6	"
"	1980	F	27	"	不 明	6	"
"	1981	M	31	"	狂 犬	6	"
"	1981	M**	?	"	疑いが濃い	6	"
Egypt	1979	M	?	"	"	14	"
"	1980	M	9	"	"	20***	"
Burma	1979	M	?	"	狂犬(陽性)	7	"
Casta Rica	1981	M	?	"	疑いが濃い	6	"
Japan	1979	F	9	"	陰 性	6	"
Liberia	1984	M	28	"	疑いが濃い	2	"
"	1984	M	36	"	狂犬(陽性)	6	"

- (注) 1. 被咬傷者の国籍は*インド人、**タイ人、それ以外は日本人。
 2. ***ワクチン備蓄を含む。
 3. 大谷杉士博士集計(1979～1984年)

6日後ウイルス液を回収、BPL(ベーター・プロピオラクトン)で不活化し、限外ろ過濃縮を行う。こうして濃縮された液を遠心機にかけ、ウイルスを精製後凍結乾燥し、最終製品とする。

組織培養の場合、脳由来ワクチンによっておこる脱髄性脳炎のような重篤な副作用のないことが臨床試験によって立証されており、前者がもっぱら咬傷後に使われるのに比べ、予防的な(咬傷前)接種が可能になった。

日本からの出国にあたって、当所のワクチンの予防的接種を受けた青年海外協力隊員数、及び狂犬病ウイルスに感染したと思われる人たちの使用例について、元東京大学医科学研究所附属病院院長大谷杉士博士が行った調査結果を表3-5、表3-6に示す。このワクチンの安全性、有効性が認められる。現在の実質的な需要は青年海外協力隊員、狂犬病の研究者及び大手商社の海外駐在員等、日本からの出国者にとどまっている。

しかし、今後は海外出国者への需要だけにとどまらず、狂犬病多発地域での市場開拓を早急に促進したい。

7. 風しん・ムンプスワクチン

わが国で風しん予防の重要性が考えられ始めたのは、昭和38年から39年にかけての米国における大流行、及び39年から40年にかけての沖縄での大流行と、それによる多数の先天性風しん症候群(CRS)患儿(米国では2万人以上、沖縄では500人)の出生以降のことである。沖縄での流行に続いて41年から45年にかけて日本各地において風疹の流行が報告されたが、幸いにもその間におけるCRS患儿の出生はわずか50例にすぎなかった。

45年に風しんワクチンの開発を推進するために風しんワクチン研究会(会長 戸亮博士)が設立され、当所から野中實男、吉川ひろみが参加した。以後同研究会が中心になってわが国における風しんワクチンの開発研究が進められた。この段階ですでに開発されていた外国の風しんワクチン株はいずれも人に対する弱毒化

は明らかにされていたが、ワクチン接種者からワクチンウイルスが排泄されることが、さらに弱毒ウイルスについて人に対する催奇形性の危険のないことを証明する検査法が確立されていないこと等の問題があり、比較的奇形発生の少ないわが国での流行株を用いてわが国のワクチン株の開発を行うことが決められた。

そこでワクチンメーカー5社は41年から45年のわが国の風しん流行時に各メーカーが分離したウイルスを用いて、各メーカー独自の方法で弱毒化を試みた。当所においては44年5月に熊本市で発生した風しん患児(松葉某、5歳女児)の咽頭ぬぐい液を初代ミドリザル腎(GMK)細胞に接種して分離した風しんウイルス“松葉株”を原株として用いた。

ウイルスの弱毒化は初代ブタ腎(SK)細胞を用いて低温(29~32℃)で連続継代培養し、その間、限界希釈法によるクローニングを繰り返すことにより行った。SK細胞継代ウイルスについて初代ウサギ腎(RK)細胞を用いてワクチンを試作、これを小児の閉鎖集団や一般成人の開放集団を対象に45年から46年にかけて小規模の野外試験を繰り返し行った。

閉鎖集団への野外応用試験は当時の九州大学医療技術短期大学部植田浩司教授(現、九州大学医学部小児科学教授)が担当、一方成人試験は所員の希望者を対象に野中が担当、これによって弱毒化されたことが立証され、この株を「弱毒風しんウイルス松葉株GMK₃SK₆₀」と呼称した。

この松葉株をRK細胞で培養して風しんワクチンを試作(担当者 吉川)46年に至ってこれを風しんワクチン研究会に提出した。同研究会は46年から49年にかけて、武田薬品工業株式会社、北里研究所(社団法人)、財団法人阪大微生物病研究会、千葉県血清研究所及び当所が提出した開発ワクチンについて、小児の閉鎖及び解放集団をはじめ、小・中学生から成年女子に至るまでの大規模(1ワクチンについて500名~1,000名単位)野外接種試験を実施した。

そしてこのうち当所の松葉株ワクチンは子供及び成人女子921名に接種され、抗体陽転率が99%に達し、しかも副反応をまったく伴わない、良好なワクチンであることが報告された。

50年10月に至って厚生省は、初めてその製造基準を制定した。この基準には、

ウサギとモルモットを用いた動物試験によるマーカー試験が組み入れられており、当所の松葉株ワクチンの場合はウサギの抗体が上昇するという理由で、ワクチン株としての使用許可が保留された。

そこで50年から53年にかけて弱毒化ウイルス松葉株からマーカー試験に適合するようなクローンを選択すべく、これをRK細胞に継代し、限界希釈法による継代を繰り返してクローンをピックアップし、このうちで最も弱毒化が進んでいると推定された7クローンでワクチンを試作、植田教授と野中が小規模野外交種試験を実施した。これによって人に対する抗体産生力が最も良好なクローンを1つ選び、弱毒風疹ウイルス松葉株(GMK₃SK₆₀RK₁₁)とした。

こうして作出された新しい株によって試作ワクチンを作り、53年2月から閉鎖集団126名、開放集団564名の合計690名を対象に、先に風しんワクチン研究会が実施したのと同じ方法で野外交種試験を実施した。

その結果、抗体陽転率は100%に達し、臨床反応は小児集団では皆無、青年女子に少数例(1%内外)がみられたものの、いずれも軽微という好結果が得られた。55年6月5日に製造申請し、同年11月6日に承認された。

野外交種試験は下記の機関にお願いした。

- ①佐賀医科大学小児科学教室(植田浩司教授)
- ②秋田大学微生物学教室(須藤恒久教授)
- ③大阪医科大学小児科学教室(川上勝朗教授)

わが国における弱毒生おたふくかぜワクチンの開発研究は、35年、まず大阪大学の奥野良臣教授によって進められた。その後47年に至ってムンプスワクチン研究会(会長 宍戸亮博士)が設立され、実用化のための総合的研究が進められた。当所も同研究会の一員として47年から開発に着手した。

45年4月に、熊本市内の江口小児科医院で採取したムンプス患者の咽頭ぬぐい液を初代ミドリザル腎(GMK)細胞に接種して分離したムンプスウイルス5株のうち、臨床症状が軽かった2患児(竜田某・6歳男児、及び宮原某・4歳女児)からのウイルス株を、「竜田株」及び「宮原株」としてワクチン候補株とした。

そして47年に、まず竜田株を初代鶏胚(C E)細胞に継代を繰り返して弱毒化しC E細胞17~30代の継代をもとにワクチンを試作、これを小児閉鎖集団で接種試験を実施した。

この接種試験は西別府病院三吉野産治博士・三根一乗博士と九州大学医療技術短期大学部植田浩司教授に依頼した。その試験結果よりさらに抗体産生力を強めることとし、竜田株に代えて52年から宮原株の弱毒化に着手した。

これはC E細胞を用いた低温での限界希釈法による連続継代培養、次いでプラック法によるクローニングを2回実施し、C E細胞継代26代で数クローンによるワクチンを試作、植田教授に依頼して小児閉鎖集団を対象に接種試験を実施した。

この試験結果に基づいて臨床反応が認められず、人への抗体産生力が最も高いクローンを選んでこれを弱毒ムンプスウイルス宮原株GMK₂CE₂₆とし、この株によってワクチンを試作、小規模の野外接種試験を実施した。

55年から57年にかけて、福岡市の藤井小児科医院と佐賀医科大学小児科学教室植田浩司教授に依頼して、健康小児119名に接種が行われた。被接種者の中和抗体陽転率は92.7%という好結果が得られ、また臨床反応についても発熱が1例、耳下腺腫脹が3例認められたにすぎず、しかもいずれも軽症にとどまった。

上記の小規模接種試験によって、人に対して臨床反応が低く、また十分な免疫原性をもつ弱毒生ワクチン株であることが認められたので、大規模野外接種試験を実施することになった。

57年8月から59年9月にわたって下記の8つの研究機関に依頼し、合計1,120例について試験した結果、中和抗体陽転率は97.7%という高い抗体産生力を示し、臨床反応では発熱が2例、耳下腺腫脹が9例認められたが、いずれも軽症にとどまった。

この野外接種試験の成績によって宮原株ワクチンGMK₂CE₂₆は、安全性及び有効性の面で優れており、広く一般に使用できることが確認され、59年3月23日に製造承認の申請をし、60年5月30日付で承認が得られた。

〔大規模野外接種試験機関〕

①佐賀医科大学小児科学教室 (植田浩司教授)

②藤井小児科医院	(藤井 宏博士)
③広瀬小児科医院	(広瀬瑞夫博士)
④江上小児科医院	(江上経誼博士)
⑤末藤小児科医院	(末藤栄一博士)
⑥瀬口小児科医院	(瀬口良三郎博士)
⑦藤川小児科医院	(藤川俊夫博士)
⑧化 血 研	(野中實男)

8. 百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

ジフテリアトキソイドの製造承認を取得したのは昭和24年5月、また百日せきワクチンは同年7月である。さらに厚生省は34年から百日せきジフテリア混合ワクチン(DPワクチン)の接種を開始するに至った。それに伴い、当所は34年4月百日せきジフテリア混合ワクチンの製造承認を得た。この混合の割合は百日せきにあっては菌数200億個/ml以下、ジフテリアトキソイドは50Lf/mlを越えないものとなっている。

さらに、この混合ワクチンに破傷風トキソイドを加え、三種混合ワクチンにすれば、接種がより効率化できることから臨床・基礎の両面より副作用、効果に関する検討が種々行われ、39年から、百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの使用が一部で始められ、その後、集団接種もほとんど三種混合ワクチンとなった。

当所は、破傷風トキソイド単味ワクチンの製造承認は、26年12月にすでに取得していたが、39年3月百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの製造承認を取得し、製造することになった。

当時の基準によると、百日せきジフテリア破傷風の三種混合ワクチン(DPTワクチン) 1 ml中に百日せきワクチンはその菌数が200億個以下、ジフテリアトキソイド50Lf以下、破傷風トキソイドが10Lf以下(蛋白質量として50μg以下)を含むものである。

しかし、このDPTワクチンのなかの百日せきワクチンは、百日せき菌そのものを含有するいわゆる全菌体ワクチンであったため、接種後に数多くの副反応が報告された。

具体的には発赤、腫脹、熱感、硬結などの局所反応のほか、発熱やこれに伴う熱性けいれん、おう吐、下痢などの全身反応がそれで、さらに場合によっては重篤な副反応として脳症やショックなどを引き起こすことが、各国から報告されていた。

そのため、48年に「改良百日せき研究会」が発足した。この研究会は、社団法人細菌製剤協会の技術部会が主体となり、当所をはじめとするワクチンメーカー6社が加わり、また予研からは福見秀雄博士と百日せき担当の佐藤勇治博士らが参加、同会の責任者に福見博士が推挙された。

ただ、わが国でのDPTワクチン接種による重篤な副反応の報告例は少なかったが、49年12月(岐阜)と50年1月(愛知)にDPTワクチン接種による幼児の死亡事故が発生した。そこで、厚生省は50年2月1日にDPTワクチン予防接種の中止命令を出すに至ったのである。この中止命令に対して、①現在百日せき患者の発生数は200名前後に低下しており、抗生物質でも代替可能なので不要だとの説と、②百日せきの予防はあくまでワクチンに限るとの二つの説が併立した。

しかし、実情はDPTワクチンの中止に伴って百日せき患者が漸増の傾向をみ

表3-7 百日せき発生状況

年	患者数	死者数	致命率(%)	年	患者数	死者数	致命率(%)	年	患者数	死者数	致命率(%)
昭22	152,072	17,001	11.2	昭35	3,890	65	1.7	昭48	364	4	1.0
23	53,508	4,746	8.9	36	5,225	46	0.9	49	393	—	—
24	126,110	9,105	7.5	37	11,552	117	1.1	50	1,084	5	0.4
25	122,796	8,426	6.8	38	4,132	61	1.5	51	2,508	20	0.8
26	78,612	3,905	5.0	39	1,167	11	0.9	52	5,420	20	0.3
27	56,868	2,425	4.3	40	2,362	22	0.9	53	9,626	32	0.3
28	45,262	1,400	3.1	41	3,136	15	0.4	54	13,095	41	0.3
29	67,028	1,830	2.7	42	820	7	0.8	55	5,033	18	0.3
30	14,134	401	2.8	43	460	6	1.3	56	3,368	12	0.3
31	18,524	332	1.8	44	1,078	4	0.3	57	2,832	14	0.5
32	20,112	340	1.7	45	655	5	0.6	58	2,459	12	0.5
33	29,948	478	1.6	46	206	4	1.9	59	1,114	5	0.4
34	9,742	178	1.8	47	269	2	0.7	60	938	7	0.7

せたのである。かくして、予防接種部会(会長 染谷四郎博士)から、50年3月25日に伝染病予防調査会(会長 豊川行平博士)を通して田中正己厚生大臣あてに次のような意見書が提出された。これを要約すると、

「わが国の百日せきの発生状況、百日せきワクチンの効果、及び百日せきの治療方法の現状を考慮すると、百日せきワクチンの予防接種をただちに中止することは困難であるとの結論に達した。したがって、①百日せき及びジフテリアの予防接種を行う場合には、百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを使用することが望ましい、②百日せきの流行状況など、地域の特性に応じた接種ができるよう都道府県単位にその体制とスケジュールを立てることが望ましい、③副反応のさらに少ない百日せきワクチンの開発に努力すべきである、④百日せきワクチンの予防接種を行わない者には、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイドによる接種が適当である。」

などとなっており、その予防接種時期については次のように要望している。すなわち、

「第1期及び第2期接種時期は、生後3箇月から48箇月の期間内とする。集団接種は2歳以降が適当だが、健康状態に応じて生後3箇月以降の適当な時期に個別接種するよう積極的に指導すべきだ。」

としている。この意見書に基づいて厚生省公衆衛生局長は50年4月14日付で各都

表3—8 ジフテリア発生状況

年	患者数	死者数	致命率(%)	年	患者数	死者数	致命率(%)	年	患者数	死者数	致命率(%)
昭22	28,307	3,390	12.0	昭35	14,921	497	3.3	昭48	250	8	3.2
23	16,377	1,903	11.6	36	9,790	286	2.9	49	173	1	0.6
24	14,555	1,635	12.2	37	7,451	206	2.8	50	139	5	3.6
25	12,621	1,182	9.4	38	4,866	76	1.0	51	145	2	1.3
26	10,749	910	8.5	39	2,774	42	2.0	52	122	2	1.6
27	8,381	639	7.6	40	2,159	39	2.0	53	69	—	—
28	9,589	773	8.1	41	1,520	22	1.4	54	104	1	0.96
29	10,490	795	7.7	42	1,207	17	1.4	55	66	1	1.5
30	15,557	913	5.9	43	807	20	2.4	56	47	—	—
31	18,395	980	5.3	44	616	3	0.4	57	30	—	—
32	15,423	887	5.8	45	596	6	1.0	58	20	—	—
33	15,641	619	4.0	46	433	8	1.8	59	15	—	—
34	17,936	706	3.9	47	319	5	1.5	60			

道府県知事あてに次のように通達した。すなわち、「百日せきワクチンや、これを含む混合ワクチンの、①個別接種は生後3箇月から48箇月の間に実施すること、②集団接種については、平常時における接種を生後24箇月から48箇月の間に実施、流行時または流行のおそれのある場合は生後3箇月から48箇月の間の必要と認められる時期に実施する。」

(参考：予防接種リサーチセンター「昭和56年度予防接種」)

福見博士は50年3月1日付朝日新聞「論壇」で次のように述べている。

「わが国ではまだ百日せきワクチンは中止すべき状況ではない。患者の大部分は予防接種を受けない人であって、接種率の高い地域ほどその発生率は少ないからである。

百日せきには抗生物質が有効で、勢い危険の多い予防接種は不必要だとの意見があるが、抗生物質が有効性を発揮するのは、百日せきかどうか不明確な、極く初期の段階だけにすぎない。

接種年齢については、この病気で苦しんだり死亡したりするのは、2歳以下の子供であり、したがって予防接種はこの年齢に重点を置くべきだ。また任意か強制か、個人防御か集団防御か、いろいろ意見があるものの、百日せきのような病気をいま、個人防御に切替えることは、予防衛生行政の怠慢だといわれても仕方がない。

周辺の東南アジア諸国での流行を考えても、わが国でワクチンを中止すれば数年以内に大流行が起こり、ワクチン禍を上回る犠牲が出ることは必定だ。

現行ワクチンの副作用が強いことは否定できない。もともとこのワクチンは百日せき菌そのものを殺して作られるので、有効物質と毒性物質が混ざりあっているのは当然としても、これを分離して有効物質だけを取り出すべきだと私は提案して研究グループを組織したものである。」

以上の見解が母体となって前記の「意見書」が作成され、これに基づいて厚生省は都道府県知事に「通達」を出し、その接種時期については個人接種は生後3箇月から4年以内に、集団接種は平常時は生後2年から4年以内、また流行時は生後3箇月から4年以内と取り決められたのである。

かくして百日せきの予防接種再開にこぎつけたが、DPTワクチンは従来のものであり、副反応が恐れられ、その接種率は10%近くまで低下、そのため百日せき患者は急増して53年には13,000名にも達し、死亡者も30～40名に及び、34～35年時代と同様の憂慮すべき事態を迎えた。

こうした客観情勢を背景として、既に48年に発足していた「改良百日せき研究会」は予防接種研究班(班長 東京大学母子保健教室平山宗宏教授)及び臨床疫学研究班(班長 現東海大学小児科学教室木村三生夫教授)と合併して、50年に「改良DPTワクチン研究会」に改称した。翌51年から55年にかけて全国的な規模で、福見博士が中心となって新たに試作ワクチンによる臨床試験が行われた。

この臨床試験は、百日せき菌の防御抗原や毒性物質に関する基礎的研究が、予研を中心に着手されていたのを足がかりとして、厚生省をはじめ数多くの基礎研究者や臨床家、並びにワクチン製造技術者という広範囲にわたった陣容で推進された。

この結果、従来ワクチンと同程度の有効性を保持し、なおかつ発熱などの副反応がほとんど認められない良好なワクチンが世界に先駆けて開発され、56年秋から「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」として予防接種に採用され、これによって接種率が上昇し、患者もしだいに減少した。

このワクチンは通称「新三混」と名付けられ、当所は56年3月20日に製造承認

表3—9破傷風発生状況

年	患者数	死者数	致命率(%)	年	患者数	死者数	致命率(%)	年	患者数	死者数	致命率(%)
昭22	1,625	2,221	137	昭35	820	605	73	昭48	173	123	71
23	1,979	2,138	107	36	760	588	77	49	152	105	69
24	2,168	1,958	90	37	707	498	70	50	103	85	82
25	1,915	1,558	81	38	667	485	72	51	90	80	89
26	1,725	1,439	89	39	641	448	70	52	72	79	109
27	1,438	1,353	94	40	542	384	71	53	74	63	85
28	1,243	1,168	94	41	453	318	70	54	59	51	86
29	1,044	1,020	97	42	410	300	73	55	50	46	92
30	960	887	92	43	338	249	70	56	41	50	122
31	998	869	87	44	320	231	72	57	36	26	72
32	945	755	79	45	243	160	65	58	56	46	82
33	853	648	75	46	217	152	70	59	42	31	74
34	853	633	74	47	183	138	76	60	43	28	65

を取得した。

新3混ワクチンの工程は次の通りであった。

- 1) 百日せき菌培養上清液を硫酸で塩析し、密度勾配遠心によって内毒素と有効成分(つまり赤血球凝集素である感染防御抗原物質)の二つに分離し、
- 2) 有効成分をホルマリンで基準値以下に無毒化して原液を作る。
- 3) この原液を希釈してその蛋白窒素量を $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下とし、これにジフテリアトキソイドと破傷風トキソイドをそれぞれ $30\text{Lf}/\text{ml}$ と $5\text{Lf}/\text{ml}$ の割合で混合し、
- 4) これを水酸化アルミニウムゲルに吸着させてワクチンとする。

この新3混の開発によって発熱による全身反応は激減し、良好なワクチンとして全世界に紹介されたが、国内では局所反応である発赤や腫脹、あるいは硬結といった副反応が相当数報告され、しかも接種回数が重なるほどその発生率が増加するという現象も生じていた。

この局所反応は抗原抗体反応によるものではないかと推論されたが、それは百日せきワクチンによるものか、あるいはジフテリアトキソイドによるものか、さらには破傷風トキソイドによるものかは、現在でも明確な答えは出ていない。

しかし、百日せきワクチンのなかには、百日せき菌の感染防御抗原のほかいろいろな生物活性物質が夾雑しているため、発赤などの局所反応が起きるとも考えられている。そこで当所では57年から、純粋に抽出単離した防御抗原を単独または2～3種類を組み合わせたコンポーネントワクチンの開発に着手して今日に至っている。

これについて見逃せないことは、百日せき菌防御抗原を短時間で生産する量産方法の確立である。現行の百日せき菌の培養は数多くの培養瓶を使用して、5日間という培養期間を必要とするほか、その精製処理にも多数の工数を要している。

そこで当所は、これらの点について研究を行い、タンク培養によって大量生産を可能にしたほか、培養時間もわずか24時間に短縮、これまでの培養方式を凌駕する抗原量の産生に成功した。

これは、帝人株式会社生物医学研究所が開発したメチル化 β -シクロデキスト

リンを培地に添加する方法を利用し、種々の培養条件を検討することによって達成できた。

さらに、この培養方法によって得られた培養液から当所が開発した独自の精製方法によって、防御抗原の主役といわれる線維状赤血球凝集素(F-HA)とLPF赤血球凝集素(LPF-HA)を純粹に単離することに成功した。

この両者の種々な含量比による百日せきコンポーネントワクチン、またはこれにジフテリアトキソイド破傷風トキソイドを混合した新DPTワクチンを完成し、予研での依頼検定(生物学的製剤基準「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」全項目)にも合格している。

この帝人株式会社との共同開発による百日せき菌大量培養方法と、当所の開発によるコンポーネントワクチンの製造方法(この両者については第58回日本細菌学会総会並びに米国における第25回インターサイエンスにおいて発表した)は各国の注目に値するところとなり、米国百日せきワクチン調査団の来熊(60年11月)をはじめ欧米からの引き合いも盛んとなった。

9. 抗毒素製剤

当所における抗毒素製剤の歩みは、昭和21年、ジフテリア及び破傷風血清の製造に始まる。そして、京都ジフテリア禍事件後の24年にジフテリア血清と破傷風血清の製造が再認可されて、より本格的な生産過程をたどることになる。

その後、29年に「ワイル病治療血清」と「蛇毒(まむし・はぶ)抗毒素」、30年には「蛇毒(まむし)抗毒素」の製造承認を得、計5種類の抗毒素製剤となった。

そしてその生産量も徐々に増えていき(年間40~60ℓ)、35年から45年頃まではジフテリア・破傷風・蛇毒の免疫用として、常時17~20頭の免疫馬が繋留され、その他を含めると数十頭に及んで当所における馬免疫作業の最盛期であった。

その後、48年に至って、ジフテリア抗毒素と破傷風抗毒素の製造は中止となった。

また、ワイル病治療血清の製造も、これまで北里研究所(社団法人)と交互(1年ごと)に製造し国へ提出(国買上)していたが、国の方針により61年より中止されることになった。

抗毒素製剤もその保存性(とくに、はぶ抗毒素は奄美及び沖縄といった暖かい地方でのみ使用される)から、乾燥型にすることが要望されていた。また、この当時蛇毒抗毒素の力価検定基準が見直されていたこともあって、当所においてもこれに沿って北川久らが中心となり検討を加え、39～40年に、それまで液状であったものをそれぞれ「乾燥まむし抗毒素」「乾燥はぶ抗毒素」として製造承認を取得し現在に至っている。

なかでも「はぶ抗毒素」は日本でただ一つの製造メーカーとして重要な役割を担っている。

現在では沖縄産はぶ毒と奄美産はぶ毒により免疫した、それぞれの抗毒素製剤を生産している。

尚、54年、予研村田良介部長(後、予研所長)、逢坂昭室長(現、体液免疫部長)を通して、はぶ毒素及びはぶ抗毒素の国際標準品の作成を依頼された。国際社会に貢献するのは当財団の目的にも適ったので、後藤勲が中心となって標準品を調整、英国・リバプール市にあるWHO蛇毒抗毒素センターに送付した。

ジフテリアはトキソイドが定期予防接種として用いられてから患者の発生が激減した。破傷風も同様にトキソイドが普及し、また抗破傷風ヒト免疫グロブリンが馬抗毒素に代わり用いられるようになった。

ジフテリアや破傷風のようにトキソイドの予防法が確立されているような疾病では、馬由来の抗毒素製剤を使用することは減少している。またトキソイド等による予防が十分に行えない疾病(ガスえ疽、毒蛇咬傷)については、使用が続けられるであろうが、副作用の面から馬の抗毒素も、ヒト由来のガンマーグロブリン製剤と同様な精製度の高い、品質の良い製品が要求され、またそのように改良されていくであろう。

10. 臨床検査試薬

当所における臨床検査試薬部門の歩みは、創立以来今日に及ぶ臨床検査業務との関連を抜きにして語ることはできない。

昭和20年代の臨床検査業務は、梅毒血清反応をはじめとした血清学的検査や細菌の分離・同定などの微生物学的検査が主で、これを受託する施設は県下では実研と当所のみであり、全国的にみても検査機関は数少なかった。当時は、分離菌株同定用として用いる因子抗血清を自家製造し、検査に使用するとともに、関連医療施設からの要望がある場合は無償で供与していた。

上野直彦によって開発製造されたヒト血清由来のA B O式血型判定用血清が、26年5月22日製造承認を得た。本品は主として熊本をはじめ九州内に供給できる量を製造した。

その後、30～40年代初期にかけては、需要者側の要望に応じて、日本脳炎診断用抗原、インフルエンザ診断用抗原が製造され、各地方衛生研究所等の研究機関に対して有償配布される体制がとられた。

今日の臨床検査試薬への本格的取り組みが始まったのは、40年代に入ってからであり、大きく2つの流れでとらえることができる。

一つの流れは、前述したヒト由来のA B O式血型判定用血清が、血液銀行業務の中止に伴い原料血清の入手が不可能となり販売中止のやむなきに至った。そこで鹿児島大学医学部助教授を退職し、当所に入所後間もない大友信也に、中菌淳が動物免疫による判定用血清の話を持ちかけ、開発に着手した。

この動物由来のA B O式血型判定用血清は、クームス血清とともに大友のもとで関嘉和らによって開発が進められ、いずれも52年5月25日付で厚生省の製造承認を得て製造され、日本商事株式会社によって販売された。

また、1965年、オーストラリア抗原(Au抗原)が発見され、続いて、Au抗原と輸血後肝炎との因果関係が解明された。大友らは、逸早くこの研究に着手し、第一段階の成果として血清中のAu抗原(今日のHBs抗原)並びに抗体検出用試薬とし

てゲル内沈降反応を利用した免疫電気泳動試薬「Auキット“化血研”」を開発製造した。一方、B型肝炎(HB)ウイルスの研究は着々と進み、今日のHBワクチンの開発、遺伝子組換えによるHBワクチンの開発へと発展していった。HB抗原及び抗体検出用試薬も、より簡便で高感度の試薬のニーズが高まり間接凝集反応試薬やラジオアイソトープを利用したRIA試薬などが次々と登場してきた。その後当所では緬羊赤血球を担体とした間接赤血球凝集反応試薬を開発製造し、HBs抗原検出用として「セロクリットHBs」、HBs抗体検出用として「セロクリット抗HBs」の商品名で三光純薬株式会社より販売し、今日に及んでいる。

もう一つの流れは、大友らの開発とは別に、当時臨床検査課(課長 藏元虎藏)に所属していた嶋田勝良が、検査業務の傍ら臨床検査器材並びに試薬の開発を企画し、周囲の協力と助言を得ながら準備を固めつつあった。

手始めは45年検査用器材として細菌検査用培地(血液寒天培地、結核菌用小川培地等)を製造して試験的販売を開始した。また、当所が有する凍結乾燥の技術を生かしてマイコプラズマ抗原、乾燥補体などの試験的製造も行った。

その後、2つの流れに端を発した臨床検査試薬開発は46年12月の組織改訂に伴い研究開発部の試薬研究チーム(リーダー 大橋高明)に引き継がれ、臨床生化学試薬をはじめ前述のセロクリットHBsなどの製品を開発、販売して今日に至っている。

一方、48年5月から嶋田らが臨床検査課より研究開発部試薬製造チームに移籍し、製造も一つの流れになった。47年5月日本商事株式会社と取引契約し、同社より日本全国に販売された精度管理用血清は当所の凍結乾燥技術を生かして、短期間で開発に成功した品目の一つであった。ライフサイクルが短く競争が激しい臨床検査試薬は、開発と同時に製品化するスピードがとくに要求される。57年10月には研究開発部試薬製造チームより試薬製造課が独立した。その後、品目の追加などにより、当課は研究開発部より第一製造部第三課として試薬製造を担当し、60年夏、本所より京町研究所へ移転、今後の業務拡大に対処する用意がなされ現在に至っている。

今日では、「精度管理用血清(ネスコール-X等)」、「臨床化学試薬(IgG・IgA・

IgMキットーN等)」、「免疫血清試薬(セロクリットーHBs等)」、「生物活性試薬(アブソープG、ヒト補体成分、コルトックス、百日せき毒素等)」、「自動分析機用試薬(β -リポ蛋白、尿酸、免疫グロブリン、補体、CRP等)」等の製造を行うとともに、新製品開発の努力を続けている。

当所の臨床検査試薬は、45年に本格的に産声をあげたが、今後、臨床検査試薬が人体用ワクチン、動物用ワクチン、血漿分画製剤に続く一つの柱として成長することが期待される。

第4章 動物用製剤の発展

わが国における動物用生物学的製剤の研究は、明治24(1891)年に農商務省にあった仮農事試験場のなかに獣疫研究室が設けられたことに端を発する。生物学的製剤は、当初治療用の免疫血清が、次いで、ワクチンが研究創製された。29(1896)年「牛疫の免疫血清の効果」について発表されたのが最初であるが、この免疫血清が実用化されたのは39(1906)年になってからであった。牛疫血清の開発後、32(1899)年ツベルクリンの製造に成功し、以後炭疽血清(明治32年)、気腫疽血清(同35年)、炭疽ワクチン(同38年)、家禽コレラ血清(同39年)、豚コレラ血清(同43年)、腺疫ワクチン(同43年)、カナダ馬痘血清(同44年)、気腫疽ワクチン(同45年)などが続々と開発されていった。この獣疫研究室は、その後32年に完成した新庁舎に移り、40(1907)年には農商務省農務局の一分課として獣疫調査所が設置されたのに伴い発展的に解消し、大正10(1921)年にはこの獣疫調査所は独立の機関となり、第二次世界大戦後には家畜衛生試験場(以下、家畜衛試)と改称された。これらの機関が明治、大正さらに昭和の時代を通じ、わが国の動物用生物学的製剤の研究開発の中心となり、製造を行いながら業界を指導してきた。

昭和23年に発生した京都ジフテリア禍事件がきっかけとなり、当所の研究部長六反田藤吉は当時業界を指導していたGHQの担当官に、人獣共通伝染病のワクチンを製造したい旨打診した。目的のワクチンは、当時日本に流行していた狂犬病のワクチンであった。これを聞いたGHQの担当官は、人獣共通伝染病である狂犬病の予防は大事なことであるので了承するが、その他の動物用ワクチンをも製造することを条件としたようである。

こうして人体用ワクチン以外の一つの柱として、動物用ワクチンの研究製造を本格的に進めていくことになった。

さて当所における動物用製剤の第1号は「狂犬病ワクチン」である。24年12月に申請を行い、25年8月に5ロットの見本と製造方法・製造記録提出の指示を受け、同年11月に製造承認が得られた。また同年12月には破傷風予防液、26年4月

には日本脳炎ワクチン、同年12月には石炭酸不活化狂犬病ワクチンが相次いで許可された。

このときすでに民間研究所として発足していた北里研究所(社団法人)、財団法人日本生物科学研究所あるいは株式会社微生物化学研究所などが実質的に活動を行っていた。また、当時の畜産界の状況からして、ワクチンの供給はすでに十分に行われているとの考えから、当所の動物用ワクチン分野への進出について、関係官庁の理解を得ることはなかなか難しい状況にあった。当時の動物用生物学的製剤の開発・改良は家畜衛試が中心となって行われていたため、関係行政監督機関の指導が得られなければ、製剤の品目を増やすことも、新しいワクチンの研究方向をつかむことも困難な時代であった。

このような情勢であったため当所では、市原鶴雄、村方正信をはじめとして広く人材を集め、その人材を核として研究の推進あるいは関係機関との連携を強める策をとった。

当所が次第に実力をつけてくるとともに関係業界からの評価も定まり、研究に関する情報も容易に得られるようになり、製造の技術水準もますます向上してきた。その後、獣医技術者の技術の向上を目標に農林省の後援を得て、家畜衛生講習会を主催したり、また、研究開発を積極的に進め、製造品目も増加させることでその内容を充実し、30年代には犬用製剤、40年代には豚及び鶏用製剤、また50年代には豚及び牛用製剤の開発に力を注いできた。これら製剤のうち主なものについて以下に記述する。

1. 牛用製剤の開発

畜産界は戦後幾多の変遷を経てきたが、養牛界も例外ではない。国内の牛の飼養状況をみても戦後は役牛を1戸1～2頭飼育していたものが、全国的に乳、肉用牛にかわり、加えて農林行政の積極的な推進もあり、飼育頭数も著しく増加してきた。昭和30年代の後半に至って乳、肉用牛ともに飼養形態は本格的な多頭飼

育に移行し、かつ肉用牛として乳用雄子牛も用いられるようになってきた。規模が拡大されるにしたがい、肥育牛は広範囲にわたり移動するようになった。このようななかで、大規模飼育による衛生環境の悪化及び長途輸送によるストレスなどにより、それまであまり問題となっていなかった各種疾病の発生が増加してきた。一方では海外伝染病と考えられていた牛伝染性鼻気管炎等も日本に存在しており、かつ飼育形態の変化から広く発生するようになってきた。

当所の牛用製剤は、当初は細菌性ワクチンの開発・製造を行ってきたが、37年以降はウイルス性ワクチンの研究も進めてきた。しかし、牛用製剤の開発には多くの試験牛を必要とし、かつ牛の価格が高いため、開発費がきわめて高額となった。このため牛用製剤の開発は、主に家畜衛試が中心となって基礎的研究を行いその後、応用面の研究を社団法人動物用生物学的製剤協会(以下、動生協)の会員メーカーが担当し、主として野外試験を行い、安全性及び有効性を立証し、これを製剤化する方向で進められてきた。

気腫疽ワクチン

気腫疽ワクチンは家畜衛試で製造されていた。当所では気腫疽ワクチンの製造を始めるにあたり、ワクチンの改良を目的に仲田包著を中心に気腫疽ワクチン及びその検定について研究を進め、モルモットによる力価検定法を確立した。その後、ワクチンの有効性を改善するために明ばんを添加したワクチンを創製し、製造承認申請を行い、昭和30年11月に承認を受けた。しかし、このワクチンは、接



炭疽ワクチン(集菌)(昭和58年撮影)

種量が10mlと多いこと、かつ、アジュバントが加えられていること、さらに皮下に接種されるものであったために、接種部位である頸側皮下あるいは背部皮下の腫脹が著しく、外部から容易に認められる程度の接種反応が出現した。また、疼痛を示す例さえあった。このため、家畜衛試方式のワクチンに切りかえ、製造承認申請を行い、31年11月に承認を得た。

このワクチンは現在まで継続して製造している。

炭疽ワクチン

炭疽ワクチンは当初家畜衛試のみでII苗ワクチンが製造されていたが、当所も炭疽ワクチンの製造を行うことになり、製造承認申請を行い、昭和34年に承認が得られた。谷奥興らが中心となって製造に取り組んだ。当時はワクチンを試作し5ロット合格しなければ許可が得られなかったが、本ワクチンに関しては芽胞菌を用いたワクチンであるということで規制が厳しく、承認に必要な5ロットのワクチンが合格するまでに約3年間を要した。しかし、もともとこのII苗ワクチンは毒力の安定性が悪く、また性状にも不安定なところがあった。さらにこの時期になってワクチン株のマーカ―を求める機運が強くなったことから、ワクチンの改良を考えねばならなくなった。

この頃すでに海外より入手されていた無莢膜菌をワクチン株として取り上げようという機運が高まりつつあった。それまで検討されてきた家畜衛試の成績からみると、きわめて安全性が高く、かつ性状も安定しており、ワクチン株として使



炭疽ワクチン(集菌)(昭和58年撮影)

用している国も多いなどの点から本株をワクチン株とすることとして、家畜衛試と共同して実用化への試験を開始した。

このような状況下、牛を用いる試験において、従来行われていたサポニン添加は免疫原性の面からは必ずしも必要ではないことがわかり、サポニンを除くことによって副作用のほとんど発現しないワクチンを製造することができるようになった。

このような成績をもとに、当所では54年5月に無莢膜弱毒炭疽菌34F₂株を用いたワクチンの製造承認申請を行い、家畜衛試に次いで承認を受けた。

イバラキ病及び牛流行熱ワクチン

昭和24～26年の毎年、夏から晩秋にかけて、人や豚のインフルエンザに症状や流行状況が似ている牛の呼吸器病が大流行し、その発生は約70万頭、死亡は約1万頭に及んだ。24年以降、この種の疾病を「牛の流行性感冒」と呼び、家畜伝染病予防法で法定伝染病としている。

この流行病の解決のため、25年には社団法人日本獣医師会(当時は日本獣医協会)に牛流行性感冒調査委員会が、41年には日本獣医学会に牛流行熱調査委員会が設けられ、学会をあげての研究が推進された。当所も市原鶴雄、山田進二、山元通孝、幸田祐一等が委員会に参画した。

その結果、牛の流行性感冒の原因病原体として、26年に牛から牛へ伝達可能な北研ウイルス(43年に牛流行熱ウイルスと改称)、34年に家畜衛試ウイルス(後にイバラキ病ウイルスと改称)が分離され、牛の流行性感冒には牛流行熱とイバラキ病の2つの大きな疾病が含まれていたことが明らかとなった。

両疾病に対する予防法として、原因ウイルスの分離とともにワクチン開発が家畜衛試を中心にメーカーも参画した共同研究として進められた。当所においては37年7月に乾燥牛流行性感冒(家畜衛試毒)予防液の製造承認を得た(47年にイバラキ病予防液と改称)。次いで47年5月に牛流行熱組織培養不活化予防液、49年1月に牛流行熱生ウイルス予防液の製造承認を得た。

イバラキ病予防液は、農林省において鶏胚培養細胞で50代継代し作出した弱毒

イバラキウイルスNo.2株を用いた凍結乾燥製剤として製造承認を得た、当所における最初の牛用ウイルス製剤であった。

牛流行熱ワクチンは、41年の本病の流行に際し、家畜衛試が乳のみハムスターを用いて分離したYHL株を用いたワクチン開発が、イバラキ病と同様に共同研究の形式で進められた。当所においても、同時期に山元らは長崎県福江島での発症牛の血液から、乳のみマウスを用いてウイルスを分離し、ワクチン化を検討していたが、共同研究に参画したことから、独自での開発を断念した。本ワクチンは、生及び不活化ワクチン共に1回接種では十分な免疫を得ることができなかったことから、現在でも生－不活化(L－K)あるいは不活化－不活化(K－K)の方式が採用されている。

この両疾病に対する、農林省を中心として各メーカーが参画した共同研究方式は、以後の牛のウイルス病に対するワクチン開発が円滑に進められる基礎となった。

牛伝染性鼻気管炎ワクチン

わが国における牛伝染性鼻気管炎の存在は、疫学的には昭和39年に、またウイルスの分離は、44年長崎県島原地区の哺乳犢育成場の呼吸器病例からなされたが、いずれも当所の山田進二らの報告が最初である。この病気は育成形態が数頭飼育で、かつ、移動が行われなかった環境下では、発生が当該牛舎内に限定されてきたものと考えられた。しかし、その翌45年にカナダ及び米国からの輸入牛に発生



牛伝染性鼻気管炎ウイルス予防液の中和試験
(昭和59年撮影)

し、本病はこれらの牛の検疫後開放された東北地区に発生し始めた。当時大型飼育形態に移りつつあった日本の養牛界の中心地に導入されたため、発生が続発した。このことが本病多発の原因となった。

本病が多発したことから緊急の対応として46年に米国から三種混合(牛伝染性鼻気管炎、牛伝染性下痢・粘膜病及び牛パラインフルエンザ3型)生ワクチンが輸入され発生地で使用された。一方、日本では家畜衛試において分離された株を豚精巢細胞に順化し、弱毒株が作出された。この株についてはその後、動生協会の共同研究が進められた。その結果、49年牛伝染性鼻気管炎生ワクチンの製造承認申請を行い、承認された。この共同研究に山元及び種子野章等が参加した。

牛伝染性鼻気管炎の予防のために一時期輸入及び国産の生ワクチンが使用されていたが、輸入ワクチンは副作用が強く出現すること、ワクチン事故が起きたこと等のため、輸入されなくなった。

また、妊娠牛に対して安全性が高いという理由で、国産の不活化ワクチンの使用が推奨された時期もあった。しかし、その後、妊娠牛に国産生ワクチンを使用しても問題のないことが明らかにされたことから、不活化ワクチンはほとんど製造されなくなった。

現在では生ワクチンのみ製造され、毎年1回接種する方法がとられている。

本ワクチンは牛用製剤の中では最も広く、最も大量に用いられているワクチンである。

アカバネ病ワクチン

昭和47年8月から南九州を中心に牛の流産及び死産が多発し始め、その後関節彎曲や大脳欠損症を伴う異常子あるいは奇形子の出産が認められるようになってきた。この異常分娩は翌48年になっても終息せず、その後の調査で九州、四国、中国、近畿、関東、北陸及び東北の一部にも発生していることが判明した。その後49年までの間、被害は4万余頭にのぼった。

農林省、日本獣医学会、動生協などが中心となり牛の異常産に対する調査研究会が結成され、研究が行われた。本病を疫学的に研究したところ、原因はアルボ

ウイルスの一種で、すでに分離保存されていたアカバネウイルスに対する抗体を保有する母牛の多いことが確認された。このことから西日本各地に本ウイルスの抗体陰性牛を配置し、感染の有無を検討したところ、陽転牛が見出され、この牛の人工流産胎子からアカバネウイルスを分離することができた。さらにこれらの分離ウイルスを接種すると牛及び山羊では異常子出産及び奇形子出産例が出現したことで、原因ウイルスと確定することができた。分離されたOBE-1株をHmLu-1細胞に培養、順化し、作出したTS-C2株を、同細胞で培養し原液を作製し、ホルマリンで不活化し、ゲルを添加して本病ワクチンが開発された。当所からは山元及び種子野を共同研究に参加させ、得られた成績をもとに製造承認申請を行い、54年2月に承認された。

さらにその後、ワクチンの価格が高価で、かつ接種回数が多いことから生ウイルスワクチンの出現を望む声が高くなってきた。家畜衛試においてHmLu-1細胞を用いて、30℃で24代継代したアカバネウイルス弱毒TS-C2株が作出された。56年4月に製造承認を取得した。

その他の牛のワクチン

昭和30年代後半から養牛界は多頭飼育の方向に進み、乳用雄子牛も肥育用の素牛として利用されるようになった。乳用雄牛は出産後1～2週齢で哺育農場に集められ、集団的に哺育育成される。このような牛は数箇月齢になると肥育育成農場へと移動させられる。肥育育成農場に牛を輸送してきたときに、新しい環境及び輸送のストレスなどから消化器病あるいは呼吸器病に罹患して死亡するものが多数現れ、経済的に問題となった。これらの原因として牛伝染性鼻気管炎、牛ウイルス性下痢・粘膜病及びパラインフルエンザ3型ウイルスが多数を占めていることが判明している。牛伝染性鼻気管炎については別項に記載したので、ここでは他の二つの病気について述べる。

牛ウイルス性下痢・粘膜病は妊娠牛に感染すると異常出産を起こすことが報告されていたが、47～49年に発生した異常出産との関連性は疫学的にみてきわめて低いものと考えられた。しかしながら異常出産発生予防のための総合的対策の一

環として、本病のワクチン開発が要望された。家畜衛試においてワクチン開発を目標として豚精巣細胞を用いて34℃で43代継代の弱毒のNo12-43株を作出していたので、この株を用いてワクチンを早急に実用化することになった。当所は48年9月に製造承認を受けた。このワクチンは子豚の精巣細胞を用いて、35℃で4～5日間培養後、凍結乾燥したものである。

牛のパラインフルエンザ3型ウイルスは輸送病の主な原因となることが知られていたが、日本においても本病の発生が見られるようになった。牛を輸送する機会が増えるにしたがい、本病がますます多発する傾向を示し始めた。このことからワクチン開発を望む声が高くなってきた。

家畜衛試ではすでに分離していたBN1-1株を、鶏胚細胞を用いて30℃で16代継代し、弱毒株(BN-CE株)を作出した。このワクチンは、種ウイルスを鶏胚細胞を用いて30℃で7～10日間培養したものを集め、凍結乾燥したものである。当所もこのワクチン株の分与を受け、製造承認申請書を提出し、55年10月に承認された。

その他の牛用製剤として、ツベルクリンやブルセラ急速診断用菌液等のいくつかの診断液が製造されている。

牛精液希釈保存液

昭和34年、当所はそれまで宮崎県家畜衛生試験所において開発・製造されていた精液希釈保存液“ヨークトマール”の製造を、宮崎県より依頼された。ヨークトマールは当時宮崎県下で牛の人工授精用希釈保存液として広く利用されていた。しかし、製造量が多くなったので研究室段階では対応できず、当所に依頼してきたものである。。当所は本製品の製造を引き受けるに際して、この希釈保存液のイメージをかえるために新しく“アイファーゼン”という商標のもとに、35年4月から生産を開始した。

その後37年10月にはこの製品を改良し、当時普及しつつあった精液の凍結保存技術にも適合するものとして“アイファーゼンG”及び“アイファーゼンGグリーン”を製品化した。アイファーゼンGは新しくグリセリンを添加したもので、

またGグリーンは品種、個体などを区別するため銅クロフィリンナトリウムによる色分けを考案したものであった。さらに精液希釈液関係としては、精液を小分け分注したストローの口端を密封するためにゼラチン剤を検討し、37年10月実用に供した。

また、精液を希釈する際、細菌汚染を防ぐために用いる抗生物質添加剤として、それまで困難とされていたカナマイシンの錠剤化をも完成(40年9月)した。このように精液希釈液について種々考案を重ね展開を図ったが、42年に製造を中止した。

2. 豚用製剤の開発

第二次世界大戦後、日本の食生活の変化に伴い、農業のなかに占める畜産の地位が高まり、成長に次ぐ成長をとげてきた。養豚業界も飼養頭数は増加の一途をたどってきた。局地的にはいわゆるピッグサイクルを示し、数年間隔で多少の頭数増減が認められた時期もあったが、確実に飼養頭数を伸ばして、現在に至っている。また一方では飼養頭数は増加したが飼養戸数が減少し、飼養規模が拡大している。飼養規模の拡大に伴って、飼養条件の省力化、合理化が進み、生産性の増大がなされた反面、衛生対策はなおざりにされ、豚にとっては環境の悪化につながった。このため、これまで少頭数飼育では問題とならなかった各種の疾病が多発するようになった。それ故、大戦前、既に開発されていた豚コレラ、豚丹毒ワクチン以外に、新しい豚病に対応するワクチンの開発が期待されてきた。これまで致死性あるいは病原性の著明な病気が主に考えられてきたが、その後、豚病の研究が進むにしたがい、生産性を阻害する各種の病気の存在も知られるようになった。また同時にこれらの病気に対してもワクチンの出現が期待されるようになった。

当所における豚用製剤は豚コレラワクチンが最初である。このワクチンはクリスタルバイオレット不活化ワクチンで、昭和27年3月に製造承認が得られた。そ

の後、豚コレラ血清(27年7月)及び豚丹毒血清(27年10月)が承認された。豚丹毒ワクチンは、豚の飼育頭数の増大から将来必須のワクチンになると考えられたので、38年製造が開始された。その後47年には当所で独自に開発した豚の伝染性胃腸炎生ワクチンの製造承認が得られた。更に51年には豚パルボ不活化ワクチンが開発され、製造を開始した。日本脳炎不活化ワクチンは、製造当初は馬用製剤として開発されたが、現在では豚にも広く使用され、馬用よりも、むしろ豚用ワクチンとして理解されるようになった。

豚コレラワクチン

当所における豚コレラワクチンの研究は昭和26年に始まる。この時期の豚コレラワクチンとしては感染豚の肝、脾、リンパ節などの乳剤を混合する臓器ホルマリン不活化ワクチンが検討されていた。一方、当時米国で開発されたクリスタルバイオレット不活化ワクチンの追試研究の成果がまとまりつつあるところであった。

クリスタルバイオレットワクチンは臓器ワクチンと比較し、安全性及び有効性がきわめてよい成績が各地で得られた。

このことから農林省当局も豚コレラワクチンを、クリスタルバイオレット不活化ワクチンに変更することを決定した。これにしたがい、当所では江藤正信を家畜衛試で研修させ、その帰所を待ってクリスタルバイオレット不活化ワクチンを試作し、27年3月製造承認を取得し、製造を開始した。クリスタルバイオレット不活化ワクチンの製造は感染発病極期の豚脱腺維素血液にクリスタルバイオレット及びグリセリンを添加し、37℃21日間で不活化する方法であった。原材料豚は豚コレラウイルスに感染したことの無いもの、あるいはワクチンを接種していないものが好ましく、できれば親をたどり、3代以上にわたって豚コレラウイルスと接触していないものが最もよい材料とされた。このことから当所は関係行政機関の協力を得て指定地区を設け、この地区内の豚は、豚コレラワクチン製造用として、ワクチンを接種せず、生産された豚を全頭豚コレラワクチン製造用豚として買い上げることにした。交通が不便で、かつ豚の多いところで、さらに指定地域周辺にはワクチン接種を確実に実施し、免疫地帯を設け、外部からウイルスの

持ち込まれることのないよう指導した。製造用の豚としては40～50kgのものが供試された。その後、豚の飼育頭数の増加にしたがって、生産量もしだいに増加し、当初1ロット100～200頭であったものが、400～500頭と大量に生産されるようになり、原材料豚の確保には大変な努力が要求された。クリスタルバイオレットワクチンは臓器ワクチンに比較し、野外において著しい効果を示し、豚コレラの発生数を減少させた。しかしこのワクチンも使用量が多くなるにしたがい、いくつかの問題が出てきた。まず、移行抗体の高い子豚へのワクチン接種時期が難しいこと、また、このワクチンを用いて免疫を与えても野外の発生を100%撲滅できなかったこと等である。さらに豚の血液から製造されるためにワクチンの原価が高かった。このようなことから生ワクチンの開発を望む声が高くなってきた。そこで農林省の研究機関を中心に当所を含めたメーカーでそれぞれ独自に弱毒ワクチン株を作る方法が模索された。当時新しい技術とされた組織培養を採り入れ、豚の腎、精巣、山羊腎、モルモット腎などの培養細胞に接種継代を行う方法、あるいは持続感染系を利用したり、それぞれに工夫を凝らした実験が進められた。その後、日本獣医学会のなかに組織された家畜・家禽生ウイルスワクチン協議会のなかの豚コレラワクチン研究委員会を中心に、これらの作出された生ワクチン候補株から得られた成績が検討された。最終的には家畜衛試で強毒A L D株を豚精巣細胞で142代、牛精巣細胞で36代及びモルモット腎細胞で41代継代し、弱毒株とされたG P系E⁻株が製造用株として取り上げられた。この株は豚に対して病原性を示さず、同居感染がなく、ニューカッスル病ウイルスのエンハンスを認めず、



豚コレラ材料豚購入(昭和30年中頃)

西部馬脳炎ウイルスを干渉し、モルモット腎細胞では野外株よりも、100倍以上増殖するなどのマーカーを有するものであった。このワクチンはモルモット腎細胞で培養され、保護剤を加えて凍結乾燥されたもので、44年3月に製造承認を得た。

本ワクチンは動物用では初めてシードロットシステムが採用されたワクチンである。ワクチンの種ウイルスは家畜衛試で一度に大量に培養・保存し、各メーカーは各ロット毎に配布を受け、これを毎回3代以内増殖させたもののみをワクチン原液として使用方法である。これはワクチン株を継代することによって起こる変異の可能性(病原性の増強あるいは抗原性の減弱化)を回避しようとするものである。またワクチンのロット構成はサブロットシステムが考慮された。この方法は同一原液のものを2～3回に分けて凍結乾燥し、製品化しても、原液が同じであるところから同一ロットとして認めようとするものである。GP系E⁻株は現在も生ワクチン株として用いられている。本ワクチンの製造が製造施設あるいは製造方法の規制など、動物用生物学的製剤の製造環境及び製造技術の向上に与えた影響はきわめて大きい。

豚丹毒ワクチン

豚丹毒は、将来飼育頭数が増加した場合に問題となる病気であると考えられたことから、市原鶴雄及び山田進二等が中心となり昭和38年8月に製造承認を得た。

このワクチンは当時、家畜衛試において作出されたアクリフラビン耐性株を用いた生ワクチンであった。製造当初、豚の頭数が少なく、需要も少なかったが、40年代になると、豚の頭数が急激に増加し、それとともに需要も著しく高まってきた。ワクチン株は小金井株で、その原株は動物医薬品検査所(以下、動薬検)に保存されていたが、40年代後半になってこのワクチン原株を再度検討し直すことになった。

またこの頃までは動薬検からワクチンを製造するメーカーがそれぞれに原株の分与を受け、独自に継代保存して製造株をつくり製造を行っていたが、この原株の見直しを契機として、同じシードに統一する機運が生じてきた。そこで動薬検が中心となって、ワクチンを製造するメーカーが共同研究を行うことになり、新

しいワクチン株について検討が行われた。当所からは、江藤、小堀徳広が共同研究に参加し、得られた成績をもとに製造承認申請の変更を行い、50年8月に承認が得られた。現在、本ワクチンの需要量はきわめて多く、豚用製剤では最も多量に生産されている。

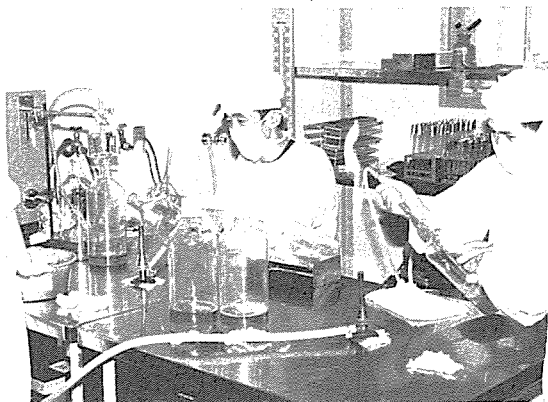
日本脳炎ワクチン

わが国では昭和11～12年に人及び馬の間で日本脳炎の全国的な流行があり、このときに日本脳炎ウイルス(中山株)が分離された。家畜では、13年に発病馬の脳から人由来のものと同一抗原性をもつウイルスが分離され、本病が人畜共通伝染病であることが証明された。

一方、22～23年の日本脳炎大流行時に、豚の死流産が多発したことから本病が豚にも発生しているのではないかと推察された。その後の研究により、豚は日本脳炎ウイルスに感染しても臨床的にはほとんど異常を示さないが、妊娠豚が感染すると死流産を起こすことが判明した。

最初のワクチンは、馬の予防を目的としたもので、石田弘、今村直彦等が中心となって開発し、26年4月に流行性脳炎(日本脳炎)予防液の製造承認が得られた。さらに、このワクチンの有効性を高めるために部分精製を検討し、日本脳炎高力価ワクチンの製造が33年4月に承認された。

その後、馬の飼養頭数の減少及び豚の日本脳炎による死流産発生の実態が明らかにされるにしたがい、ワクチン接種動物は馬から豚に移行し始めた。しかし、



ウイルス採液(昭和55年)

この不活化ワクチンはこれまでの使用法では、予防効果が充分とはいえず、41年に農林省を中心に豚の死流産予防研究委員会が組織され、不活化ワクチンによる豚死流産予防試験が広範な規模で実施された。その結果、ワクチンを10mlずつ2回以上、あるいは5mlずつ3回以上接種する必要があることが確認されると同時に豚の死流産について多くの知見が得られた。

この時期、当所では動物用と人体用の日本脳炎ワクチンを製造していたが、偶然のことから動物用ワクチン株(薬検系)と人体用ワクチン株(予研株)は由来が同じ中山株であるにもかかわらず、両株間に抗原性の差があることを見出し、学会に話題を提供した。

その後、このワクチンは接種量及び回数が多く、製造原価が高いことなどから生ワクチンの開発が望まれ出した。しかし、日本脳炎が人畜共通伝染病であることから、生ワクチン株の性状、とくに安全性については農林省と厚生省の連携のもとに厳しい基準が設定された。このようななかで、当所では43年に家畜衛試において藤崎優次郎技官らが作出したS⁻株の分与を受け、渡辺幸男、落合美和子等が中心となって生ワクチンの開発を始め、46年12月に製造承認を得た。

現在、生ワクチンは豚用として広く使用されているが、それ以外の動物における安全性は確認されていないため、対象動物は豚に限定されている。

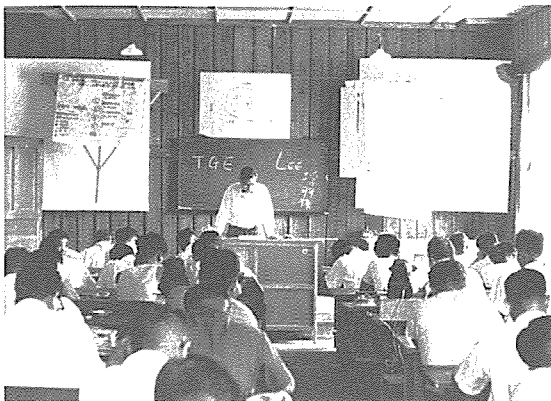
豚伝染性胃腸炎生ワクチン

豚伝染性胃腸炎は昭和31年から日本で流行したが、33年に熊本県下、35年に福岡県下に発生した例について、市原強、江藤等が検討を行い、福岡県例から豚を用いて原因ウイルスの分離に成功し、浮羽株と名付けた。その後、このウイルスを発育鶏卵及び各種の培養細胞を用いて検討した。この株は39年になって豚腎培養細胞に細胞変性効果を示すことが証明され、本病ワクチンの研究に具体的に着手することができるようになった。さらに江藤、種子野啓等はこの株を子豚腎細胞に継代、弱毒化を進め、46年にわが国で最初の豚伝染性胃腸炎生ワクチンの製造承認申請がなされた。本ワクチンは他の生ワクチンとは異なり、生ワクチンを皮下に2回接種して妊娠豚を免疫し、その免疫抗体を、乳汁を介して子豚に与え

るもので、当時としては画期的なものであった。分娩直後の母豚が本ウイルスに罹患すると乳汁の分泌がとまり、このことが子豚が斃死する一因となっていたが、このワクチンを接種することにより母子ともに免疫を与えることができるようになった。

この免疫方法は、市原鶴雄が34年米国視察のときに、当時流行地で行われていた流産した母豚の胎盤を妊娠豚に食べさせることによって、子豚は豚伝染性胃腸炎に罹患しないということからヒントを得て、乳汁免疫を指向した。しかし、この免疫方法に対する理解が十分でなく、そのために申請した資料のみでは問題があるとして、種々補足データが要求された。このため補足データの収集、集積に時間がかかった。しかし、最終的には47年11月になって製造承認が得られた。このワクチンは製造株をシードロットシステムとすることで検討されてきたので、現在もこの株で製造が行われている。

一方、豚伝染性胃腸炎は子豚が主に感染し、症状を呈することから直接子豚に接種して免疫を作らせる方法も検討されるようになった。また、母豚を免疫することを失念した場合などのために子豚用の豚伝染性胃腸炎ワクチンの開発が要望された。このワクチンは家畜衛試が中心となり、動生協会の共同研究で開発が進められてきた。当所においても種子野啓らを中心にこの研究に参加し、各種の試験を行った。本ワクチンの製造株は豚腎細胞で継代弱毒化したウイルスであり、60年10月に製造承認が得られた。



第5 回家畜衛生講習会風景
(昭和36年 8 月22日～24日)

豚パルボワクチン

昭和45年わが国で初めて豚の死流産胎子より豚パルボウイルスが分離された。その後、感染試験及び全国規模の血清疫学調査などから、豚パルボウイルスが豚の死流産を引き起こすこと、またこのウイルスがわが国に広くまん延していることが確かめられた。このようにして豚パルボウイルスが豚の死流産の第二の原因病原体として解明されると同時に、本病に対するワクチン開発の要望が高まってきた。このため、47年農林省特別試験研究補助金の交付を受け、研究が開始された。家畜衛試を中心とした不活化ワクチン開発の共同研究が行われ、当所からも江藤、落合等が参加し、ウイルス増殖細胞の選択、不活化法の検討、免疫試験、感染防御試験などについて検討を行った。豚パルボ不活化ワクチンは51年6月に製造承認が得られた。

本ワクチンは豚胎子腎由来の継代細胞であるESK細胞を材料として用いる組織培養不活化ワクチンである。53年からワクチン株の培養用としてESK細胞を用いていたが、その後細胞についての研究が進むにつれ、さらに適切な細胞を探すことになった。当所は新たに多数の細胞の豚パルボウイルスに対する感受性を検討し、最も感受性の高い豚腎初代細胞を使用することになった。しかし、この細胞での豚パルボウイルスの増殖はなお十分でなかったため、増殖のよいクローンを取り出し、製造株とすることになり、90HS-SK株が選択された。このことにより、これまでよりもワクチン株の増殖がよくなり、従来、5mlを接種していたが、2ml接種でも十分な免疫を与えられるようになった。このワクチンは57年4月に製造承認を得た。

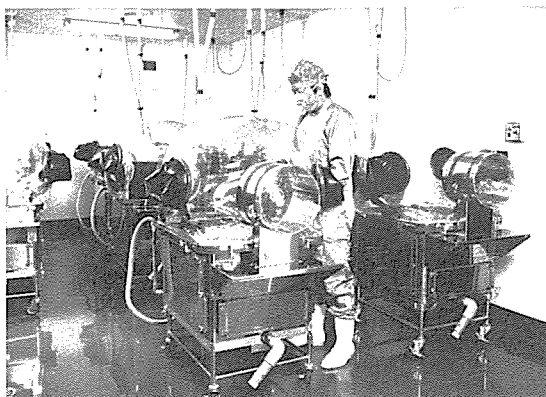
しかし、本不活化ワクチンは接種量及び接種回数が多く、価格が高いために生ワクチンの開発を望む声が高くなってきた。豚パルボ生ワクチンの研究は江藤、古川誠を中心に53年より進められており、現在ではウイルスの弱毒化が終わりこの株の有効性、安全性に関しての室内及び野外試験などの研究も終了し、現在製造承認の申請を準備中である。

※昭和62年12月15日 製造承認取得

特定病原体不在(S P F:Specific Pathogen Free)豚の開発

従来豚コレラワクチンの製造用の豚は、指定地区を設けて3代以上にわたりワクチン接種歴のない親豚からのものを用いていた。昭和50年代になると豚の急性伝染病はほとんど発生しなくなり、慢性病のみが残っている状況となった。またこれら慢性病は親から子に同居感染するものが多いこともわかってきた。一方では豚病の研究も進み、市販豚では多くの病原体に連続的に汚染されており、実験にも製造にも安心して使用できないことが判明してきた。このようなところからS P F豚が必要とされるようになった。S P F豚の作出にはいくつかの方法があるが、当所では秋山俊介が家畜衛試において技術習得した子宮摘出初乳非投与(H P C D:Hysterectomy Produced Colostrum Deprived)の方法で作出している。

H P C D豚の作出は49年に試みられたが装置が十分でなく、技術の試行のみに終わった。その後、秋山らによる独自の関連装置が考案され、これとともに施設が完全に整備された51年から本格的にH P C D豚が作出できるようになった。この作出されたH P C D豚の多くは研究用に用いられたが、一部のものは阿蘇支所に移送されたり、一部はそのまま検定、製造用にも用いられた。54年に阿蘇支所にH P C D豚育成豚舎が完成したので、ここにH P C D豚を移送し、これを自家繁殖させてS P F豚の生産に着手した。その後、このS P F豚から得られた豚が製造あるいは研究用に使用されてきた。一方、S P F豚の自家繁殖は、その能力の低下あるいは遺伝的素質の改善のために、必要に応じて新しいH P C D豚が用いられている。



ノトバイオート豚の生産

今後、豚及び牛用生ワクチンの製造原材料、あるいは検定用としてのSPF豚の必要性が一層重要視されるであろう。

3. 鶏用製剤の開発

当所における鶏用製剤は昭和27年7月に鶏痘(鶏皮膚材料)ワクチンの製造承認を取得したことをもって第一とする。その後ニューカッスル病(静脈用)、鶏痘(鶏発育卵漿尿膜材料)、ニューカッスル病(筋肉用)、続いて乾燥鶏痘ワクチンの製造承認を得た。その後40年までに家禽ジフテリアワクチン及びその血清の製造承認を得た。

この頃までは鶏の飼育羽数も数十羽から数百羽単位で、いわゆる庭先養鶏を主とするものであった。しかし30年代後半から少しずつ飼育羽数が増加の傾向を示し始めた。40年代に入ると、欧米式の養鶏形態が導入され、この方法が全国的に採りあげられるようになった。40年代後半には規模の拡大が積極的に行われ、飼育羽数も著しく増加し、1群数万から数十万羽を飼育する養鶏場も出現し始めた。

飼育羽数の増加と集団飼育により、これまであまり起こらなかった病気が次々と発生し、問題となってきた。ことに40年から42年にかけてニューカッスル病の大流行があり、日本の養鶏業界は壊滅的な打撃を受けた。一方では病気予防の重要性が認識され、各種ワクチンの開発が要望されるようになってきた。

そこで、当所は鶏用製剤の開発に力を入れ、40年代に次々と新しいワクチンを開発した。この時期、当所の鶏用製剤の開発にかかる意気込みは高く、ほとんどの製剤は他社に先駆けて成功してきた。

40年代に主な病気のワクチンが開発されたが、47年に他社でマレック病ワクチンの事故が発生したこともあって、鶏病ワクチンの開発競争は一時止まった。この時期から、それまでに開発されてきたワクチンの改良研究が主に進められてきた。その後50年代の後半になってから再び新しいワクチンの開発が始まった。

鶏痘ワクチン

鶏痘ワクチンは原料として鶏皮膚乳剤から発育鶏卵漿尿膜乳剤へ、液状ワクチンから乾燥ワクチンへ、さらに塗擦用ワクチンから、穿刺用ワクチンへと変遷してきた。

最初の鶏痘ワクチンは鶏化鳩痘ウイルスを鶏あるいは鳩の皮膚に接種し、発痘した皮膚を採取し、これを乳剤にして製剤化したものである。本ワクチンは家畜衛試で小原速美が技術を習得し、製造承認を得たものである。その後このタイプのワクチンは鶏あるいは鳩が多数必要であり、かつ材料の採取に手間のかかることから改良が加えられた。最終的には当時ウイルスワクチンの分野に取り入れられつつあった発育鶏卵の漿尿膜で増殖させる方法が確立された。これらの方法についても、小原が研修に派遣され、技術習得し、昭和29年8月に製造承認を得た。

その当時、当所はツベルクリンの製造に凍結乾燥を用いると良質の診断液が得られていることに着目し、この技術を鶏痘ワクチンに応用することを試みた。その結果、優れた成績が得られたので特許申請及び製造承認申請を行い、30年4月に乾燥ワクチンの製造承認を得た。この乾燥鶏痘ワクチンは動物用製剤における乾燥ワクチンの第1号であり、当所が取得した特許の第1号でもあった。本ワクチンは製品の優秀さも手伝って、当所の鶏痘ワクチンのマーケットを大いに広げる役割を果たした。しかし、この当時は養鶏業界もいまだ庭先養鶏を脱しておらず、病気の知識も少なかったことから、販売には大変苦労があった。その後、このタイプのワクチンは材料の採取方法、保存期間の延長、培養方法、溶解用液などいろいろと改良の手が加えられた。鶏に接種するときに溶解するのは手間がかかり過ぎるという使用者側の声を取り上げられ、液状の鶏痘ワクチンも40年8月に製造承認を取得し、乾燥と液状ワクチンの2本建てで製造を行ってきた。

40年代に入り、鶏の飼育羽数の増加により、これまで大腿部あるいは背部の羽毛を10～15本抜羽して擦り込む塗擦法では手間と時間がかかり過ぎるということで、穿刺用ワクチンの開発を望む声が大きくなった。当所ではこれに対応すべくこれまでのワクチン株(鶏化鳩痘ワクチン)を穿刺用ワクチン株に切り替えるための検討を小原、池田勝幸等を中心に進めた。穿刺用ワクチン株は塗擦用株よりも

発痘性を強くする必要があったので、培養細胞及び鶏体を通過させて、所期の株を作出することに成功した。穿刺用の乾燥ワクチンは44年2月、また液状ワクチンは同年9月に製造承認が得られた。

ニューカッスル病ワクチン

ニューカッスル病はすでに昭和5年以前からわが国で発生していたが、ときどき地域的に流行する程度で、全国規模の流行は起きなかった。又、流行地は主に養鶏の盛んな関東、東海あるいは近畿地区に限られていた。

当所においては鶏を死亡させる病気としてのニューカッスル病を重視し、すでにその頃実用化されていた不活化ワクチン(静脈用)を検討し、27年10月に製造承認を得た。しかしこの静脈用ワクチンは実際の使用にあたっては接種技術が難しく、また多数羽の鶏に一度に接種することができなかった。このことからこのワクチンの改良を行うため、石田弘、山田昭等は当時アルミニウムゲルを加えた筋肉注射用ワクチンの開発に着目し、当所の破傷風沈降トキソイドの作製方法などからヒントを得て、明ばんを加えたニューカッスル病ワクチンの開発を試みた。ニューカッスル病ウイルスは酸性に強く、かつ免疫原性も損なわれないことが判明し、特許申請を行うとともに本ワクチンの開発に成功した。このワクチンは30年11月に製造承認を取得して、主に関東地区に販売された。

ところが、39年末頃になって、突然アジア型のニューカッスル病が大分県に発生し、その後日本全国に大流行を起こした。ニューカッスル病の発生羽数は41年に約200万羽に達した。この大流行のために不活化ワクチンの需要は著しく増大した。このため動物用製剤の製造に関係する者全員がワクチン製造に全力をあげた。製造したワクチンはできしだい、毎日のように動薬検に送られ、また検定に合格したものは、農林省が各県のニューカッスル病の発生状況とにらみ合わせて、発送先を指示したり、量を割当てたりするという状況であった。ときには製造中に合格後の行先の決められたロットもあった。ワクチンの到着まで待ちきれず、また解約されると困るということで、県の担当者が当所まで車で受け取りにくる事態もあった。当時我が国にはニューカッスル病ワクチンの製造メーカーは2社し

がなく、また生産能力にも限度があるということで、末端ではワクチンにプレミアムがついて流通していたといわれている。このようにニューカッスル病ワクチンの緊急大量生産で防疫に大いに貢献した。

すでに述べたとおり、不活化ワクチンの生産には限界があり、かつ発生しているニューカッスル病を早急に終息させることが大切であることから、わが国においても大量に生産できる生ワクチンを使用すべきだとの論議が起こってきた。そこで農林省では日本獣医学会のなかに設けられた家畜・家禽生ワクチン研究協議会のニューカッスル病生ワクチン検討小委員会に、この問題を提起した。家畜衛試を中心に、当所を含む5メーカーで、生ワクチン用としてB1株を取りあげて検討を行い、安全性と免疫原性を確認した。当所からは市原鶴雄、山田進二が共同研究に参加し、その成績から、42年12月にニューカッスル病生ウイルスワクチンの製造承認を得た。不活化ワクチンの大量生産及び生ワクチンの生産が行われるようになり、養鶏場の末端までワクチンが十分に行き渡るようになると、さしものニューカッスル病も発生がしだいに少なくなってきた。しかし本病はいまだ完全には終息せず、毎年のように数千～数十万羽の発生が報告されている。

47年、他メーカーのマレック病ワクチンの中に迷入していた細網内皮症ウイルスによるワクチン事故が発生し、ワクチンの原材料にはSPF鶏群由来のものが好ましいという意見が出された。当所では、当時山田進二、立山幸男を中心として開発したばかりであったSPF鶏群由来の卵を用い、とりあえず白血病ウイルス不在のワクチンを考え、ニューカッスル病生ウイルスワクチンLF(LF:Leukemia virus Free)の製造承認を48年12月に得た。しかし実際には、これまでの市販の卵を用いたワクチンを使用しても事故が起こったことはなく、またSPF卵の生産原価が高くつき、さらに各メーカーの足並みがそろわなかったので、市販された量はきわめて少なく、以後SPF卵による製造を中止した。そして、その後ワクチンの原材料をSPF家禽由来のものとすると強い勧告がなされる53年4月まで、市販の卵がそのまま製造に用いられた。

ニューカッスル病の発生が全国的に広まり、その後、続発が絶えないことから、ニューカッスル病の診断用抗原の供給が要請された。この抗原はメーカーが独自

の株で独自の作製法を用いていたが、家畜衛試で分離した石井株は発育鶏卵のなかでよく増殖し、かつ赤血球凝集素の産生も良好なことから、診断液用のウイルス株とされた。当所も石井株の分与を受け、山田進二が基礎試験を行い、42年8月に製造承認を得ることができた。

すでに製造承認を受けた不活化ワクチンは、発育鶏卵で増殖させたウイルス液（発育胎子及び漿尿液の混合乳剤）で製造されていたが、ワクチンは胎子組織を大量に含むものであるため、安全性に若干問題があると考えられた。そこでワクチン株として、発育卵のなかで増殖のよい石井株に変更し、内布洋一、時吉幸男が中心となって漿尿液のみで製造するワクチンに改良し、52年3月に製造承認が得られた。このタイプのワクチンが現在も製造されている。

鶏伝染性喉頭気管炎ワクチン

本病は昭和8年、11年及び12年に熊本県に発生し、その後終息していたが、37年に再発生、その後は毎年のように発生し、終息する傾向を示さなかった。この発生は養鶏地帯の、それも多数飼育されているところに発生したために終息しなくなったのである。発生農場では発病群に対し、全く対策の立てようがなく、見殺しの状態にあった。発生例によっては10～20%と高い死亡率を示した。このようなところからワクチンの開発が要望された。当所では家畜衛試及び大阪家禽試験場からウイルス株の分与を受け、山田進二、幸田祐一が中心となって、鶏腎細胞で継代を進めて弱毒した。弱毒化は、当初、3株で出発したが、99代目のときの検討で、1株(SN-175)のみがワクチン候補株として適当と考えられた。この株をさらに125代まで継代したものをワクチン株(CK株ワクチン)とした。この株によるワクチンは44年7月に製造承認が得られた。

このワクチンは大変好評で、その後長い間使用された。しかし、更に弱毒化を進め、マーカーを設定するための検討を始めた。その結果、幸田は新しいワクチン株(CE株)を作出した。この株はきわめて安全性の高い株で、ブロイラーに接種しても全く副作用を示さないものであった。このワクチンは56年4月に製造承認が得られた。

鶏伝染性気管支炎ワクチン

鶏の多数飼育が次第に進むなかで、愛知県あるいは大阪府周辺の県には多数の鶏が飼育されるようになり、そろそろ都市近郊の養鶏としては限度に近づきつつあった。このようななかで飼育条件が悪化し、これまで問題とならなかった経済的損耗の病気が主流を占めるようになってきた。ニューカッスル病がやっと衰え始めた頃、鶏伝染性気管支炎が問題となった。昭和40年代は、当所としてはニューカッスル病不活化あるいは生ワクチンの製造に力を注ぐとともに、鶏の飼養羽数の増大から鶏病ワクチンの開発に全力をあげるべく態勢を整えた。

鶏伝染性気管支炎による死亡は少ないが、呼吸器病と産卵率の低下を引き起こし、経済的損失を招く病気である。本病の原因ウイルスはタイプが多数あり、どの株をワクチン株として選択するかによってワクチン効果に差の出ることが考えられた。この点については山田進二、藤川英雄等が中心となり、疫学調査を行い最も広範囲に分布しており、かつ陽性率の高い株を選択した。当時、このウイルスの長期保存には培養細胞で継代する以外に方法がなかった。したがって、強毒株の毒力維持ができなかったことからワクチンの評価に攻撃試験を実施することができず、もっぱら中和抗体の量で免疫の程度を推定した。

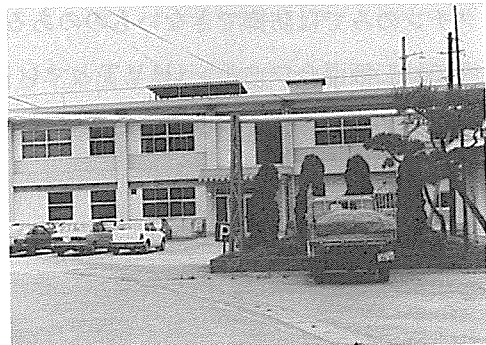
鶏伝染性気管支炎の不活化ワクチンは山田進二、内布等が中心となり開発を担当したが、発育卵で増殖させたウイルスを用い、明ばんゲル添加ワクチンを検討した。不活化ワクチンは1回接種では抗体の上昇は低い、2回以上の接種でよい免疫のできることを見出した。またわが国の一部の研究者からは不活化ワクチンは効果がないなどと批判されたが、これに対し、実験室内及び野外の成績を示し、実用に供しうるものとして発売に踏み切った。ワクチンの効果が悪ければ需要はないはずであるが、年とともに需要が増加し、また著しく効果のあることが証明できた。

さて生ワクチンについては不活化ワクチンと同じ株を培養細胞で弱毒化し、発育卵でウイルスを増やし、その漿尿液をワクチン原液とした。この生ワクチンは45年1月に、また不活化ワクチンは45年6月に製造承認を取得した。

わが国においては国産及び外国産のワクチンが流通したが、47年にワクチン株とその他の株との間で交叉攻撃試験が行われた結果、マサチューセッツタイプのものが、コネチカットタイプのものよりも広範囲に免疫のできることが報告された。当所が選択したワクチン株はマサチューセッツタイプに属するものであったので、ワクチン効果の良いことを側面的に支持した報告となった。この報告以後開発されたわが国の鶏伝染性気管支炎のワクチンにはすべてマサチューセッツタイプのものが用いられている。鶏伝染性気管支炎の生及び不活化ワクチンはわが国では当所が初めて開発したものである。

マレック病ワクチン

マレック病が日本において問題となったのは昭和38～39年頃からである。マレック病はひなの育成率の低下を起こし、成鶏になっても癌を発生させて死亡させるなど被害の大きい病気である。この病気は世界的に流行し、病因と感染様式の解明、さらにワクチンの開発が望まれた。本病研究の必要性を認め、山田進二を海外に派遣し、情報の収集を行った。一方、大日本製薬株式会社は当時業務提携していたアメリカのメルク社が農務省と協力して開発したデプタバック・HVT (HVT: Herpes Virus of Turkey) の日本への導入を計画していた。日本での製造元として当所に話がいった。マレック病の研究の難しさ、また養鶏業界からのワクチン切望の声から、メルク社との提携を行い、一日も早いワクチンの生産を考え、山田進二、内布、幸田等が中心となり、約20名が開発にあたった。マレック



京町時代の鶏製剤棟(昭和45年11月竣工)

ク病は癌であり、発病まで長期間を要するところから、野外試験も6箇月以上を必要とし、かつ試験中に死亡した鶏はすべて解剖し、病理組織学的に白血病と類症鑑別しながら進めるなど、これまでのワクチン開発の域を超えた大変な人手と労力をかけなければならないワクチンであった。マレック病はその発生率から、試験に使用する1鶏群の羽数も多数用いるように要望された。15,000羽の供試羽数で、1,500羽が死亡し、剖検と組織検査がなされた。一方では山田進二、藤川がメルク社へ出向き、製造技術を習得してきた。

これらの成績をもとに、47年6月に製造承認が得られた。このワクチンはアヒルの胚細胞を用いるもので、当時、アヒル由来材料には鶏白血病ウイルスの迷入の可能性がないという利点があり、大変ユニークな、安全性の高いワクチンと評価され、発売後数年間は日本の市場で50%を超えるシェアを維持した。しかしアヒル胚細胞でのマレック病ウイルスの増殖は鶏胚細胞よりも若干悪く、またマレック病ワクチン事故によりSPF家禽由来の材料を使用するように規制され、アヒル胚細胞を用いる白血病ウイルスフリーの利点が失われたことによりデプタバックHV Tの特徴がなくなり、売上低下を招くことになった。またワクチンの価格も毎年のように下降し、マレック病のワクチンの原材料であるアヒルの飼育費の負担が大きく価格対応がこれに追いつけなかったことが、これら売上低下の大きな原因でもあった。しかし一方では、本ワクチンは鶏飼育の際に必ず接種しなければならない基本的なワクチンであるので、価格対応できるものを製造すべく改良研究が進められている。

最近マレック病ウイルスのなかに著しく病原性の強い株が出現し、HV Tワクチンのみでは防御できないもののあることがわかってきた。これに対応して外国では二種混合ワクチン(HV Tとマレック病ウイルスの混合)が開発され、当所においても二種混合ワクチンの研究が進められている。

伝染性コリーザワクチン

伝染性コリーザは以前から日本に存在していた病気であるが、大羽数が飼育される時代までは問題とはならなかった。しかし大羽数飼育になるにしたがい、飼

育環境が悪化し、軽症で済んでいた病気も重症となり、かつ潜在している病気をも引き起こすようになってきた。

本病のワクチンは家畜衛試の加藤和好技官(後、動薬検室長)により積極的に研究が進められた。その結果、およそワクチンとしてその効果が期待できる段階になったところで、この技術が各メーカーに公開された。当所でもこの技術を受け、小原、池田等が中心となって、さらに検討を加え、昭和46年8月に製造承認が得られた。ところが、大量培養すると抗原性の低下、副作用の増強が発現することがあった。しかし、これらの点について積極的に取り組み、抗原性のよい、副作用の少ないものが製造できるようになった。

現行のワクチン株として使用されているものとは免疫学的に異なるタイプの株があることが52年になってつきとめられ、これが本ワクチンのクレーム原因の一つになっていたことも判明した。このことによってこれまでのタイプ(A型)とは異なる新しいタイプ(C型)のワクチンの研究が進められた。またAあるいはC型の単味ワクチンのみならず、AとC型の二種混合ワクチンも開発されてきた。

実際野外にはA型に比較し、C型は約1/10程度しか分布していないが、混合ワクチンが大量に使用されている。当所においても山田進二、松尾和夫等が中心となってC型単味及びAとC型混合ワクチンの開発を進め、現在製造承認を申請している。

※昭和62年12月15日 鶏伝染性コリーザC型ワクチン 製造承認取得

※昭和62年12月15日 鶏伝染性コリーザA・C型混合ワクチン 製造承認取得

伝染性ファブリキウス嚢病生ワクチン

伝染性ファブリキウス嚢病は比較的新しく見出された病気であり、当初は病気が軽症のためそれほど重視されなかった。しかし免疫学の進展とともに、このウイルスがファブリキウス嚢を傷害しその後免疫抑制を起こすことが明らかにされるにおよび、鶏病では最も重視される病気の一つとなった。当所でもワクチンの必要性を認め、山田進二、高瀬公三等が中心となりワクチンの開発に着手した。当初、家畜衛試から分与を受けた株を検討したが、細胞に細胞変性効果(CPE:

Cytopathogenic Effect)が出現せず、弱毒化の傾向が認められなかった。そこで独自に野外からワクチン候補株(FK-78)を分離した。この株を細胞に継代弱毒したものをワクチン株とした。ワクチン株の選定には大変苦勞したが、株の弱毒はきわめてスムーズに進んだ。ワクチンは種鶏とひなに接種する二方法があるが、当所では後者を選び、ひなの直接免疫を考慮し、開発を行った。またワクチン株の免疫原性は弱毒の程度に左右され、完全に弱毒化を進めると免疫原性が失われるので、その程度を判断するのに難しいところがあった。

本ワクチンの製造承認を受けるまでには薬事行政の改革、規制の強化、副作用の見直しなどの状況下にあったが、60年5月に製造承認が得られた。

混合ワクチン

鶏のワクチンは多数飼育され始めてきた昭和40年代の初めから、省力化を目的に混合ワクチンの開発を望む声が大きかった。当所ではこれに対し、ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎、鶏伝染性コリーザの各種混合ワクチンの開発に踏み切った。

ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合不活化ワクチンは山田進二、内布等が中心となって検討し、所期の目的を達成することができた。この不活化ワクチンは47年5月に製造承認が得られた。しかしこのワクチンは、その後ニューカッスル病不活化ワクチンの製造株が石井株に変わったために52年3月に製造株を変更し、現在に至っている。

一方混合生ワクチンは、ウイルス間に干渉現象が起こり、混合比を詳細に検討しなければならなくなり、山田進二、藤川等がいろいろと実験の末、両者間のウイルスの割合を決定し、さらにこれをいかに製造面で応用するかについて種々試験を行った。その結果ウイルスの培養方法、混合割合、干渉現象の解析などの問題を解決し、不活化ワクチンよりも遅れたが、49年4月に製造承認が得られた。

ニューカッスル病、鶏伝染性コリーザの混合ワクチンも検討され、副作用が問題となったが、内布らが中心となり、精製方法に改良を加え、53年9月に製造承認が得られた。

診断液

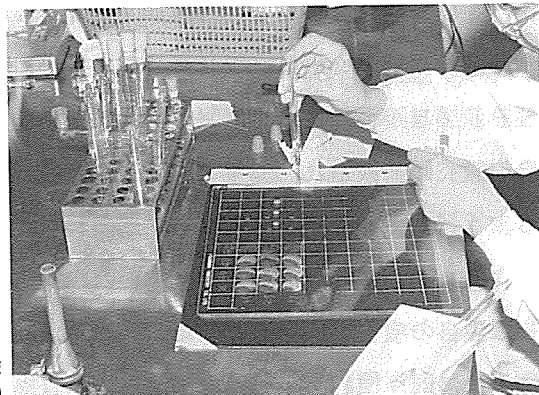
鶏の病気解明が進み、各種のワクチンが使用されるにしたがい、病気の診断及びワクチンの効果判定のために診断液の開発を望む声が大きくなった。診断液は主に家畜衛試において開発され、この技術がメーカーに公開された。当所ではマイコプラズマ・ガリセプチカム急速凝集反応抗原、ニューカッスル病ウイルス赤血球凝集素及びひな白痢診断用急速凝集反応抗原が製造された。前者は昭和42年8月に、また後者は44年7月に製造承認が得られた。

ひな白痢は「家畜伝染病予防法」に規定された伝染病であるが、製造された診断液は各メーカー間に若干の差が認められ、これが診断精度に直接かかわるということで問題になった。このため検定基準が50年8月に改正された。

これに伴い、当所では第一号機となった30ℓファーメンター(丸菱製)を導入し、新基準に合致する診断液の製造を開始した。その後、需要激減により当該品の製造は中止した。

特定病原体不在家禽の開発

特定病原体不在鶏作出への歴史は長い。すでに昭和30年代の後半から鶏生ワクチンの原材料は介卵感染する病原体の感染のない、自家生産のものをを用いるのが好ましいといわれていた。当所でも41年に介卵感染する病原体のないSPF鶏群を飼育する目的で健康鶏舎を建設したり、投薬により病原体の垂直感染を抑制する措置がとられたこともあった。



ブルセラ急速診断用菌液力価試験
(昭和59年撮影)

介卵感染する病原体のうち、最も厄介なものは鶏白血病ウイルス(A L V:Avian Leukemia Virus)である。またこのウイルスの研究を進めるためにもA L V不在鶏群の確立が要望された。このことから44年から2年6箇月間立山幸男、水野喬介を家畜衛試において研修させた。45年本所(現、京町研究所)にA L V不在鶏研究施設と鶏舎を新設し、同年3月熊本県養鶏試験場で維持されていた白色レグホン種、ホースゲート系統のG及びO系、また46年には福岡県養鶏試験場から白色レグホン種のI及びN系をそれぞれ導入してS P F化を開始した。

この時期に当所は「無菌鶏及び無菌卵作出施設」に対し、地方競馬全国協会(以下、地全協)から補助金を得、阿蘇支所に鶏舎を新設した。46年からA L V不在鶏群の隔離飼育が阿蘇支所で開始された。(これらのことは、市原鶴雄、小原、佐藤伊佐夫の努力によるところが大きい。)この当時は約10種類程度の病原体検査が山田進二、藤川等によって行われたが、いずれの抗原に対しても陰性の成績を示した。

さて、47年他社でマレック病ワクチンによる事故が発生し、53年農林省は、生ワクチンの原料にはS P F家禽群由来のものを使用するように勧告し、この年、動薬検において技術の統一に関する会合も開催された。

当所ではすでに開発し、隔離飼育されていたA L V不在鶏について勧告の検査項目を実施したところ、基準に合致した。この鶏群をワクチンの生産量に合わせて増やすに当たっては、53年に再度地全協の補助を受け、生産用のS P F鶏舎(2,000羽)を新設し、53年中には対応できるようになった。このS P F鶏群由来材料は、現在当所の鶏用製剤の製造・研究及びその他の研究用に使用している。

47年のマレック病ワクチン事故からアヒル群についてもS P F化が考慮され、S P Fアヒル舎の建設を検討し、52年地全協の補助事業として「アヒル無菌卵作出施設」が新設され、53年より隔離飼育アヒル群からS P Fアヒルを作出している。

これまで述べてきたS P F家禽群の維持の検査は数箇月ごとに行っている。当初は独自の項目で実施していたが、53年に農林省案が提示されたことから、以後はこれに則り検討し、54年前半には農水省提示の術式で検査体制が完備できた。

現在では20種類の病原体について検査し、すべてに病原体不在である鶏及びアヒル群を飼育、維持している。鶏では500～1,000羽／年、アヒルでは350～900羽／年の検査を行っている。

4. 犬用製剤の開発

第二次世界大戦後の混乱がおさまり、社会情勢が安定して、世の中が豊かになり、また家族の形態が核家族化したことなどにより、愛玩動物の飼育数が著しく増加してきた。犬は愛玩動物の代表格で、現在約350万頭(昭和60年春季登録数)飼われている。犬には人獣共通伝染病が存在し、また人ときわめて身近に生活しているために、犬の病気の人に与える不安要素はきわめて大きい。

犬用ワクチンとして大正時代から狂犬病ワクチンが創製使用されていたが、狂犬病予防法の制定以来、ワクチンが大量に使用されるようになった。また、その他の犬用の生物学的製剤では、30年に犬ジステンパーワクチンの輸入が許可されたことを契機として、国内でも研究開発の機運が生じてきた。

25年には狂犬病予防法が制定され、飼われている犬には春季及び秋季の2回、狂犬病ワクチンを注射することが義務づけられた。これは、当時、全国的に野犬が多くなり、東京都区内においてさえ野犬が徘徊して、咬傷被害を多発させる状況にあったため、人あるいは犬の狂犬病が各所で発生したことを考慮し、制定されたものである。

当所が初めて手がけた動物用製剤は狂犬病ワクチンで、25年から製造を開始した。狂犬病ワクチン以外ではまず犬ジステンパーの研究を行い、32年に製造承認を得、さらに犬ジステンパー・犬伝染性肝炎混合ワクチン、犬伝染性肝炎ワクチンをそれぞれ開発してきた。また一方では治療薬として犬プラズマを原料とする犬血清グロブリンを開発した。これに、さらに効果を高めるための改良を加え、ネオ犬血清グロブリンとした。その後、54年突然世界的に犬パルボウイルス感染症の発生があり、日本においても大流行したことから本ウイルス感染症のワクチ

ン開発を急ぎ、製品化に成功した。

狂犬病ワクチン

昭和25年に狂犬病ワクチン製造の承認を得たが、その製造方法はウサギの脳内に狂犬病ウイルスを接種し、発病させ、死亡直前に脳及び脊髄を採取して乳剤とし、これを石炭酸で不活化させる方法であった。ワクチン製造のためウサギが多数必要であったが、その数に限度があり入手困難であった。このようなことから、ワクチンを大量に必要とする行政面からの要望で動物の種類をかえるべく検討が行われた結果、その後、狂躁期がなく、材料がウサギに比較し、大量に採取できるということから山羊が選択された。しかし、この山羊も狂犬病ワクチンが毎年大量に製造されるようになってくると、繁殖が追いつかず、しだいに数の不足をきたしてきた。そのため当所では九州地区だけではワクチン製造用の山羊を集めることができず、しだいに日本列島を北上し、最終的には東北地方まで出かけて購入しなければならなくなった。

このような事情はあったが、市原強、北原義則等を中心として順調にワクチンの製造を行い、市場にワクチンを提供し続けた。一方ではワクチンの改良研究も進められ、石炭酸による不活化ワクチンよりも紫外線不活化ワクチンの方がより免疫原性の高いことがわかり、不活化法を紫外線照射に変えたワクチンを36年1月に製造承認を得て、製造を続けた。

その後、長い間狂犬病の発生がなかったことなどにより、50年頃からワクチン不要論が台頭してきた。一方ワクチンの安全性及び有効性の点についても問題が提起されてきた。しかし日本を除くアジアの近隣諸国にはまだ狂犬病が常時発生していることから、ワクチンの安全性や有効性をより高める方向で意見がまとまり、農林省が指導的立場に立ち、動生協を中心に、狂犬病ワクチンを製造している各メーカー共同で精製ワクチンの開発を検討した。その成果として、カルボキシルメチルセルローズあるいはポリエチレングリコールを用いた部分精製ワクチンが開発された。この研究には内布洋一、時吉幸男等が中心となって参加し、共同研究の成果を踏まえ、感染脳乳剤をカルボキシルメチルセルローズで精製し、

β -プロピオラクトンで不活化するワクチンの製造承認申請書を提出、53年6月に許可を得た。

一方では世界各国から輸入されたり、あるいは繁殖された小型犬が、日本で飼われる犬の主流を占めるようになってきた。このようなことから、より一層安全性の高い新しいタイプのワクチンが要望された。当所では、すでに予研と共同研究を進めていた人体用の組織培養不活化狂犬病ワクチンが55年に完成に近づきつつあった。そこでこの技法を動物用ワクチンに取り入れるべく、ワクチン株あるいは増殖に用いる細胞などが種々検討されていたが、一方動生協においても、新たに組織培養ワクチンを研究する検討会が、当所をはじめ動生協所属の3社で行われた。その後この検討会はハムスター肺由来の培養細胞(HmLu)でウイルスを増殖させ、ポリエチレングリコールで精製濃縮し、 β -プロピオラクトンで不活化した副作用のきわめて少ないワクチンを完成させた。この組織培養ワクチンは59年1月に製造承認を得た。新しいワクチンは、これまでのワクチンが1年に2回注射しなければならなかったのに比べ、1回注射で1年間は十分に免疫の持続するきわめて有効なワクチンである。このワクチンの出現によって狂犬病予防法は1年に1回注射することに改正された。

犬ジステンパーワクチン

当所における最初のジステンパーワクチンは、市原鶴雄、北原等により開発された不活化ワクチンで、昭和32年9月に製造承認を得た。この製品は発病極期の子犬の肝及び脳を乳剤とし、ホルマリンで不活化したものであったが、免疫の効果が不充分であったため、生ワクチンの開発に着手した。

渡辺幸男らは野外から分離したジステンパーウイルスをミンクの組織培養細胞で継代、さらにそれを鶏胚漿尿膜(CAM)で継代して弱毒化を図った。このウイルス株を使用した凍結乾燥生ワクチンは36年3月に製造承認を得た。

その頃、北海道地方では毛皮用動物のミンク飼育が盛んとなり、飼育頭数が増加したが、ジステンパーによる被害が大きかった。

そこで、当所では犬用のジステンパーワクチンをミンク用にも応用できるよう

検討し、ミンク用のワクチンとしても製造承認を得た。犬及びミンク用のジステンパー生ワクチンは当初、小分容器にアンプルを使用していたが、46年頃以降バイアルに変えて製造するようになった。その後、ジステンパーワクチンは伝染性肝炎ワクチンとの混合ワクチン(後述)が開発され、単味ワクチンの需要が減少したことからついに生産を中断した。

犬伝染性肝炎ワクチン

犬伝染性肝炎ワクチンの開発は北原、内布等が中心となり行った。野外材料から犬腎(DK:Dog Kidney)培養細胞でウイルスを分離し、豚腎培養細胞での継代で弱毒化を図り、さらにDK細胞で培養して生ワクチン株を作出した。

この株を使って犬ジステンパー生ワクチンとの混合ワクチンが開発された。その後、ユーザーからの要望に応え犬伝染性肝炎単味乾燥ワクチンを作ることになり、昭和40年7月に製造承認を得て、その後数年間生産した。

犬ジステンパー肝炎混合ワクチン

北原、内布等は鶏胚化ジステンパー生ワクチン及びDK細胞培養犬伝染性肝炎生ワクチンの混合ワクチンについて検討し、昭和39年3月に製造承認を得た。このワクチンは両抗原とも免疫原性に優れていたが、ジステンパーの原液が鶏胚のCAM乳剤からなっているため、次にその細胞培養化をはかることにした。内布、時吉等はジステンパーウイルスを鶏胚培養細胞で培養する方法を検討し、良好な組織培養ワクチン株を作出した。両原液を組織培養法で製造するジステンパー、犬伝染性肝炎混合生ワクチンは56年1月に製造承認を得た。

犬パルボワクチン

昭和54年頃、突然世界各国で下痢及び嘔吐を主徴とした犬の致死性伝染病が大流行した。その後の研究で、この病気は犬パルボウイルスによって起こることがわかった。当時本病を予防する方法がなかったため、愛犬家の間で大きな問題となった。一方、猫汎白血球減少症が猫パルボウイルスによって起こり、かつ、こ

の不活化ワクチンが犬パルボウイルス感染症に若干有効であるという成績が得られ、一時この不活化ワクチンが輸入され、犬に使用された。しかし、本病に対するワクチンの要望は急速に高まり、内布、時吉等を中心に開発研究に着手し、野外から分離したウイルスを培養細胞に継代、順化し、増殖性を高めたワクチンウイルスを作出した。その後このウイルスを培養細胞に増殖させ、連続高速密度勾配遠心法によりウイルスを精製し、不活化して製造する方法を確立した。このワクチンは現行の動物用のワクチンのなかでは最も精製度の高いワクチンとなり、57年6月製造承認が得られた。このワクチンの製造は愛犬家及び獣医師からの要望がきわめて強かったために緊急生産が行われた。

犬血清製剤

犬ジステンパーに対してはワクチンが開発されて予防できるようになったが、その他の感染症で発病する犬も多い。ことにウイルスによる発病後の治療は、ウイルスに効果的な薬剤のないこともあって、容易ではなく、ほとんど対症療法に頼らざるを得なかった。しかし、ウイルスによっておこる病気であっても、抗血清が有効な場合もあるとして欧米では犬の血清製剤が当時使用され、その一部は日本にも輸入されるようになった。これが刺激となって国産のものを要望する声が高まった。そこで当所においても市原鶴雄、北原等が中心となって研究を進めた。輸入品及び国産他社品が血清そのものであるのに対し、当所は精製した犬血清グロブリン(商品名 C S G)の製品化を行い、昭和35年に製造承認を得て生産を開始した。

このC S Gは犬の血清を採取して、ガンマグロブリン画分を分離精製し、調製したもので、47年まで生産された。この間、本製剤の有効性を高めるために犬ジステンパーウイルス、犬伝染性肝炎ウイルス、レプトスピラ、溶血性連鎖球菌、ネズミチフス菌及び気管支敗血症菌の各抗原を注射し高度免疫した犬からの血清グロブリン(商品名 ネオC S G)を開発し、41～48年の間生産した。

これらの製剤は小動物臨床家からのニーズがきわめて高く、生産に追われる状態であったが、原材料の関係で、大量生産ができず、生産を中止し、現在に至っ

ている。

5. 病性鑑定

病性鑑定は動物用製剤の製造開始直後から、当時ワクチン販売先であった県の依頼あるいは大手ユーザーの希望によって自然発生的に行われるようになった。診断の難しい病気、ことに伝染病の疑いがあるもので動物接種しなければ診断のつきにくいようなもの、また県の施設で実施できないようなものについて依頼されることが多かった。しかし、家畜保健衛生所の施設が整うにしたがい、中・大動物の一部を除き、ほとんど依頼されなくなってきた。一方、昭和49年以降防疫体制が自衛防疫に変わったこともあり、ワクチンのユーザー自身が経営効率を高める一環として診断を求めることが多くなってきた。

病性鑑定業務は、46年までは動物用製剤部の関連部署で、それ以降は主に研究開発部と第二製造部の一部で行ってきた。病性鑑定の種類をみると30年代には中・大動物が多かったが、40年代以降は鶏の鑑定依頼が著しく増加した。46年の組織改革に際し、病性鑑定例のうち鶏関係がきわめて多いことから第二製造部第三課、その後は研究開発部鶏病チームのなかに、山田進二を中心とした病性鑑定を主とするグループを編成し、増加する病性鑑定材料を処理してきた。さらに60年10月から病性鑑定センターとして再編成され、これらの材料を取り扱うことになった。

病性鑑定例のほとんどを占める鶏関係の動向をみると、30年代は20～30件／年、40年代は70～100件、50年代前半は150～200件、50年代中後期には400～450件となった。内容的にみると50年代前半までは鶏生体の病性鑑定例(1,000～2,000羽／年)が多かったが、後半では血清の抗体調査例(1万～2万羽／年)が多数を占めた。30～40年代の病性鑑定例では単独の病因例が多く、診断も比較的容易であったが、50年代には複合感染例が多く、診断の難しいものが増加してきた。生体例の診断率は40年代までは30～40%、50年代前半は40～50%、後半には50～60%で

ある。豚、牛及び犬の病性鑑定例は毎年10～50件が受け付けられている。

さらにこれらの病性鑑定によって得られた成績あるいは材料(病原体あるいは血清)を用い、野外における各種疾病の発生状況や新しい病気の解明に努力している。これらの成績は各種の学会に随時報告し、応用獣医学分野では貴重な資料として高く評価されている。

病性鑑定の業務とその成績の公表は、ユーザーからは自己農場の疾病管理のため、また県あるいは国からは疾病発生状況の把握あるいはその対策のため、大いに期待されている。

6. 阿蘇支所

免疫採血業務を開始したのは昭和22年頃本所(現、京町研究所)においてである。その後主要製品であった免疫血清を採取するための馬が常時30～40頭飼育されていた。

業務の拡大に伴い、製造棟が次々に新設され、それにしたがって、馬の運動場は狭くなってきた。馬は運動不足からくる疝痛にかかり、倒れる数も増加してきた。飼料には城南地区あるいは阿蘇地区から搬入した藁や乾草が与えられていた。しかし、馬の嗜好はやはり青草にあるので、研究所内あるいは熊本城内に青草を求めることに、所員は苦勞した。研究所内の空地にクローバーを植えたり、また青草を求め馬に与えたが、免疫はあまり上がらなかった。このような状況下に加え、本所(現、京町研究所)が手狭になったことと、免疫馬の飼育環境を改善するために移転が考えられた。いくつかの移転候補地を検討したが、敷地が広く、近くに家畜市場があり、交通の便がよく、馬匹組合の育成場がそのまま使用でき、さらに地元の協力も得られるなどのことから阿蘇町の現在地を選定した。

阿蘇には、34年11月から移転を開始し、一部の業務が開始された。当初作業場、馬小屋などは既存の施設を利用し、また所員宿舎はトタンぶきの小屋からスタートした。本所との業務連絡は豚コレラワクチン製造豚輸送用トラックを利用して

行われた。

このようななかで免疫用の馬は自然環境がよくなったせいか、いずれの抗原に対してもよく反応し、高力価の免疫血清を採取することができるようになった。

免疫血清の採取が順調に進んだため、新しく管理棟等を建設することになり、37年10月に竣工し、阿蘇支所を開設した。

支所開設当時は主に人体用として、はぶ・まむしの蛇毒抗毒素、破傷風抗毒素、ジフテリア抗毒素ならびにワイル病治療血清などが製造され、一部に動物用として破傷風、豚丹毒、腺疫及び馬パラチフスの免疫血清も製造された。これらの免疫用の馬は九州産のものでは体型が小さく、また数をそろえることが困難であったために北海道から定期的に導入した。45年頃まで常時30～50頭の免疫馬が繋留されていたが、その後医療の充実・発展あるいは衛生環境の改善等から、しだいに需要が減少し、50年代から免疫する馬の頭数も著しく減少した。免疫馬は頭数が多かっただけに関係者はその飼育管理に心を注いだ。ことに抗原の注射による副作用、あるいは馬特有の病気である疝痛の発生などの緊急事態に対応するため24時間体制でこれにあたっていた。43年30頭、45年には最高の50頭、以後しだいに減少したが、59年までに延べ1,270頭の馬を免疫血清採取用として飼育した。

阿蘇支所は各種抗毒素用の原血清と痘そうワクチン用粗苗の生産を行っていたが、免疫血清の需要量減少にしたがい、しだいにその業務内容を製造用原材料あるいは実験動物の生産に方向転換してきた。

鶏病ワクチンの生産に使用する鶏卵は介卵性病原体の存在しないものを使用す



免疫馬の運動(昭和24年頃)

る方が好ましいという意見があったことと、実際に介卵感染するマイコプラズマ・ガリセプチカムの検査が、鶏病ワクチンの検定に取り入れられたことから、健康鶏の自家飼育が必要となり、41年5月に健康鶏舎が建設された。その後、本格的にSPF鶏の開発を目指し、所員を技術研修に出すと同時に、その研修終了時にSPF鶏舎を建設した。

アヒルはマレック病ワクチンの開発に必要なため、47年から飼育されている。当初は隔離飼育し、環境を規制して数代継代した後、鶏のSPF化の技術を応用し、SPFアヒルを作出した。52年、地全協の補助を受け、アヒル無菌卵作出施設を完備した。アヒルの卵は年間3万個程度生産し、マレック病ワクチンの製造、鶏病研究あるいはその他の病原体研究用の材料として使用している。現在のところ、日本では当所以外にSPFアヒルを飼育しているところはない。

当所はこれまで生産及び研究のために多数の豚を使用してきた。豚コレラワクチンを豚血液で生産していた時代には特定地域を設け、厳重な防疫地帯を作り、豚の繁殖維持管理を心がけた。しかし、これらの地域の開発が進み、ワクチン用豚の繁殖環境に適さなくなり、防疫上の問題から特別地域指定は解除した。このため52年に阿蘇支所で、本格的に豚の繁殖育成をするようになった。当初、検定用あるいは製造用繁殖豚はそのワクチンに関する病原体のみフリーの豚を準備し



健康動物管理場(昭和45年頃)

ていた。しかし、製剤によっては北海道から移送して使用せざるを得ないような状態にあった。この頃からS P F豚生産の必要性を感じ、所員をS P F豚作出の技術研修に派遣し、53年にはS P F豚舎を阿蘇支所に建設した。54年3月から、子宮摘出手術により生産された子豚(H P C D豚)を京町研究所より阿蘇支所に導入し、自家繁殖を始めた。また毎年H P C D豚の供給を受けながら繁殖を続け、年間200～300頭のS P F豚が生産され、ワクチンの製造あるいは各種の実験に使用されている。

阿蘇支所ではその他にウイルスあるいは細菌培養用の血液あるいは血清を採取するため、牛、羊及び山羊も多数飼育されている。

第5章 血液銀行、血漿分画製剤分野への事業展開

戦後の想像を絶する混乱もしだいに治まり、朝鮮戦争特需を契機に各方面で復興が進み始めた昭和25、6年頃、それまでいわゆる「枕元輸血」の斡旋業しかなかったわが国に、中央ではGHQの要請もあって、血液銀行開設の機運が起こった。京都ジフテリア禍事件の影響で操業を中止するという苦い経験から、事業の多角化を目指す経営陣は、先の動物用製剤分野の進出(25年)に続いて、血液銀行業務にも着手し、この二つの新事業を人体用製剤と併せて事業分野を三本柱とする方針をとることにした。

全国の各地に血液銀行を開設する検討を始めていた厚生省は、予研部長安東清博士らの協力を得て、これに適する企業の選定及びその指導を行い、国の新しい血液行政のスタートを切っていた。当所は九州の中央都市熊本に位置し、しかも痘苗や発疹チフスワクチン等の実績や、さらには当時すでに軌道に乗りつつあった臨床検査の技術が高く評価されて、「九州に設置する第一号血液銀行は化血研以外にない」との評価を得た。これを受けて当所は27年血液銀行開設の方針を決め、準備を開始した。翌28年6月の熊本大水害により約半年の遅れをやむなくされたが、この天災以外、事はきわめて順調に進み、28年11月、血液銀行開設の運びとなった。

この血液銀行業務は社会に対する貢献度においても事業的面においてもきわめて順調に運営されたのであったが、後述する閣議決定により、10余年をもって撤退を余儀なくされ、以後は血漿分画製剤の分野へ転進することになった。

1. 血液銀行の開設から閉鎖まで

熊本血液センターの開設

本所(現、京町研究所)の、正門に一番近い左側に昭和28年7月、血液銀行棟が新築完成した。診療室、検査室、待合室、採血室、そして準備室など、総床面積約41坪、いま思えば随分手狭な血液銀行であった。

動物用製剤着手のため農林省と折衝を行う適任者として、理事六反田藤吉(第五代所長)に懇請を受け入所した村方正信(後、血液製剤担当常務理事)は、急拠血液銀行業務の実務担当責任者となり、血液銀行開設のための技術の確立、諸々の機械・器具の準備調達、所員の教育、その他一切を取り仕切り開設を急いだ。

ところが実は血液銀行開設までに解決すべき重大な障害が1件存在していた。それは、当時熊本県衛生部衛生研究所内において血液銀行業務がすでに行われており、熊本県は当所が血銀業務を開始することに必ずしも協力的でなかった。そして、厚生省への開設手続きは、その熊本県衛生部を通じて行わねばならなかつ

理事会議事録

開催日時 昭和28年9月2日 午後2時

場 所 化血研会議室

出席者 小山所長、谷口理事、橋爪理事、斎藤理事、六反田理事、竹屋理事、(明石理事欠席)、陪席 近野総務部長

理事会次第

当所の厚生省に対する生血外数品目の製造許可申請の中、生血製造許可書に県が副申を為す条件として、県営血液銀行の諸設備及負債を約四百五十万円にて買い取ること、並びに血液銀行の要員五名の化血研への取引採用、化血研理事に桜井知事を就任せしめることの三要望があった。

(以下略)

た。当所の所長以下上層部は、桜井熊本県知事及び蟻田重雄衛生部長等との難しい折衝を重ね、3項目の条件付きで化血研血液銀行開設の合意を得ることができた。当時のいきさつを語る理事会議事録が残っているので、その原文の一部を記載する。

以後、開設準備は急ピッチで進んだ。有馬胖也医師(後、再春荘へ転出)は診察を受け持ち、化学課長清崎俊之は血液抗凝固液(ACD液)調製を担当した。笹原秋夫は血液銀行開設時から完全撤収までの十数年にわたって、採血セット、輸血セット調製及びACD液を担当した。数名の看護婦、一般所員合わせて十数名の陣容が供血者の採血にあたることになった。

とにかく28年11月より試験的採血業務が開始された。供血者は初めに当所所員から募集され、体格の良い者は1回600ml(200ml×3本)採血された。そして、検定のため試作の全血が予研に届けられた。

29年2月に国の許可を得、いよいよ血液銀行業務が開始された。当初は供血者も少なく、また病院からの需要も微々たるものであった。所長小山信説と課長村方は、自ら九州各地の病院に輸血用血液の啓蒙に回り、新事業の推進を図った。時あたかも急ピッチで進み始めた戦後復興の只中にあり、医療の水準向上も時代の要請であったので、輸血用血液の普及に時間は要せず、需要は急速に伸びていった。血液はA・B・O・AB型を型別に準備しなければならず、まもなく需要



保存血液の包装作業(昭和30年頃)

に供給が追いつかなくなる状況に立ち至った。不足状況が生ずるたびに、所員に供血の要請があった。特にO型が多かった。村方、中園淳(後、総務担当常務理事)、平山道雄(後、営業部長)は、九州各県への供給体制の整備を急いだ。供給量が増加するにつけ、村方は、各所員を監督して人命に直接かかわる仕事ゆえ間違いの起こらぬよう全工程に細心の注意を払わせた。特に血液型の判定、その記録、ラベルの貼付、電話受注、配達等に間違いが起こらないよう注意を注いだ。

熊本血液銀行を軌道に乗せる間もなく、翌30年春、福岡に土地を求めて福岡血液銀行の建設に着手した。

福岡血液銀行の開設

昭和30年7月、福岡血液銀行が福岡市警固本通りに竣工した。支所長久具博雄(医師)、事務長前田實穂のほか元田三好、益城キミエ(看護婦)等が、熊本で教育研修を終えて着任した。一般女子所員のほとんどは現地採用であった。支所長以下14名、男子は血液銀行内に、女子は近くの宿舎で共同生活が始まった。試験採血が始まり、正式許可は31年12月におりた。業務開始直後の供血者の少ない時期は女子所員の教育期間として好都合であったが、約半年もすると供血者が毎日100人を超し、受付制限をしなければならないほどにまでなった。福岡での採血が軌道に乗るとともに、保存血液の販売活動も活発化し、需要に応えるため、日曜・祭日も交代で勤務して採血業務を行った。

福岡県内の病院への配達は、化血研製剤販売株式会社が担当した。熊本・長崎



血液配達車(昭和36年頃)

には需給調整のため、連日のように発送した。博多駅までの片道3kmを夜10時過ぎに、リヤカーを自転車で引いて運搬した。そして熊本・長崎では、真夜中に同じくリヤカーを引いて各駅で受け取って帰らねばならなかった。業務の都合と運送時の温度管理のため、夜行列車を用いることが多かった。寒い冬の日や雨の日の運搬は一層大変であった。

32年以後、血液銀行業務は軌道に乗り、36年に開設した長崎も加わって3血銀となった。この頃がわが国における輸血全盛の時期であったし、血液銀行事業が当所の基盤づくりに大いに貢献した時でもあった。

長崎血液銀行の開設

外科手術の急速な進歩に伴い、保存血液の需要はさらに年々増加傾向をたどった。昭和35年当時九州に設立されていた血液銀行は、当所の熊本血液銀行及び福岡血液銀行と日本ブラッドバンク株式会社(現在の株式会社ミドリ十字)福岡支店広島血液銀行福岡支店の4箇所であった。

しかし、それでも供給は需要を満たし得ない深刻な状況にあり、当所は長崎県庁等の要望に応え、長崎に血液銀行を設けることを決定し、35年12月長崎市松山町に長崎血液銀行を竣工、支所長村方、事務長前田(前、福岡血液銀行事務長)等が着任し、36年3月から正式に業務を開始した。

長崎血液銀行の思い出はいろいろあるが、とくに長崎大学で初めての心臓外科手術がヘパリン加新鮮血液使用の人工心肺により成功を収め、これを契機に血液



長崎血液銀行(昭和35年12月竣工)

銀行業務の意義が一举に長崎全县下に理解され、輸血が普及したことであった。

また当時は、献血者と有償供血者の両方の採血を行うために時間帯をずらす必要があり、早朝の5時や、午後の5時から採血を行うこともしばしばであったが、不満を漏らす者は誰一人もなく、文字どおり献身的勤務であった。

37年頃より、米国艦船が入港するたびに乗組員が集団で献血に訪れてくれるようになったのも長崎の特色であった。国境を超えた善意に、所員も強い使命感をもって業務にあたった。その献身的勤務ぶりは長崎新聞で何回も紹介された。こうしたなかで、39年8月「輸血用血液は献血で賄い、日本赤十字社または地方公共団体が献血の受入れを行う」とする池田内閣の閣議決定は、当所血液銀行所員にとってまさに青天の霹靂であった。こういう経緯の下で41年6月から有償採血を廃止し、献血と預血のみで事業を継続したが、厚生省、日赤、九州各県の献血に係わる主管課長会議の結果、当所血液銀行業務廃止の要望がなされ、国の施策

長崎血液銀行開設時の新聞記事(昭和36年5月3日)

資料

閣議決定事項一

八月三十一日(金)

○一般案件(抜す)

一、献血の推進について(決定)(厚生省)

○政令

一、輸血貿易管理令の一部を改正する政令(決定)(通商産業・大蔵省)

一、公職選挙法施行令の一部を改正する政令(決定)(自治省)

* 閣議決定の官報(昭和39年8月24日)

に協力してやむなく終止符をうつことになった。42年3月、所長竹屋男綱出席のもといろいろな思いを残しながら寂しく解散式が行われた。

鹿児島血液銀行の開設と撤退

当所4番目の血液銀行として、昭和39年5月、鹿児島市下荒田町の甲突川河畔に鹿児島血液銀行が竣工開設された。この頃はすでに商業血液銀行の廃止が取りざたされていた時期である。

こうした時期に、当所が鹿児島に血液銀行開設の意向を固めたのは鹿児島県の強い要請によるものであった。それまでの九州地区での当所の血液銀行は、本所所在地の熊本のほか、福岡、長崎の3箇所にとどまり、鹿児島県下は本所からの輸送による輸血用血液でまかなわれていた。しかし、こうした輸送法では緊急の患者に間に合わないケースが発生しかねず、以前から鹿児島県は当所に血液銀行開設を強く要望していたのである。

しかし、すでに民間血液銀行の撤廃が取りざたされている状況から判断して、要望に添うことは難しく、責任者の血液製剤部部長村方は、「日赤本社と折衝するのが本筋であろう」と拒絶の姿勢を示した。これに対して鹿児島県側から「日赤にかけ合ったが財政的余裕がないとして、日赤及び厚生省からも化血研に設置方を要請せよと指示された」と懇願され、そうした事情ならと止むなく承諾、39年5月10日に開設の運びとなったのである。



鹿児島血液銀行(昭和39年5月竣工)

支所長平石幸作、事務長野村正生、看護婦森道子、採血業務を担当した関嘉和らが着任した。鹿児島血液銀行で特筆すべきは、有償採血を一切行わず献血と預血のみを対象としたことと、供血者の血液検査を行うとともに医療機関からの委託検査も行う臨床検査施設(担当 加久昭次)が併設されたことである。

建物は鉄筋2階建の、当時としては大変明るい立派な施設であった。開設当初は訪れる献血者も少なかった。そこで献血の普及啓蒙のため、平石の陣頭指揮のもと、鹿児島市繁華街でのチラシ配布や自動車でのPR巡回など、懸命の努力が行われた。その成果が実り血銀を訪れる供血者も少しずつ増え始めたときに、「血液銀行事業は日赤が行う」との閣議決定が行われたのである。閣議決定を受けて鹿児島県においても赤十字血液センターの設立が進められたが、建物が直ちにできるはずもなく、一時期当所血液銀行に同居する形となり、一つの建物に化血研と日赤の看板が左右にかかるという珍事態が生まれた。この間日赤は主として移動採血車で採血し、血液銀行では当所が採血するということで事業が進められた。当所は日赤への建物の貸与はもとより、技術的あるいは運営的な面などで良心的支援、協力を惜しまなかった。赤十字血液センターの建物の竣工にともない鹿児島血液銀行としての使命も終わり、42年3月わずか3年弱の操業で鹿児島から撤退することになった。

臨床検査業務は、血液銀行閉鎖後も鹿児島支所(支所長 野中實男)として地域医療機関の委託を受けて、加久、梅橋豊蔵等が業務を継続した。しかし、44年鹿児島市医師会では医師会館の建設を機に検査センターを開設することになり、当所に協力を要請した。そこで、会館竣工までの一時的建物の使用をはじめ、器材、検査システム、集配システムなどの委譲や、新採用技術者のトレーニングにも全面的に協力した。45年7月、日本医師会が実施した全国の検査施設を対象とした精度管理サーベランスにおいて、4月にスタートして間もない同検査センターが最上位の「A」の評価を受けたのは、当時の技術水準と共に円滑な業務委譲ができたことを示している。これを機に同年8月完全撤退し、所員は本所に合流した。

採血及び輸血用器具、セットの製造

昭和28年11月、本所(現、京町研究所)の一角に血液銀行が開設されたのと同時に、ここで使用する採血及び輸血用器具の製造が開始された。採血瓶には抗凝固剤として「ACD液」が分注されていることから通称「ACD」と呼ばれ、清崎、大橋高明(現、理事・血液製剤プロジェクトチームリーダー)等が従事した。採血セット及び輸血セットは通称「セット」と呼ばれ、笹原らが担当した。その後、福岡、長崎、鹿児島に血液銀行が開設され、これに伴って供給量も増加し、設備も逐次改善拡充された。31年には製造の合理化を図るため「ACD」業務と「セット」業務を合併し、器具課(課長 笹原)がスタートした。

当時は物資の少ない時代で、すべてリサイクルの時代であった。ゴム栓などの一部を除いた採血セット、採血針、採血瓶などすべて再生使用された。作業環境もまだ整備されておらず、再生作業は寒風の中、あるいはうだる暑さの中で行われる大変な作業で当時の所員の苦労は並大抵のものではなかった。水洗、ラベル剥ぎ、瓶洗浄、クロム硫酸処理、水洗等の工程で再生された。人員は男子2名、女子約30名で、血液銀行業務の陰の力となって大いに貢献した。

42年3月、血液銀行の閉鎖に伴って、13年余にわたる器具部門の自家供給は終止符をうった。

一方、40年に日赤より全国各赤十字血液センターへの採血及び輸血用器具の供給依頼があり、これに協力するために同年より供給が開始された。赤十字血液センターへの供給品目は、採血瓶(ACD液)、シリコン加工採血瓶(ACD液及びヘ



ACD棟跡(昭和60年撮影)

パリン液)各々平圧式と減圧式の2種類、パイロットチューブ、通気針、採血セット、輸血セットなどであった。45年頃になるとデイスポーザブル時代への移行が始まり、再生瓶は使われなくなった。その後、採血瓶の使用量が激増したが、自動洗浄機を導入するなどして大量処理を実現した。全国の赤十字血液センターへの納入は、当所、日本製薬株式会社及び広島血液銀行が行っていたが、44年には日本製薬株式会社が一時生産を中止し、46年には広島血液銀行も供給をストップした。この間当所が肩代わりをして供給し、赤十字血液センター業務に支障を来さぬよう最善の努力を傾けた。

48年度をピークとして供給量は減少していく。その理由はバッグ採血の導入による。50年のバッグ採血は全体の10%程度であったものが、53年には50%以上に普及していった。この頃になると日赤血液事業部でもバッグ採血を奨励し、採血瓶の使用は激減した。そこでセットについては、日本製薬株式会社一社で赤十字血液センターへ供給することに各社合意し、当所は53年11月30日をもって25年間にわたる輸血用器具製造部門の幕を閉じた。

40年から53年までの間に、赤十字血液センターへ供給された採血瓶は約1,500万本であった。この間、改善改良による品質の向上と設備の充実を図ることで積極的にセンターへの供給に対応した。バッグ採血の導入は時代の流れとはいえ、日赤側からは何ら正式の予告も説明もなくバッグ採血へ転換されていったことは協力と努力が大きかっただけに残念であった。

血液銀行のまとめ

前述したように、当所の血液銀行は昭和28年11月の熊本血液銀行開設に始まり以後福岡・長崎・鹿児島と4箇所開設された。これによって、九州における輸血用血液需要の大部分を当所の血液銀行で確保できる体制が整った。

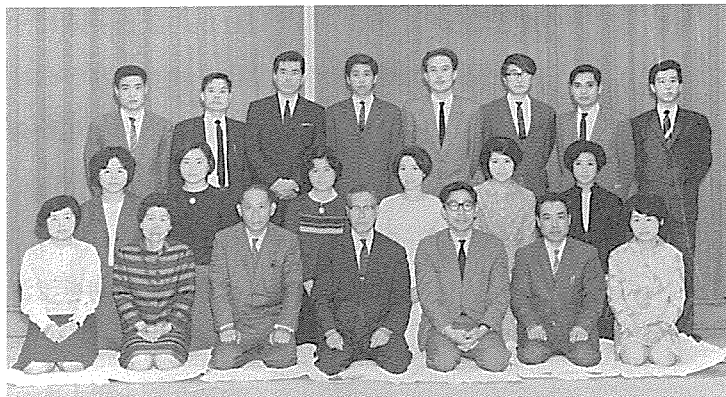
一方、輸血用血液の確保と供給という血液銀行本来の業務と並行して、各血液銀行においては血液型の判定や不規則抗体のチェック、交叉適合試験の実施などを通じて輸血関連の知識、技能の普及に努めた。30年代に入ってから急速な医療技術の進歩、なかでも外科手術の進歩に血液銀行業務が側面的に果たした役割

は計りしれないものがある。42年の血液銀行全面閉鎖までの13余年を顧みると、例えば心臓外科手術をはじめ新生児重症黄疸の交換輸血などは当所血液銀行で採血された血液を用いて実施される例が多かった。当所にとっても事前検査から供血者の確保、新鮮血としての供給まで、日夜を分かたぬ献身的な仕事となった。

30年代後半にあらわれた中央での売血に対する批判は、当所血液銀行は基準に定められた月1回の採血を守り、供給者の健康には十分留意していたことから、他人事のように思えたものである。

しかも、できるだけ有償採血を減らすことを目指し、献血の啓蒙を行う一方、預血者の確保にも努めた。そのひとつとして39年6月には血液保険制度を導入した。この制度は、血液1単位(200ml)を供血することで加入でき、加入者及びその三親等以内の親族が5年以内に輸血を必要とする場合は、5単位までを無償で供給するというものである。このような努力によって献血、預血の比率が増加の傾向をみせていた矢先、39年8月の「血液事業に関する閣議決定」は大きな衝撃であった。鹿児島血液銀行はこうした事態を予測して開設当初から献血と預血のみとしてスタートした。他の3血液銀行も41年6月から有償採血を廃止して、献血、預血のみで需要をまかなうことになっていた。

一方、閣議決定を受けて、赤十字血液センターが各県に設立され、業務を開始していった。熊本・長崎・鹿児島においては、当所血液銀行の所員は業務を行う傍らで赤十字血液センターへ技術的な協力、支援を行った。そしてまた、血液の供給面で地域医療に混乱を招くことのないよう配慮し、日赤の採血量の増大をま



鹿児島血液銀行閉鎖
(昭和42年3月)

って当所の採血量を漸次減らしていった。このように国の施策に積極的に協力しながら42年3月、四つの血液銀行を一斉に閉鎖し撤収することになった。これは他の民間血液銀行が依然として有償採血を続けている状況下、経営陣にとって大きな決断であった。

この英断に対しては熊本・長崎・鹿児島各赤十字血液センターはもちろん、日赤本社、厚生省からも感謝された。

しかし、閉鎖時の血液銀行の所員81名のうち、熊本からの派遣所員は全員本所に引き揚げ、現地採用の所員は鹿児島で5名が日赤に再就職したが、他はやむなく退職に至ったことは非常に残念なことであった。

血液銀行撤収の条件の一つとして「赤十字血液センターの廃血(有効期限切れ血液)の分与を受ける」ことになり、これを原料とした血漿分画製剤の開発に本格的に着手した。血液銀行業務の傍ら続けてきた研究がようやく日の目を見ることになる。血漿分画製剤が血液銀行開設によって芽生え、紆余曲折を経て今日の大きな柱に育ったことで、経営陣の苦労がようやく報いられたといえる。

2. 血漿分画製剤への転進

閣議決定により、全国五十数社を数えた民間血液銀行は、数年のうちにほとんど閉鎖されていった。当所としては、血液銀行事業の運営姿勢において何ら問題にされるような点はなかったが、輸血は日赤の献血一本にするという国の血液行政に協力し、前述のように日赤に採血業務や検査業務等の技術移転を行いながら撤退していった。そして同時に撤退を見通して昭和40年から血漿分画製剤の開発を本格的に開始した。

わが国の血漿分画製剤は諸々の事情から、50年代になって急速に市場が拡大する。当所の分画製剤の操業拡大もちょうどその拡大期を予測していたかのごとく51～52年から実施された。

その基盤らしいものが出来上がるまで約10年間に要したが、51年に至り乾燥ペ

プシン処理人免疫グロブリンの市場参入とアルブミン製剤の拡大、凝固因子製剤の開発、そして一方ではスルホ化人免疫グロブリン「ベニロン」の帝人株式会社との共同開発の成功と、順風満帆の一時代へ展開していった。

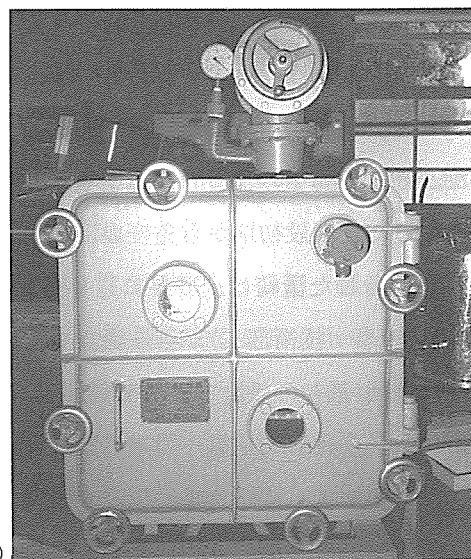
血漿分画製剤の揺籃時代と清水への移転

血漿分画製剤の開発構想は、昭和28年血液銀行開設のときからすでにあった。

まずはじめに計画されたのはプールした血漿を凍結乾燥する乾燥人血漿の開発であった。そのため凍結乾燥機三菱P-4型3台を設置した。乾燥人血漿は、笹原、友野武宣、大橋、清崎が順次担当し、33～36年頃年間数ロットを生産したが、採算ベースには遠く及ばなかった。この三菱P-4機は乾燥人血漿よりも、動物用ワクチン(乾燥鶏痘)の生産に力を発揮し、この乾燥技術はその後の生ワクチンの生産に重要な役目を果たすことになった。また、血漿分画製剤の開発に備える準備もわずかながら着手された。34年には人免疫グロブリンの製造承認を申請しようとしたことがあったが、製造技術及び製造設備が十分ではないとの判断から、申請を中止したままになった。

40年1月から再び血漿分画の技術開発に着手することになった。

当初研究部と血液製剤部の双方で行われた。研究部次長野中實男(第六代所長)



凍結乾燥機 三菱P-4型(昭和28年)

が海外留学時に得た技術情報、文献的考察は研究部大橋ら及び血液製剤部で始められた実験に役立てられた。

即ち、村方の下に、清崎及び林田寿幸、元田三好、音成信雄等血液銀行業務を終えた者が順次集まり新しい分画チームが形成された。村方の指導の下にコーンの原法の詳細、厳密な検討から仕事が始まった。新しい低温作業室並びに内部の器材は主として友野によって調べられた。そして40年12月に人免疫血清グロブリン、41年5月に人血清アルブミンの製造承認を取得した。

42年4月の組織改正で、血液製剤部(部長 村方)は、器具課(課長 笹原以下46名)と分画製剤課(課長 清崎以下18名)になり、分画製剤課において、人免疫グロブリン、アルブミンが製造されることになった。

しかし、製造設備は実験の規模を少々大きめにした程度であった。特に遠心機は実験用遠心機を10台並べたものであったし、250～300ℓのタンクは温度調節がままならないものであった。その後シャープレス遠心機が2台追加されたが、48年6月までの京町時代は、-5℃の狭い低温室での人免疫グロブリン、アルブミンの製造と原料から混入するパイロゲン対策に悪戦苦闘の連続であった。

44、5年頃から日赤の転用血(有効期限切れの全血又は分離血漿)がようやく1,500ℓ/月程度送られてくるようになったが、溶血、パイロゲン混入など、転用血の品質の問題には悩まされ続けた。

日赤中央血液センターから分画技術の研修者を受入れたのもこの頃であった。

一方、44年には清水研究所が完成し、当時の研究部、技術部の移転が開始された。そして46年の全所的機構改革で、血液製剤部分画製剤課は第一製造部第一課となった。創設初期から免疫血清の精製の仕事に従事し、続いて血漿分画の初動期を担当した清崎は、47年に定年退職し、その後を受けて第一製造部長山田昭(現、理事・技術部長)が第一課長を兼任した。この頃分画製剤の清水研究所への移転計画(最初の設計では、分画製剤の移転は含まれていなかった)案がようやくまとまり、48年7月第一製造部第一課(血漿分画チーム)は清水研究所地下1階E棟の東側一角へ移転して、生産が開始された。しかし、設備といっても、京町研究所から持ち込んだ分画タンク4基とシャープレス遠心機4台、スパークラッパ

機4台であり、遠心機の能力が若干向上したにすぎず、人免疫グロブリン、アルブミンの品質やパイロゲンの混入に対する不安は軽減されなかった。移転終了後、研究部より大橋が専任の第一課長として就任した。

48年10月頃から、約1箇年かけて分画技術の再検討を行いつつ品質確保、パイロゲン除去に技術的改善を加えながら、生産を漸次軌道に乗せていった。48年度1億4,000万円の分画製剤の売上は翌年度は約2倍の2億9,000万円に増大し、総売上高に占める割合は9%となり、分画製剤が初めて黒字を記録することができた。

乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン「静注グロブリン」の開発と発売

昭和40年代の分画製剤の総市場は約200億円にも及ばず、いまだ市場開拓は極めて不十分な状況にあった。筋注用人免疫グロブリンは、小児の「はしか」に対する予防や治療への効果評価は高かったが、その他の薬効評価はいま一つであった。国内分画製剤業界最大手の株式会社ミドリ十字の懸命の開拓努力にもかかわらず、その需要の伸びは鈍かった。その分画製剤の免疫グロブリン市場に大きな一石を投じたのは、西ドイツのベーリングベルケ社の製品を販売するヘキスト社であった。ヘキスト社は45年にペプシン処理人免疫グロブリンの輸入販売許可を得て、初めて静注用グロブリンの市場の開拓を計ったが、最初の3～4年の間市場の伸びははかばかしくなかった。しかしようやく5～6年後即ち50年を過ぎる頃より販売額の拡大上昇が他医薬品メーカーにも注目されるところとなった。当所は47年から、研究開発部の大友信也の指導のもとで、ペプシン処理による静注用免疫グロブリン製剤の開発をまず船津昭信らが担当した。

分画製剤を担当する第一製造部第一課は50年6月1日をもって第一製造部から分離独立して、チームリーダー大橋以下16名で血液製剤プロジェクトチーム(以下、血プロ)を編成し、体制の充実を図った。

大友らの努力が実り、乾燥ペプシン処理人免疫グロブリンの製造承認が50年11月に得られると、直ちにその生産が血プロで開始された。原料は、筋注用人免疫グロブリンの販売が思わしくなく、そのため、原料は相当量の在庫があったので、

これを充てることができた。

乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン「静注グロブリン」の生産はきわめて順調であった。販売は日本商事株式会社に依頼し、サンプル配布もそこそこに実販売の実績を挙げることができた。ヘキスト社に続いて発売に漕ぎつけた日本製薬株式会社のペプシン処理製剤「グロベニン」に後れること1箇月であった。そして株式会社ミドリ十字のプラスミン処理製剤「ヴェノグロブリン」は、いまだ市場に出ていなかった。そういう状況にありタイミングも良く販売予想を大幅に上回る好調の出だしであった。

そしてこの時期から、アルブミンの市場も急ピッチに拡大し始めた。

3. 血漿分画製剤の業務拡大

原料輸入と規模拡大

昭和51年2月静注グロブリンが発売になると、やがて手持ちの原料は残り少なくなっていく。理事村方は、ケミア貿易を通じて、米国アーマー社の日本代表に折衝し、人免疫グロブリン画分であるコーンのフラクションIIパウダー、及びアルブミンの中間原料としてのフラクションVRパウダーの輸入契約を成立させ、厚生省の輸入許可を得て、51年11月に輸入を開始した。その後トラベノール社とも契約した。アーマー社から最初のフラクションIIパウダーが届いたときは、日赤血漿由来の原料がほとんど底をついたときであった。

原料の安定的輸入は可能か、政府の介入などはないか、量的拡大はどの程度見込めるかなど、血漿分画製剤の世界市場に関するデータやニュースは当時乏しく、見通しがつかず不安であった。しかし、そうした心配をよそに、アーマー社から到着した原料を用いた静注グロブリンの製造販売は順調に伸びていった。

一方、帝人株式会社と49年から共同開発していたスルホ化人免疫グロブリンは臨床試験に入ろうとする頃であり、このためにも原料入手を確実にしておく必要に迫られていた。

52年5月、理事大友と血プロチームリーダー大橋、生産管理部次長高木一路の三人は、アーマー本社やハイランド社をはじめアメリカの血漿分画メーカー、採漿センターを訪問して、原料輸入の調査及び交渉を行った。以後数年間ほとんど毎年、原料購入交渉のために村方、大橋、高木等が、米国に出かけることになった。静注用免疫グロブリンの市場は株式会社ミドリ十字の参入により一段と弾みがついて拡大していった。企画担当理事中藺、営業部長平山は日本商事株式会社の了解を得て、森下製薬株式会社にも販売を依頼した。そして販売シェアは約10%を得るに至った。

この頃の生産量(52年度)は、以下のごとくであった。

静注用グロブリン 2,733 ℓ

人血清アルブミン「化血研」 1,937 ℓ

化血研ガンマグロブリン(筋注用) 340 ℓ

日赤由来原料血漿(転用血)の品質は次第に向上したが、量的拡大は逆に望めないまま、北海道に日赤分画工場が建設されたのを機に58年9月その供給は止まった。

血液凝固第Ⅷ因子製剤「コンファクト8」の開発

昭和51年春、社団法人血液製剤協会(以下、血協)において、新しい血液凝固第Ⅷ因子製剤についての会合があった。従来のクリオタイプの第Ⅷ因子製剤は、株式会社ミドリ十字と日本製薬株式会社の2社が製造承認を得ていたが、アメリカで新たに開発された精製濃縮度の高い新製剤が、トラベノール社、カッター社によって我が国へ導入が計画されるにあたり、国内メーカーも共同開発、共同申請したいという話であった。当所は当時まだ凝固因子製剤の製造承認を取得していなかったので、当所を代表して出席した大橋は当然そのメンバーに加わるよう行動した。従来品はその原料がシングルドナーでなければならず、自家採血を行わない当所では事実上製造出来ない製剤であった。しかし、今回の高度精製濃縮製剤はプールしたプラズマを原料に製造する製剤であるため、新鮮凍結血漿を入手すれば製造可能であった。いつかこのようなこともあろうと、すでに凝固因子

製剤の調査研究を中垣智弘らが開始していた。

とはいえ、凝固因子製剤の歴史は欧米でもまだ浅く、まして当所にとっては血液凝固に関する最初の研究であり、情報は乏しかった。担当者全員の懸命の努力により、ようやく他社に肩を並べていくことができた。

とりあえず日赤の新鮮凍結血漿を用いて試作した。当時は新製品開発に充てられる人員は少なく、治験も含め、5～6名ですべてを担当せざるを得なかった。しかし、初会合以後約2年の開発期間中に臨床試験を終え製造承認申請し、53年8月、共同開発6社が同時に製造承認を得た。当所製品「コンファクト8」は品質評価も高く、臨床成績も良好であり、そこまでは成功であったが、製造承認を得た後でないと原料血漿の輸入許可が得られないことになり、発売時に製品の量を揃えることができなくなってしまった。

森下製薬株式会社に販売を依頼したが、試用サンプルがほとんど供給できず、発売当初の営業は思うにまかせなかった。この影響はその後まで響き、加熱製剤「コンファクトF」に替わるまでの約6年間、コンファクト8のシェアは6%程度に終わらざるをえなかった。しかし血液凝固第Ⅷ因子製剤を生産販売するなかで、血友病に対する認識が当所の多くの人々に深まり、第Ⅷ因子製剤が肝炎ウイルス感染を高率に起こすことも知った。そして、その製剤の肝炎対策としての熱処理技術の開発に逸早く着手したことが、乾燥加熱処理凝固因子製剤の開発に成功をもたらすことになった。

帝人株式会社との共同開発—スルホ化人免疫グロブリン—

昭和49年秋から53年までの4年間、帝人株式会社と当所は、帝人株式会社が発明し特許出願したスルホ化人免疫グロブリンの製造承認を取得するために共同開発研究を行った。

本開発は予想を上回る成功を収め、当所分画製剤の飛躍的拡大と技術・設備の充実、さらには当所の評価をより高らしめることになった。帝人株式会社もこの成功により、着手間もない医薬品事業の立ち上がりをきわめてスムーズなものとし、以後の展開に益するところ多大であったと聞いている。

帝人株式会社はスルホ化人免疫グロブリンを発明(特許出願:49年3月8日)したが、わが国では既存血液製剤メーカー5社(当所、株式会社ミドリ十字、日本製薬株式会社、富士レビオ株式会社、日本赤十字社)以外での製造は許可され難いという現実を踏まえ、当所をパートナーとして希望した。当時血協専務理事であった里見卓郎氏を通じ、理事村方に話が持ち込まれた。事は直ちに実動に移され、49年9月、帝人株式会社からは、鈴木靖寛医薬事業本部長ほか、小方和夫部長(後、副社長)、富部克彦氏等総勢6名が当所を訪れ、その人々によって詳しい説明が行われた。当時製造の現場では、ようやく今からペプシン処理人免疫グロブリン「静注グロブリン」を何とかしよう、アルブミンの製造量を拡大しよう、凝固因子の開発に着手したいとしているときであった。

当所は共同研究の申し入れを受け入れ、早速基本契約の締結を行った。研究開発部では部長大友、研究員田代昭以下数名が、帝人株式会社から派遣された富部氏以下数名と共同または分担して実験を進めていった。

共同研究の強力な推進の結果、いくつかの困難な問題も解決し、50年、スルホ化処理による完全分子型の静注用人免疫グロブリン製剤を世界に先駆けて製品化することに成功した。

50年7月、東京大学薬学部水野伝一教授を座長とする「GGS(スルホ化人免疫グロブリンの開発略称)基礎研究会」が発足した。同研究会では本製剤の物理化学的性状に関する試験や経時安定性試験をはじめ、前臨床試験の一般薬理、薬効薬理、安全性、吸収・分泌・代謝・排泄など、あらゆる項目の結果に関して検討が重ねられた。

続いて51年5月から熊本大学医学部岸本進教授(後、大阪大学医学部教授)による第1相臨床試験が所員のボランティア10名について実施され、GGS3回反復投与に対してもまったく異常がないことが判明した。

51年6月、東京大学医学部小児科小林登教授を中心とする「GGS臨床小研究会」が発足し、GGSに関する前臨床試験及び第1相臨床試験の成績について検討された結果、第2相臨床試験への移行は差し支えないとの合意が得られた。51年10月から初期第2相試験が、主として免疫不全症を対象に実施され、用法・用

量を踏まえた安全性と有効性が一応確認されたのち、拡大臨床試験へと移行していった。

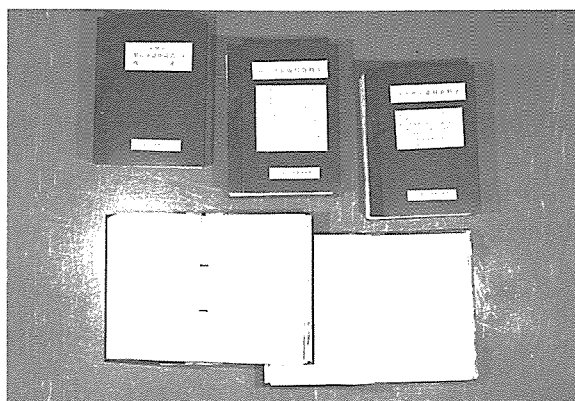
かくして小児科、内科及び外科領域におけるGGSの治療報告を中心とする「GGS臨床研究会」が数次にわたって開催され、用法、用量、臨床効果判定基準、副作用及びその対策等について十分な検討が加えられた。そしてこの間、国際学会、国内学会への発表を行い、また国内外の専門雑誌への投稿を進めていった。

52年9月から製造承認申請書及び関係資料作成を本格的に開始した。最終的に編集、印刷した申請書を積み重ねるとその厚みは約18cmという量に達した。商品名は、販売先に決定した藤沢薬品工業株式会社が所有する商標「ベニロン」が採用された。

53年4月27日製造承認申請書を厚生省に提出し、54年5月22日、製造承認が得られた。翌55年2月1日、ベニロンの薬価基準が告示され販売を開始したが、その売上は年々急上昇していった。

以上がベニロンの研究開発、臨床試験の経緯、そして製造承認取得、さらには藤沢薬品工業株式会社を通じての発売開始に至るまでの概要であるが、量産化も一朝一夕では到達されず、暫く色々と試行が繰り返された。

53年に量産化の検討が製造部門に移管されたが、その少し前に設置されたBEプラントがベニロン大量生産に威力を発揮することになった。



ベニロン製造承認申請書

BE(製造棟地下東棟)にアルブミンプラント増設

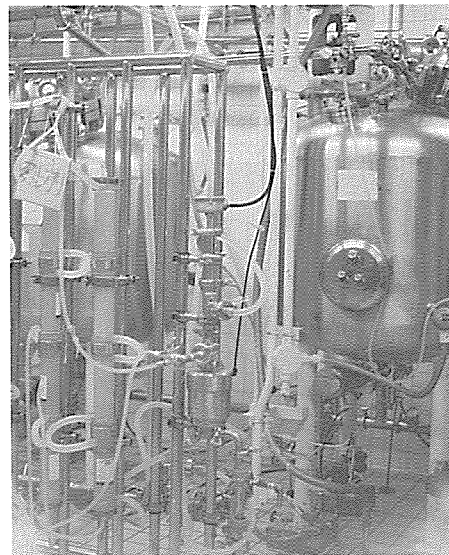
昭和50年ようやくアルブミンの生産が軌道に乗り、販売が増大した。

当時、アルブミンの市場ニーズはまだそれほど大きくなかったが、供給量はそれでも不足ぎみで、販売ルートの開拓がほとんどできていないにもかかわらず、アルブミンの販売にさしたる苦労は要しなかった。

BE棟の一部に移転し、分画製剤の生産活動を開始してから2年を経過したが、アルブミンの生産拡大やペプシン処理人免疫グロブリンの製造承認の見通しから、血漿分画製剤の設備を大幅に拡大する必要が生じてきた。52年7月、第一製造部の地階施設のほとんどを1階へ移転し、その跡を改装して分画作業室をBE・BN(製造棟地下北棟)全体に拡大した。BNに静注グロブリンプラントを設置し、BE西側4スパンを貫いて、アルブミンの新方式による生産設備を設置する計画を立案した。

BNの静注グロブリンプラントは、早速フルに稼働した。一方、BEのアルブミンプラントは後に大きな変貌を遂げて、ベニロンの初期約1箇年半の生産を受けもつ重要な役割を果たすことになる。それは次のようなことであった。

51年、スウェーデンのファルマシア社より、イオン交換クロマトゲルを用いた生産用の血漿分画プラントの売り込みがあった。



BEプラント(昭和53年)

当時、低温分画作業は、室温－5℃の非常に狭い作業室で行っており、作業性は決して良い状況にはなかった。アルブミンの生産量を拡大するにあたって、同様の設備を増設拡張することには抵抗があった。この点アルコール分画設備の拡大よりも、ファルマシアのイオン交換クロマト設備の方が生産性も作業性も格段に良いと判断された。

井上博詮が中心になり、入所後間もない工学部出身者とプラント建設業者との共同で、前述のBE西側4スパンにクロマト法によるアルブミン生産設備を設計し、鹿島建設株式会社及びJMCに施工を依頼した。工期約6箇月、3億円を要して、53年2月、アルブミン生産用BEプラントが完成した。

その後約6箇月間、その設備でアルブミン試作を行った。しかし残念ながら、予定どおりの生産性、品質確保は容易でないことがわかった。アルコールプラントとの組み合わせをよく検討して、大幅に手直しする必要があることが結論として出された。しかし、ちょうどその頃、同じ製造部門の中で船津、宮本誠二等によって、実験が進められていたスルホ化人免疫グロブリンの量産化の検討結果をもとに、このアルブミン用に設備したBEプラントでその大量生産のための試作実験を行った。これは大成功であった。そこで、アルブミン用として設備したプラントを大急ぎで一部手直して、あらかじめ計画準備したかのような乾燥スルホ化人免疫グロブリン「ベニロン」用中間プラントが出来上がったのであった。

さらに、ベニロン製造がS棟に移行した後も、BEプラントは、ペプシン処理人免疫グロブリンの量産化設備として、そしてこれもS棟移行の後はプラズマ由来B型肝炎ワクチン量産化設備として、目的を変えて有効に活用されることになった。

分画製剤の本格的生産設備(S棟)の建設

昭和52年半ばになると乾燥スルホ化人免疫グロブリンの治験の成功がほぼ見通せるようになり、企画担当理事中菌、血液製剤担当理事村方は将来の本格的生産設備のことを検討し、実行に移すことを提案した。しかし、具体的計画はなかなかまとまらず、BE・BN案、K棟案等を経て、最後にK棟南側に全く新しく建

設することに決り、操業規模を予測し設備案の検討を重ねた。ようやく建屋及び内蔵する設備の概略が決定し、総額で概算40～50億円を要する案が提出された。当時は「静注グロブリン」もきわめて順調に伸びており、分画設備に思い切って投資することが経営陣によって決断された。

理事村方・中菌がまず建設最終案を検討し、その後常務会、所長六反田藤吉の同意も得られ、決定されたのであった。

細部のプラント設計は血プロ全員の力を結集してなされたが、意見がなかなかまとまらず難渋した部分もあった。ベニロンの製造ラインはB Eプラントの規模拡大と手直しでほとんど問題なかったが、アルコール分画のプラントが難しかった。井上のほとんど独自の設計であったにもかかわらず、結果として欠陥の少ない良い設計が出来上がった。さらに特記すべきは精製水、蒸留水の製造設備及び配管が完璧であったことである。全体的にも部分的にも多少オーバースペックぎみであったが、最終的には総工費60億円、工期1年10箇月で完工した(この棟を「S棟」と称する)。

分注凍乾設備は全体設備の完工前に部分的に稼働を開始した。アルコール分画プラント、ベニロン製造プラント、小分け分注プラントの3プラント、及び付帯設備、とくにユーティリティ関係も最初からトラブルなしにスムーズに稼働し、「ベニロン」はB Eから56年4月にS棟へ移された。

当所で初めての本格的生産設備、しかも60億円を投資し、半自動化された最新式設備が順調に稼働するか否か、責任ある立場にあった所長六反田、理事村方・



S棟(昭和56年8月竣工)

中菌はもちろん、関係者全員は固唾を吞んでその稼働を見守った。

S棟設備は予想以上の出来で好調に滑り出し、その後も調子をくずすことなく、ベニロン、アルブミン、静注グロブリン、凝固因子製剤等の生産を続けている。また熊本テクノポリスのバイオ部門の先進工場として中曽根康弘首相をはじめ、パール元フランス首相、西ドイツ・ハイデルベルク市長、その他日本各地、あるいは外国からの見学者が数多く訪れ、その最新鋭の量産設備は高く評価された。

S棟プラントは血漿分画設備としては世界的スケールと機能を具備しており、これによって生み出される「ベニロン」もまた、画期的な新製剤といっても過言ではなかった。ベニロンとその精製、製剤化技術の確立に対し、57年3月に理事村方・大友が大河内記念賞を、翌4月に血プロチームリーダー大橋と主任研究員田代が日本化学会化学技術賞を、同年12月に所長六反田が毎日工業技術賞を、さらに58年4月に理事大友が科学技術庁長官賞をそれぞれ帝人株式会社関係者とともに受賞した。このような各種の権威ある賞が贈られたことから、本製剤の実用化に対する評価がいかに大きかったかが容易に推察される。

加熱血液凝固第Ⅷ、Ⅸ因子製剤の開発

ベニロンの市場参入とともに血漿分画製剤全般の市場が急速に拡大していった。



ハイデルベルク市長来訪(昭和58年)



大河内賞受賞(熊本日日新聞 昭和57年2月10日)

静注グロブリン、ベニロン、そしてアルブミンの生産に目のまわるような忙しさであったが、それに一応のめどがついた昭和50年代後半には、さらに血液凝固因子製剤の開発へも精力を注いでいった。

凝固因子製剤については、すでに述べたように、54年4月より乾燥濃縮抗血友病人グロブリン「コンファクト8」の供給を開始していた。

この濃縮第Ⅷ因子製剤の出現により、血友病A患者の止血管理は容易になり、さらに58年2月には血友病患者の家庭療法が認められて、患者の社会生活は大きく向上した。

しかし、発売直後から技術的に解決しなければならないことを痛感させられたのは肝炎ウイルス感染の問題であった。B型肝炎ウイルスについては、供血者スクリーニングによる汚染血液の排除により、原料血漿中への混入をほとんど防ぐことができたが、非A非B型肝炎ウイルスについてはその混在を否定するすべもなく、第Ⅷ因子製剤を頻回に輸注する血友病患者に対し、肝炎ウイルス伝播の危険性を有していた。

アルブミン製剤は加熱処理を施すことでウイルス感染のないことが長期にわたる臨床実績から実証されていたが、凝固因子製剤はその本体が熱に弱いために、凝固活性を保持したまま、混入ウイルスのみを不活化するというのは容易なことではなかった。当所においても関係者は早くからこの問題解決に強い関心を寄せ、検討を行っていたが、解決の糸口をなかなか見出せないまま時は過ぎていった。

製剤を液状で加熱する方法は、凝固因子の安定剤を加えるとウイルスにも安定化効果が及び、結果としてウイルス不活化速度より凝固因子の失活が早く、製造方法として採用できる技術として成立しなかった。

一方、凍結乾燥は種ウイルスや弱毒生ワクチン等のウイルス安定化法として有用であり、我々が日常利用している方法である。この凍結乾燥法を逆に製剤中への混入ウイルスの不活化法として応用することは、まさに180度の発想の転換が必要なことであり、仲々着想し得ないことであった。製剤中に実験的に混入した種々のウイルスは約10倍の時間をかけて、一定の温度で加熱すると、同温で液状加熱した場合とほぼ同程度に熱不活化する。そして、血液凝固第Ⅷ、第Ⅸ因子は、こ

の凍結乾燥により液状時に比べ、飛躍的に熱安定性が向上し、結果として約10%以内の活性ロスしかともなわずに混入している肝炎ウイルス(B型、NANB型)を不活化できる可能性が見出された。肝炎ウイルスより熱抵抗性の強い豚パルボウイルスを用いた実験により、65℃、96時間の加熱条件がそれであった。

58年11月所員ボランティアにより第1相試験を実施した後、59年5月、帝京大学安部英教授を座長として治験世話人会が発足し、直ちに治験が開始された。

競合他社も同様な動きであったが、肝炎ウイルス対策が充分でないとして第1相試験は行われなかった(ヘキスト社を除く)。当所は逸早く量産プロセスをS棟内に完成し、治験活動を全国的に展開し、臨床試験成績をまとめて60年5月に製造承認申請書を提出した。厚生省は解決に急を要する問題であったので、決めたばかりの優先審査をこの製剤に適用した。製造承認は60年7月に得られた(製品名を「コンファクトF」とした)。

当所と藤沢薬品工業株式会社が一体となって営業活動を行ったことにより、60年8月発売後、急速にシェアを上げ、初年度売上高10億円以上となり当所の主力製品のひとつになった。コンファクトFの発売を機に、60年10月に熊本市で開催された学術講演会は、立錫の余地のないほどの盛会であった。

一方、血友病Bに対する濃縮第IX因子製剤(非加熱)はすでに厚生省に製造承認申請中であったが、これもAIDS対策が求められることになり、同様な加熱処理を適用すべく検討を行うと同時に、従来より市場にある他社製剤(非加熱)で問題とされた副作用の原因を排除し、安全性の高い製剤とするため、より高度に精製された第IX因子製剤として完成した。

60年10月に厚生省に製造承認申請書が提出され、約4箇月後の61年2月に製造が承認された(製品名を「ノバクトF」とした)。

その間、量産技術の確立を図り、その設備をS棟内に完成させ、61年3月より藤沢薬品工業を通じて発売し、漸次、好評を得て市場展開中である。

ここに至り、総合血液製剤メーカーとしての基本条件である三つの分野「凝固因子製剤」「免疫グロブリン製剤」「アルブミン製剤」を保有することになった。

これは当所が血液銀行撤退以来、当該分野を目指したときからの目標であり、

関係各位による努力の成果である。

筋注用人免疫グロブリンとアルブミン製剤を初めて市場に送り出した42年当時の分画製剤の売上高は、1,000万円に満たなかったが、60年の売上高は100億円を超えるまでになっており、当初20人足らずであった人員(血液製剤部 分画製剤課)は拡大して今日、正職員約100名(短期雇用職員を加えると約150名)をかかえるまでになった。

今後の血漿分画製剤の進路を思う時、決して楽観できる状況にはないが、いまやこの長い歳月に培われてきたものを基盤にして、新たな展開(微量成分の製剤化、遺伝子組換え技術、細胞融合技術等)を進めていく段階に至っている。

第6章 臨床検査業務の開始から今日まで

臨床検査課の開設

当所に臨床検査課が設置され本格的に業務を開始したのは昭和23年のことである。当時、当所は実研から製造部門を吸収、実研は研究部門と各種検査部門だけを受け持つという分担制がとられたため、当所には臨床検査部門がなかった。しかし、前述のように財団の事業内容の一つである「臨床病理検査」に対応させるべく臨床検査業務を開始することになり、木造2階建本館1階の一部に研究部臨床検査課（課長 市原鶴雄）として開設された。戦中から戦後における本格的な臨床検査は、陸海軍病院や大学病院など特定の施設で主に実施されていたことを考えると、この時期の臨床検査業務の開始は、今日の臨床検査センターの草分け的存在であったといえる。

当時は終戦後間もない混乱期で衛生環境も悪く、コレラなどの外来伝染病やチフス、赤痢、結核、性病や寄生虫など治療薬不足と相まってその蔓延が極めて憂慮された時代であった。一方、医療側から診断や予後判定の資料として早急な臨床検査データの提供が切望されていた。

当所は委託検査を実施していた実研とともに、県内外の公的、私的予防衛生機関や医療施設からの委託検査に応ずることになったのである。

当時の検査内容は細菌検査、梅毒血清反応やウイダール反応などの血清学的検



臨床検査風景（昭和20年代前半）

査、血液学的検査(ヘモグラム等)や寄生虫の検査及び尿に関する一般検査等が主体をなしていた。

臨床検査業務の発展期

昭和27年に至って病理組織検査を加えることでその内容は一層充実し、受託件数は増加の一途で推移した。この頃、後の臨床検査課長蔵元虎蔵が入所してきている。28年血液製剤課の発足に伴い、血液センターを訪れる供血者の梅毒検査を臨床検査課が担当するに及んで病理組織検査とともに所内の研究や事業の基礎データも提供できるまでに成長した。

30年代を境にして臨床検査は高度経済成長の中で医療政策の進展とも相まって著しく発展した。その間の検査技術の進歩には隔世の感がある。それまでの臨床検査が、細菌検査や血清学的検査などが主体であったのに加えて、生化学的検査が量、質ともに著しく伸長した。

当所では40年テクニコン社のオートアナライザーを逸早く導入してこれに対処した。一方、抗生剤の多用による耐性菌や菌交代症の問題、輸血に関連する不規則抗体や肝炎の問題などが取り上げられ始めた頃である。この頃、熊本では検査センターは当所と実研のみで、病院検査室も国立病院など大病院を除けば本格的に検査を行っている施設は少なく、当所は当時としては充実した体制を備えて対処していた。

36年、国民皆保健が施かれ、医療ニーズは著しくたかまり、これに応えて病院



臨床検査風景(昭和20年代前半)

検査室も逐次充実され、一方各地に医師会や民間の検査センターが設立されはじめ、検査件数は激増していった。

39年、当所が開設した鹿児島血液センター(鹿児島支所)には臨床検査室(担当加久昭次)が併設され、供血者の検査とともに地域医療機関の委託検査を実施することになった。42年、血液銀行の業務廃止後も検査業務は継続したが、45年、鹿児島市医師会が検査センターを開設することになり、これを機会に閉鎖した。

検査センターの乱立

昭和40年代は、生化学的検査や血清学的検査の試薬は大部分がキット化され、簡便化、検体の微量化、検査成績の精密性、正確性、迅速性が求められ各種機器の導入による自動化とともに、日常業務の中に統計学的手法による精度管理技法が普及した時代である。一方、病院でも臨床検査のニーズがますます高まり、中央検査科をはじめそれぞれに検査室が設置された。また、開業医師の検査ニーズに応える為、地域医師会臨床検査センターをはじめ各地に私設の検査センターも続々と誕生した。一方では大手企業の参入もあって40年代後半からは検査料金の値引競争を激しくしていった。当時は検査センターの設立には何の規制もなく、なかには信頼性が疑問視される施設もあった。45年衛生検査技師法が改正され、「臨床検査技師、衛生検査技師等に関する法律(臨衛技法)」が制定され、この中に法的に検査センターの設備基準が示された。適合の検査センターに対しては知事に申請すれば「登録衛生検査所」の名称が認可されることになり、当所は46年同法施行と同時に熊本県知事に申請し、登録衛生検査所熊本県第1号を認可された。同年、熊本市医師会検査センターが設立され、熊本県下には10施設の検査センターが存在し、さらに県外から大手2施設も加わって12施設が営業しており、競争を激化させながら50年に入り一挙に自動化、機械化が推進されていった。

自動化とマスキニングへの着手

当所臨床検査課では、昭和52年から主として生化学的検査の本格的機械化を進めたが、55年に日立726自動分析機を導入しコンピューター制御によって報告書作

成までオンライン化した。これによって迅速かつ低コスト化を実現した。一方、細菌検査は疾病構造の変化に伴う日和見感染や複合感染の的確な診断や適正な薬剤選択の為の感受性試験などますます重要視されているが、自動化が困難なこともあってコスト高の悩みをかかえている。血清学的検査においても同様の悩みは免れない。価格競争による収入減を克服して当所に寄せられる信頼に応え得る体制づくりが当面の課題である。

52年から始まった新生児先天性代謝異常症(フェニルケトン尿症等)検査では、当所は課長林田寿幸、梅橋豊蔵等の努力によって逸早く検査体制を整え九州地区の大部分の県、市から検査委託を引き受けるに至った。54年からはクレチン症のスクリーニングを加え、さらに60年からは乳児の神経芽細胞腫の検査を始めるなど、この分野でも実績を積み重ねてきている。ちなみにフェニルケトン尿症検査は年間13万件、クレチン症検査は年間18万件にも及んでいる。これらの検査には自動機器はもとより高速液体クロマトグラフィーやR Iなどを導入して、より精度の高い検査を目指している。

当所の臨床検査は地域医療への貢献と予防衛生の向上に寄与することを目的として設けられたものであり、開設以来の努力が実ってその実績は高く評価されている。これを支えたものは微生物学や免疫学、血清学などの当所の固有技術であり、今日では生化学はもとよりその技術は分子生物学にまで及び、なお進展し続けている。近く施行される臨床検査に関する実践規範(GCLP)にも充分対応し得ることは言うまでもない。

開設以来、その時代のニーズに応え得る検査成績を提供できたのは固有技術に支えられた高度な技術と財団の目的達成の強い使命感である。

第7章 研究開発

1. 研究開発組織の変遷

当所創設期においては研究即製造、製造即研究が研究開発の実態であった。技術的にも既存の技術を駆使して、生産を安定軌道に乗せるのが精一杯であった。このような状況下においては組織的には研究開発を専門にする部門を区別してとらえることはできない。そこで、まず昭和46年の大幅な組織改革までの研究開発関連部門の歴史を組織図の変遷からとらえると、次のように示される。

最初の組織図(22年6月12日付)には既に研究部が記載されている。その他の部門としては総務部、製造部、企画室がある。研究部はリケッチア課(課長 六反田 藤吉)、ペニシリン課(課長 清崎俊之)から構成されている。とくに、ペニシリン課の存在に対しては所名の一部にも示される化学療法に対する当時の経営陣の意気込みが感じられる。この頃、熊本医科大学微生物学教室との密接な交流が行われていた。

その後、23年1月26日付の組織図では製造部(技術指導 六反田、小栗一好：ヂフテリア課、破傷風課、痘苗課、ワクチン培養基課)、研究部(部長 六反田：第一研究室、第二研究室、第三研究室)、化学部(部長 田村辰馬)、さらに同年5月15日付の組織図では第一研究部(部長 六反田、副部長 上野直彦)、第二研究部(部長 小栗、副部長 市原俊二)、第三研究部(部長 六反田、副部長 福留英二)となっている。

25年10月1日付の組織図になると、技術部が新しい部として登場してくる。従来の第一、第二、第三研究部に替わり、技術部(部長 六反田：痘苗室、発疹チフス室腸内細菌室、百日咳室、破傷風室、狂犬病室、臨床検査室、ツベルクリン室、ジフテリア室、化学室、免疫採血室)、研究部(部長 小栗、副部長 市原)が設けられている。また、27年4月1日になると動物用製剤部門ができ、技術部(部長 六

反田：痘苗室、発疹チフス室、ジフテリア室、ツベルクリン室、破傷風室、狂犬病室、腸内細菌室、百日咳室、化学室、免疫採血室）、研究部（部長 小栗：臨床検査室、研究室、中央研究室、検定室、図書標本室）、動物用製剤部（部長 市原鶴雄：脳炎室、狂犬病室、破傷風室、豚コレラ室、菌体ワクチン室）となっている。

30年代に入ると、31年7月1日付組織図では研究部（部長 六反田）、技術部（部長 上野）、血液製剤部（部長 上野（兼務））、動物用製剤部（部長 市原鶴雄）となっている。

その後、一部の変更はあったが、部の構成としては46年12月21日の組織の大幅改革まではこの体制で進むことになる。

46年、業績停滞の抜本的克服のため、組織改訂を策するにあたって、所長六反田は、目標は研究所としての総合的な力の強化にあるが、そのなかでも研究開発力の強化が第一であるとし、これを活発化して、従来の製剤分野に限らず幅広い分野の新製品を生み出す必要を説いた。

今までの製造即研究、研究即製造方式から、機能的組織を導入し、機能を分けることによって専門化することになった。新製品の研究及び開発は研究開発部で行い、製造部は製造と製品の改善改良に専念する方針が定められた。

所長六反田は、製造部は在来路線を、研究開発部は新幹線を伸ばすというたとえでもって、当所の研究開発業務の分担について説明した。こうして、組織間の調整が円滑化されることを期して担当理事制と常務会が設けられ、研究開発担当理事に村方正信、研究開発部長に野中實男が就任した。研究開発部は、組織上は管理課と臨床検査課の他は、研究チーム制として研究員はいづれも部長直属となり、研究補助員はすべて管理課に所属した。

48年のインフルエンザワクチンの危機を乗り切るため、全所挙げて努力を傾注することになり、特別プロジェクトチームが設けられ、そのリーダーとして部長野中が就任し、後任の部長に大友信也が就任した。

研究開発部では、39年以来取り組まれてきた血漿分画製剤の飛躍を目標に、静脈注射用のグロブリン製剤として乾燥ペプシン処理人免疫グロブリンの本格的開発に着手した。

50年7月、田代昭らが中心となって、この製造承認申請書をまとめ上げ、申請を行った。一方、大橋高明をチームリーダーとして編成された血プロにおいて、船津昭信らが中心となって、この量産化開発に成功し、51年2月「静注グロブリン」として上市された。これは目標どおり血漿分画製剤飛躍のさきがけとなった。

50年4月22日の新製品開発委員会資料によれば、研究開発部の構成は従来の管理課、臨床検査課のほかに鶏病、豚病、牛病、水産、ウイルス、分画製剤、コレラ、免疫試薬、化学試薬の各研究グループと試薬製造グループから成り立っていた。

研究開発部長大友はかねて帝人株式会社から説明を受けていた同社の創案によるグロブリンをスルホ化するという画期的な完全分子型静注用人免疫グロブリン製剤の基礎的研究業績を高く評価し、これを第3世代製剤と予見、常務会もまたこの実用化開発を次の大型テーマとして、帝人株式会社研究陣との共同開発に着手することを合意した。帝人株式会社と当所の共同開発契約は49年10月20日付で締結された。ちょうど「静注グロブリン」の研究開発がほぼ一段落した頃であった。

研究開発部において、試験品調製、薬理試験、ADME(吸収・分布・代謝・排泄: Absorption・Distribution・Metabolism・Excretion)試験等は田代、力久哲二等が帝人株式会社富部克彦氏らと、薬効試験は岩村善利らが帝人株式会社富岡治明氏らと、精力的に実験を進めた。精製法、製剤化法の開発や試験製造は、血プロにおいて大橋、船津昭信、宮本誠二、佐藤哲朗等が中心となって実験に取り組んだ。

臨床試験の第2相・第3相試験は、九州地区を当所が、その他全国にわたって帝人株式会社が担当した。試験成績のまとめは、帝人医薬株式会社本社(東京)で帝人株式会社宇野文夫氏らが中心となり、これに当所研究開発部田中正比古らが東京に常駐して鋭意集計と解析にあたった。当所としては、このように本格的な新薬開発の臨床試験は初めての経験であった。

膨大な製造承認申請資料の作成作業は帝人医薬株式会社の精力的な協力を得て、営業部学術課長加久昭次と研究開発部田中、梅橋操子、谷川久等が中心となって

て推進した。54年5月22日、スルホ化人免疫グロブリン「ベニロン」として、製造承認を得た。これらの人免疫グロブリン製剤両品目は、当所の発展に大いに貢献する製品となった。

「ベニロン」の開発に当時の研究開発部は約1/3の人員を4年間余投入し、まさに総力を挙げて取り組んだのである。「静注グロブリン」、「ベニロン」開発のいずれの場合も同様であったが、基礎研究や小規模製造のめどがほぼついて、次の段階に移行する時点で、研究開発部プロジェクトメンバーの一部が量産を担当する血プロに転属し、製品化開発グループの中心となって問題の解決に取り組み、研究・開発から上市までのスムーズな進行に寄与した。

他の研究グループとしては、水野喬介を中心とする肝炎プロジェクトが、着実に成果を挙げつつあったが、これについては次節に詳述する。臨床診断試薬の開発は、この分野の将来の発展を期待し、47年頃から開始されていたが、これについては、前章に詳述されているので省略する。

ベニロンの開発のめどがつきつつあった頃、大友はかねて考えていた新しいテーマの着手をひそかに決意していた。それは、すでに国内外で胎動していた遺伝子組換え技術・細胞融合技術の導入を含むものであった。この両技術は、ワクチンの歴史が鶏卵培養技術に続いて組織培養技術によって大きくぬりかえられたのと同様、これによって再び新しい転機が起こることを予見させるような、まさに画期的新技術に価するものと考えられた。

55年4月、新製品開発委員会(委員長 六反田)に、①遺伝子操作研究、②細胞操作研究、③リポゾーム研究、④ヘルペスウイルス研究の四つのテーマが提案された。いずれも当所にとって初めての分野であり、まず基礎技術の習得から始めねばならなかった。遺伝子操作研究、細胞操作研究については、後節に詳述するリポゾーム研究については、東京大学医科学研究所積田研究室に古川真一を、ヘルペスウイルスについては、九州大学医学部森研究室に城野洋一郎を、それぞれ長期研修派遣し、これら四つのテーマにいよいよ取り組むことになった。その結果、研究チームの構成は、鶏病、豚病、牛病、魚病、免疫化学、試薬、コレラ、肝炎、遺伝子操作、細胞操作、ヘルペス、試薬製造の各チームに拡充された。

一方、動物用製剤分野については、次長山田進二を中心に鶏・豚及び牛用のいくつかのワクチン・診断液の開発が進められており、詳細は第4章で随所に記載されているとおりである。

60年度当初の研究開発部には、研究チームとして免疫化学、試薬、毒素、肝炎、ヘルペス、細胞操作、遺伝子操作、水産、牛病、豚病、鶏病の計11研究チームがあり、新たにY B12プロジェクトチームがこれに加わった。そのほかに、管理課、試薬製造課、臨床検査課をもって構成された。

ここで、豚ボルデテラ感染症生菌ワクチンの開発について触れておきたい。53年4月、秋山俊介が豚流行性肺炎(S E P : Swine Enzootic Pneumonia)に関する研修のため、家畜衛試波岡研究室に派遣された。当時同研究室で清水健技官が豚ボルデテラ感染症、いわゆる豚萎縮性鼻炎(A R : Atrophic Rhinitis)の研究を精力的に進めていた。清水技官は、54年、温度マーカーを備えたボルデテラ・ブロンキセプチカの弱毒変異株の作出に成功した。このワクチン株としての実用化について、農林省の指導で財団法人畜産近代化リース協会の補助金を得て、当所、日本ワクチン株式会社、日生研株式会社及び北里研究所(社団法人)の四者で共同開発を進めることになった。当所では豚病研究チームにおいて秋山、種子野啓等が開発に加わった。ところが、この株は安全性の点が懸念され、約1年半にわたる検討の後開発が中止された。そこで清水技官が再度株の改良を行い、新たに作出した温度マーカーとウレアーゼマーカーの2標識を備えた株をもとに、56年4月より当所と日本ワクチン株式会社との二者で共同開発を推進することになった。その結果、懸案の課題は次々に解決され、60年3月「A R生ワクチン“化血研”」^{*}として製造承認申請を行った。

※昭和62年4月27日 A R生ワクチン“化血研”製造承認取得

2. B型肝炎ワクチンの開発経緯

B型肝炎は、その症状より急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変及び肝ガンに分別され、国内においてはそれぞれ約12万人、40万人、6万人、及び1万人の患者が存在するといわれている。血液中あるいは、肝細胞内にB型肝炎ウイルス(HBウイルス：Hepatitis B Virus)またはHBウイルス表面抗原(HBs抗原)粒子が持続的に見出されることがある。このHBs抗原持続陽性者を、HBキャリアーと呼んでいる。キャリアーは肝炎患者のみならず健康人にも存在し、国内で250～300万人、全世界では1億2,500万人に達するといわれ、この数字は実に総人口の5%にも相当する。21世紀の疾病、21世紀の国民病といわれる所以である。

当所は血液製剤を手がけていた関係で、早くからHBs抗原(当時はオーストラリア抗原またはAu抗原と称された)の研究について関心を持ち、昭和46年頃から田代昭らが、血清中のAu抗原検出試薬の開発に着手していた。この仕事は後にHB関連診断用試薬の開発へと発展していった。

B型肝炎のキャリアーの数があまりにも膨大なこと及び歴史的な研究進捗状況などから、研究開発部長大友信也はかねがねHBワクチン開発の重要性に注目していた。折よく東北大学医学部細菌学教室(石田名香雄教授)でHBウイルスの組織培養(Oval Cell)に成功したとの未確認情報が入り、これを契機に大友は水野喬介を50年11月に石田教授のもとに国内留学させた。翌年帰任した水野を中心に「肝炎研究チーム」が組織された。

肝炎研究チームの最初の仕事は、実験にどうしても欠かせない感度のよい測定系の確立であった。そこで精製した抗原及び抗体を用いたPHA(Passive Hemagglutination：受身血球凝集反応)及びRPHA(Reversed Passive Hemagglutination：逆受身血球凝集反応)測定キットを開発した。これは試薬研究チーム(チームリーダー 宇野木正憲)に引き継がれ商品化された。

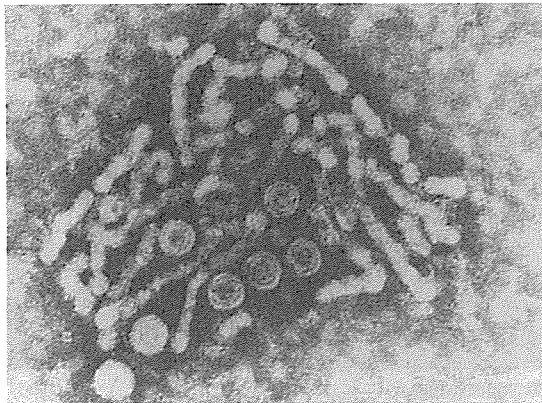
厚生省は51年、科学技術庁(以下、科技厅)の特別研究調整費によって始められた「肝炎ワクチン開発研究」を引き継ぎ、既に設置されていた「肝炎連絡協議会」

(8班)分科機関として「B型肝炎ワクチン開発協議会」(班長 日本大学医学部 志方俊夫教授)を発足させた。

このワクチン開発協議会に、大友は53年4月から班員として参加し、ここに当所における本格的な肝炎ワクチンの開発がスタートした。しかしながらHBウイルスを組織培養で増殖させることがいまだ成功せず、HBワクチンの製造はキャリアー血漿中のHBs抗原を精製して用いる外はなかった。同協議会の中で、当所は「HBs抗原の精製に関する検討」を主として担当し、その過程で「イオン交換カラムクロマトグラフィー法によるHBs抗原の精製技術」を確立した。これは当所における独自のワクチン(HBワクチン[®]化血研[®])の製造技術に発展した。この方法は、日本をはじめ、米国やカナダにおいても特許が成立している。

HBワクチンはとくにその安全性を重要視して、不活化確認のためこのウイルスが人以外唯一感受性をもつチンパンジーによる安全性試験が必要であった。当所は協議会を通じて、西アフリカのシェラレオーネから6頭のチンパンジー(当時120万円/頭)を購入した。これらは京町研究所に設置した無菌空調完備の陽圧飼育施設で、外部から病原体を持ち込まないように徹底した管理のもとに飼育された。

55年、試作ロットKB-1の製造に引き続いて、チンパンジーを用いた安全性試験を終了し、いよいよ臨床試験に踏み出したが、当時としては画期的ともいえるAlumを加えた凍結乾燥ワクチンという剤型にしていたため、臨床試験半ばで協議会より足並みをそろえるように勧告を受けた。止むなく新たに再度試作ロッ

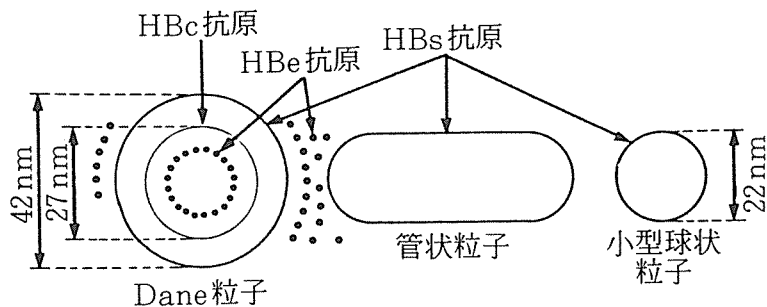


血液中のB型肝炎ウイルス関連粒子の
電子顕微鏡写真(昭和55年撮影)

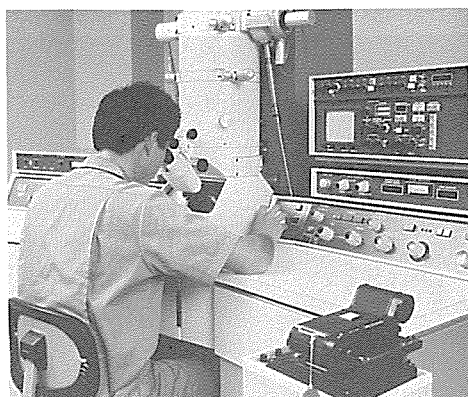
トKB-2を製造し、液状沈降ワクチンの剤型で再スタートした。そのため他社より6～12箇月の遅れが生じた。剤型の変更にあたって全理事が夏期休暇にもかかわらず、熊本厚生年金会館に集まり、剤型変更に伴う上市時期のズレに関し慎重な検討を行った結果、ここで協議会の意向に反対する訳にもいくまいということで、第2ロットの製造となった。チームメンバーの石原義光ら14名は休日を返上して、昼夜を問わず製造にあたった。

HBワクチンの臨床試験は国立長崎中央病院の矢野右人臨床研究部長を代表世話人として、全国各地の国公立病院及び大学病院において約2,000名を対象に実施された。その結果、3回のワクチン投与により、85～90%の抗体陽転率を得た。一方、母子感染予防試験のため、HBs抗原陽性、HBe抗原陽性の母親からの新生児400名にHBIG(抗HBs人免疫グロブリン)とHBワクチンの併用投与を試みた。

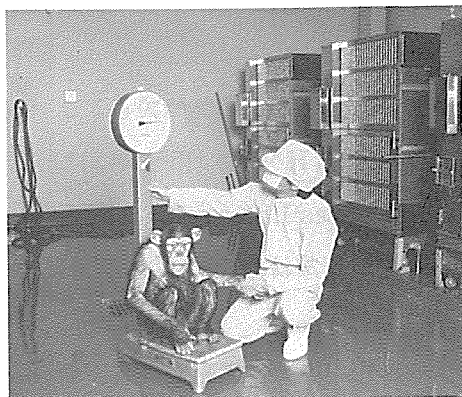
図7-1 B型肝炎患者血中にみられるHBV関連粒子



※野崎周英、水野喬介：動物細胞の大量培養と有用物質生産(シーエムシー刊)、1986



電子顕微鏡観察



チンパンジーの健康管理

それまで90～100%がキャリアになっていた新生児感染を2～9%にまで抑制できるという画期的な成績をあげた。このことは、本来であれば一生涯HBs抗原キャリアという宿命を背負うはずの新生児が、キャリア化を免れるという劇的な成果を意味する。

このHBワクチン(一般名 沈降B型肝炎ワクチン、商品名「HBワクチン[®]化血研[®]」)は効能・効果の適用範囲をB型肝炎の予防及びB型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)として、HBIG(商品名「ヘパトセーラ」)とともに、60年8月製造承認申請を行った。HBワクチンの母子感染予防用としての申請は、我が国での第1号であった。

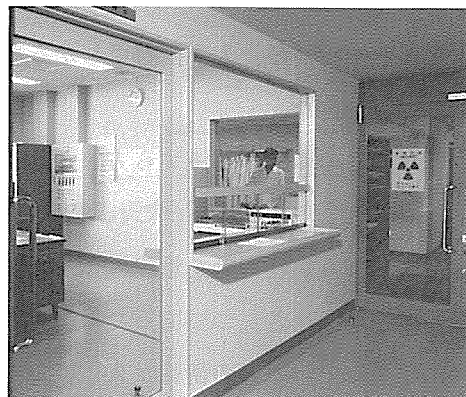
60年より第一製造部第一課(課長 後藤 勲)がこのワクチンの製造を担当することになり、BE棟に製造設備がつくられ、試験製造を開始した。両製剤ともに61年4月承認された。

新生児への予防接種は、厚生省のB型肝炎母子感染防止事業法に基づき61年1月1日以降のHBs抗原、HBe抗原共に陽性の母親からの出生児に限って、地方自治体の経費負担で実施されることになった。

HBワクチンの開発の過程で、興味ある副産物が生まれた。川原哲夫らの創案により、HBs抗原を特異的に吸着するアフィニティクロマト用ゲル「CSレジン」の開発に成功したのである。58年2月、世界主要国に特許出願された。このゲルは発熱物質であるエンドトキシンを全く吸着しない特性があり、これを利用して



安全キャビネット



RI実験室

百日せきのコンポーネントワクチンの製造にも効果的に使用されている。

3. 遺伝子組換え技術の導入

B型肝炎ウイルスの研究が発端

当所が遺伝子工学を手がける直接的なモメントとなったのは、昭和50年前後に始めた血液由来のHBワクチンの開発である。このワクチンは54年頃から臨床試験を実施するほどまでに研究が成熟したものの、HBウイルスの培養は、当所の研究スタッフはもとより、世界中のあらゆる研究者の努力にもかかわらず、一向に進展しなかった。

このようにこのウイルスの培養が、まったく不可能であるため、ワクチンの原材料はとりあえずキャリアの血液、つまり血液中のHBs抗原に依存する以外、入手の方法はなかった。

これには重要な問題がいくつか介在する。その一つはワクチン原材料のキャリアへの完全依存である。果たしてその血液を安定的に入手し得るか、仮に入手のめどがついたにせよ、この種のワクチンの供給には限度がある。もう一つは安全性の問題である。HBワクチンは血液を原材料にするとはいえ、実際に必要なものは血液中のHBs抗原である。ところがこの抗原を高度に精製してもその中に何らかの感染性のウイルスが混入している可能性があり、完全に不活化されたかどうかのチェックは、入手困難でしかも高価なチンパンジーを利用する以外には手だてがなかった。

そしてこの問題を解決する方法としては、遺伝子組換え以外に手段はないという結論に達したのである。これが55年初めの状況であるが、すでに54年科技庁が組換えDNA実験指針を策定以来、組換えDNA研究について各方面で積極的な取り組みが開始されつつあった。当時米国ではすでにHBs抗原の遺伝子組換え実験に着手しているとの情報が入っており、この情報入手を契機として、当所でも組換え実験の取り組みについて具体的検討を行うことになった。

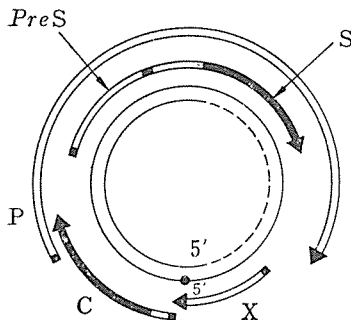
大阪大学と共同研究開始

55年、科技庁は組換えDNA技術を応用したワクチンの総合開発研究を新たに研究課題として取り上げるようになった。予研ウイルスリケッチャ部長大谷明博士が研究推進委員会委員長となり、研究の全体計画を総括した。厚生省、文部省、農林水産省、科技庁等の各関係研究機関を中心とした研究者の他、社団法人細菌製剤協会メンバーの7メーカーの各代表がこれに参画して、協議が進められた。組換えDNA技術の研究で極めて有用なモデルになるということで、インフルエンザワクチンとB型肝炎ワクチン等が主題に取りあげられた。

当所は当時HBウイルスの遺伝子をクローニングするための原料血液を保有していたことも相まって、B型肝炎のテーマについて研究委託を受け、大阪大学医学部分子遺伝学研究施設松原謙一教授と共同研究を行うことになった。研究代表者は、松原教授と研究開発部長大友信也である。

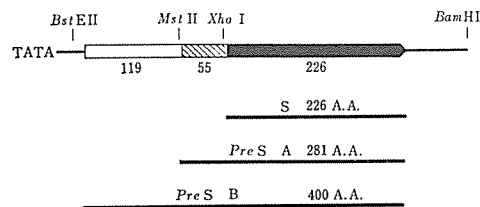
科技庁との委託契約の日付は56年2月23日で、当所に対し、55年度科技庁特別研究促進調整費から631万円の委託費が交付された。正式な委託調査研究のテーマは「B型肝炎ウイルスに関する研究」で、この課題の委託研究目的はHBウイルスの免疫原蛋白の生産に関与している遺伝子を分離精製するとともに、同蛋白の抗原構造を調査することであった。

図7-2 HVB DNA塩基配列から予想される
タンパクのコード可能領域(OR5)



※野崎周英、水野喬介:動物細胞の大量培養
と有用物質生産(シーエムシー刊)、1986

図7-3 S-領域の模式図



※濱田福三郎、野崎周英:応用分子遺伝学(講談社刊)、1986

ちなみに、この特別研究促進調整費は予算編成後の新事態に対応して行う緊急研究のための予算制度として、35年度に発足し、特に推進する必要がある特別研究について、各省庁の所管に係わる研究業務の総合的な促進を図り、かつ、その相互間の調整を図るために必要な研究予算を包含するものであった。

56年度から科技庁は科学技術振興調整費を創設し、我が国の研究開発の強化促進を図ることになった。第1回の調整費割当先の一つに、共通基盤技術の確立を目的としたDNA研究プロジェクトが決定された。さらに、それを構成するプロジェクトの一つに「組換えDNA技術の利用(大腸菌等によるワクチン生産)に関する総合研究」が決まり、さきのテーマはこの中に組み込まれることになった。この科学技術振興調整費による委託は、57年度まで続けられた。

宿主に酵母を選択

昭和55年6月、研究開発部に濱田福三郎をリーダーとする遺伝子操作研究チームが編成された。一方、肝炎プロジェクトのメンバーであった宮之原厚司を55年9月、大阪大学医学部分子遺伝学研究施設(松原謙一教授)に研究生として派遣した。宮之原の研修派遣を契機として、いよいよ大阪大学と共同で遺伝子組換えによるHBワクチンの本格的な開発に着手することになった。当所においては、早速、組換えDNA実験安全委員会(委員長 大友)が発足し、56年1月27日第1回委員会において、HBs抗原遺伝子の組換え実験の審議が行われ、承認の手続きがとられた。以来、宮之原は、60年7月本所に復帰するまで、大阪大学で大腸菌・酵母による遺伝子組換えに関して3年間、米国で1年間研究開発に従事することになった。宮之原を派遣した半年後、さらに野崎周英を動物細胞による遺伝子組換え研究のため同大学に派遣した。

56年2月に前出の科技庁のプロジェクトが正式に発足、同年暮れには早くも開発のめどがついた。翌年4月、形質転換酵母によるHBs抗原蛋白の発現が確認され、この共同研究に大きな曙光が見出された。すなわち、HBs抗原蛋白の遺伝子組換え技術による生産には大腸菌ではなく、酵母が最適であることが実証されたのである。この実証には、特殊なベクター(遺伝子の運び屋)が大きな役割を果た

した。これについては松原教授、宮之原の両者が広島大学工学部東江昭夫助教授と共同で開発を行った。早速一連の成果をまとめてアメリカの専門誌に投稿した(58年1月P N A S誌掲載)。この論文は各方面から高く評価されている。この成果をもとにはたして、①遺伝子組換え技術によってどの程度のHBs量が確保できるか、②でき上がったものの品質はどうか、についてさらに実験を積み重ねる必要があった。

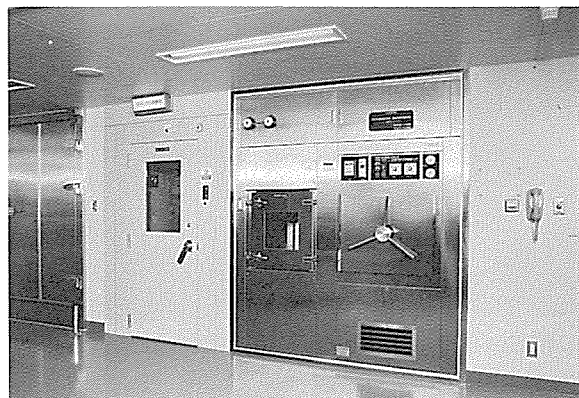
熾烈な開発競争

最後の上り坂に向かって、大阪大学では宮之原が研究開発を重ねるかたわら、当所にあつては理事大友が指揮をとり、成績のまとめと特許申請の準備に全力を傾注した。

ところが特許明細書の作成の途中、大きな情報が待ちうけていた。昭和57年7月、イギリスのNature誌に、酵母による遺伝子組換えに関し、当所が手がけていたものと類似の成果が掲載されたことである。

当時の世界の趨勢としては、遺伝子組換えは大腸菌が主流で、とくに米国においては50年頃から大腸菌に依存しており、よい成績が得られているとの情報が伝わっていた。したがって、大阪大学との共同研究の成果である酵母の利用は世界に先駆けたものという確信を抱いていた矢先の発表である。

論文の著者は米国・カリフォルニア大学研究グループで、57年2月に投稿されており、これは当所と大阪大学の共同研究が成功した時点より半年ほど早く先行



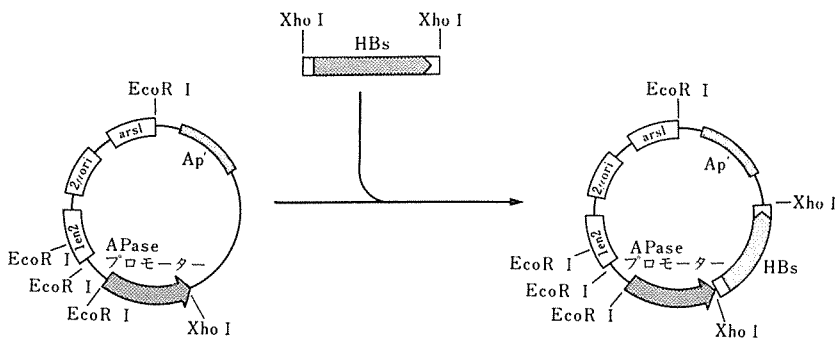
P3レベル施設

していたことを意味する。そしてこの論文の最後に「メルク社の研究サポートに感謝する」と記されていた。この論文発表によって当所の研究陣は一層の奮起を促されたのである。

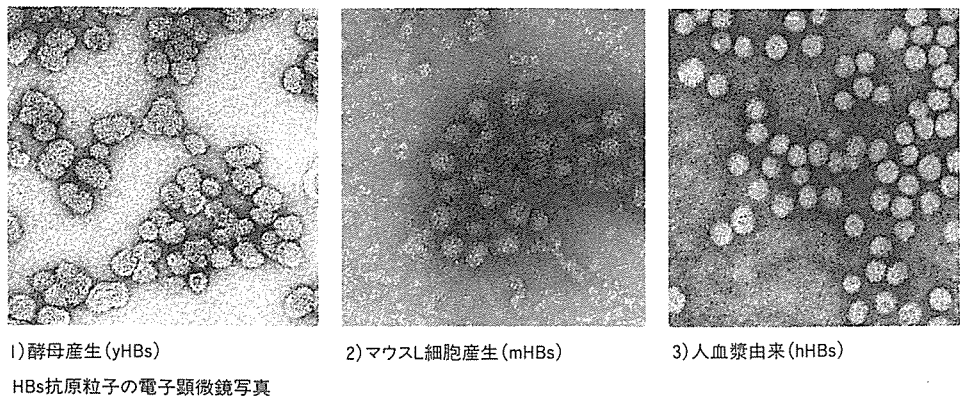
特許出願の手続きがとられ、研究成果は8月24日に科技庁で行われた共同記者会見席上で公表された。

特許出願は3件行われたが、ここでそれらの内容を要約してみると、①遺伝子組換えに極めて取扱いが便利なシャトルベクターをつくったこと、②このベクターを利用して酵母によるワクチン製造が可能であること。さらに、③酵母以外に動物培養細胞でのワクチン製造も可能であることの3点である。②と③については、委託契約の取り決めにより科技庁に出願名義人を変更し、現在に至っている。

図7-4 HBs抗原遺伝子発現プラスミド構築



※野崎周英、大友信也：肝胆膵、第10巻 第1号P7～P13、1985



4. 遺伝子組換えB型肝炎ワクチンの実用化

新技術開発事業団の開発委託決定

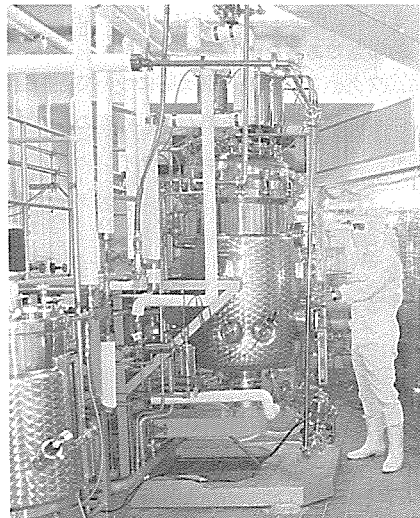
今までの研究成果を実用化するために、昭和58年早々溝上寛をチームリーダーとする「Y B12プロジェクトチーム」を編成し、当所は組換え酵母によるワクチン生産の本格的開発に乗り出すことになった。

新技術開発事業団は当所の遺伝子組換え研究を高く評価し、「組換えDNAによるB型肝炎ワクチンの製造技術」の開発テーマに対して、59年3月30日付で6億円の融資を決定した。これにより当所は5箇年計画で実用化開発の委託を受けることになった。

遺伝子組換えワクチンの臨床試験

60年に至って臨床試験のために水野喬介をリーダーとする「Y B60プロジェクトチーム」を編成し、その後のワクチン開発を推進してきた。

試作ワクチンはこれまで実験動物を使ったG L P試験(G L P:Good Laboratory Practice、前臨床試験)によって、その安全性が確認されていたので、臨床試験実施の承認を得るため、実施計画はまず、厚生省肝炎研究連絡協議会(会長 国



本所LS-I施設(300ℓ規模)

立病院医療センター院長 織田敏次博士)の中にあるリコンビナントHBワクチン臨床応用検討委員会(委員長 同 織田博士)に提出された。60年4月に試験実施の承認が得られるとともに、ただちに、第1相臨床試験に着手した。4月23日、当所所員の健康成人ボランティア数十人を対象に、試作ワクチンの第1回接種が行われた。熊本大学医学部第3内科 藤山重俊講師に担当医を依頼し、ボランティア第1号は所長野中實男、第2号は開発責任者の常務理事大友信也であった。臨床試験の実施にあたり世話人を国立長崎中央病院臨床研究部長矢野右人博士に要請し、引き受けていただいた。第2相試験ではハイリスクグループの医療従事者など数百人を主体に、接種量やその効果、及び副反応等について従来の血液由来HBワクチンの成績と比較した。第2相試験にあたり、YHBワクチン臨床試験研究会を設け、前記の矢野・藤山両博士の他、国立小倉病院天ヶ瀬洋正部長にも参加していただいた。最後の第3相試験*では2,000人程度を対象とし、さらに母子感染予防の検討のため、新生児を対象として大規模かつ綿密な臨床試験を実施する予定になっている。

目下、臨床試験においても良好な成績が得られており、61年度中に製造承認申請書**の提出が可能なまでに、順調な歩みを続けている。

※第3相試験は、全国大学、国公立病院等25施設約2,300名の成人又は小児を対象にして61年3月～12月に実施した。

62年1月16日YHBワクチン臨床試験研究会を新高輪プリンスホテル(東京)で開催し、全成績が検討された。皮下又は筋肉内に0、1、6箇月ごとに毎回10 μ g、計3回ワクチンを接種し、抗体獲得率は約96%であった。

ワクチン接種後の副反応についても、遺伝子組換えワクチンに特異的と思われる所見はみられず、すべて何らの処置を要しない程度のものでその発現率も血液由来のHBワクチンの場合と同程度であり、ここに遺伝子組換えワクチンの有効性と安全性が立証されたといえる。

これらの概要は同日科技庁記者クラブにおいて新技術開発事業団より中間発表された。

※※昭和63年3月29日 ビームゲン製造承認取得

5. 細胞融合技術の展開

モノクローナル抗体の開発

当所の未来図を想定する場合、最も重要なファクターの一つに細胞工学の利用が挙げられる。

細胞工学にはいくつかの基本的テクノロジーが含まれているが、1975年にケーラーとミルスタインの二人によって創始された細胞融合法によるモノクローナル抗体の作製技術は、その中でも革新的な方法論の一つとみなされている。

この技術の特徴は、長期培養の困難なヒトもしくはマウスの抗体産生細胞(Bリンパ系の細胞)と試験管内で長期増殖性のある骨髓腫細胞(ミエローマ)株の融合により、両方の性状をあわせもった新しい融合細胞(ハイブリドーマ)が得られることにある。新しく確立されたハイブリドーマは、抗体産生細胞由来の遺伝子によって規定された均一の特異抗体(モノクローナル抗体)をつくり続けるので、この方法を用いれば、理論的には生体内に存在するといわれる百万種類もしくはそれ以上の抗体産生細胞に応じたモノクローナル抗体を得ることができる。

細胞操作研究については、55年秋、佐賀医科大学免疫血清学教室に渡邊武教授(現、九州大学生体防御医学研究所教授)の指導にあずかるべく研究員を1名派遣したのが直接の端緒である。まず研究開発部から前田敏宏が派遣された。以来当所は、ハイブリドーマ法を導入して、数多くのモノクローナル抗体を作製、広範



菊池研究所 4 階 実験室風景

困な種々の応用開発をはかっている。とくに当所がねらいとする応用分野は、以下の三つにまとめられる。

第一の分野は、ワクチンや感染症の研究分野である。当所は長年ウイルスや細菌感染症のワクチンを開発し続けており、これらの病原体の抗原解析やワクチン株の検討は、ワクチン開発において避けて通ることのできない課題である。

この課題を解決する上で、モノクローナル抗体は極めて強力な武器となっている。たとえば、当所で初めて作製したモノクローナル抗体(抗コレラ毒素抗体)は、コレラ毒素の構造や機能の解析を免疫学的なアプローチから可能にした。

また、B型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体は、ウイルスの抗原性や機能の解析だけでなく、遺伝子組換えB型肝炎ウイルス抗原の同定や性状検討にも力を発揮している。

このように当所の研究開発それ自体に、モノクローナル抗体は重要な役割を果たしているのである。

第二の応用分野は臨床診断用試薬の開発である。その優れた特異性を利用するもので、例をあげると、B型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体はこのウイルス関連抗原の検出用試薬に、TSHに対するモノクローナル抗体は甲状腺機能低下症の診断用試薬の開発に威力を発揮している。

第三はガンの診断及び治療の分野であり、詳細は次項に記す。

ヒト型抗ガンモノクローナル抗体の開発へ

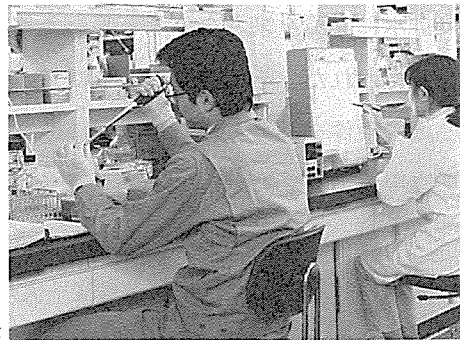
当所は、昭和57年ガンの診断及び治療の分野の開発のため、血漿分画製剤「ベニロン」の開発で協力関係にあった帝人株式会社と、米国の代表的なベンチャー企業であるハイブリテック社(米国 サンディエゴ市)との共同開発プロジェクト契約を締結し、ヒト型モノクローナル抗体の開発に乗り出すことになった。

これまでのガンの治療といえば、外科的手術のほかに抗ガン剤による化学療法やラジオアイソトープによる放射線治療など、ガンに特異的とは必ずしも言い難い治療法が主流であり、常に大きな副作用がつきまとうものであった。これに対し、ヒト型抗ガンモノクローナル抗体——すなわち正常細胞との反応性は低く

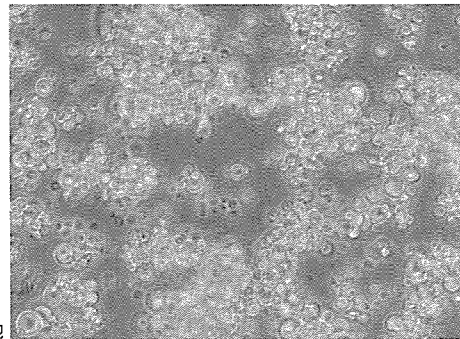
ガン細胞との反応性が高い抗体——を用いる治療法は、副作用が少なくかつガンに特異的で効果的な治療が期待できるのではないかという考え方がある。

当所、帝人株式会社、ハイブリテック社の三社は、マウス×ヒト ハイブリドーマ法とよばれるマウスミエローマ株とガン患者のリンパ球による融合法を確立し、ヒト型抗ガンモノクローナル抗体の作製にあたっている。得られた抗体は直接ガンの治療に利用できるだけでなく、ラジオアイソトープや薬物を結合することによりイメージング(ガンの画像診断)やミサイル療法に応用できるであろうと考えられる。

ガンは人類最大の難敵であるが、上述したように当所はこの分野へもバイオテクノロジーを用いて挑戦を続けている。



細胞操作チームの研究風景



モノクローナル抗体を産生する融合細胞

6. 緑の環境を求めて

新研究所建設計画

昭和51年1月に設定された長期基本計画について、55年に見直しが行われた。当所が長期に亘って安定した経営基盤を維持するためには、まず研究開発能力を強化し新製品を継続して生み出すことが最優先課題であり、加えて、製造設備の近代化により省人化を図り、コスト低減を実現することの重要性が合意された。

44年の建設当時は相当大きな規模と思われた本所(当時は清水研究所)は10年余にして施設の拡充がままにならない状況になっていた。こうした背景と将来構想のもとに施設の拡充と抜本的改善を実施するため新たな用地の確保が緊急の課題として取り上げられた。

用地の選定にあたっては、将来構想とこれまでの経験から相当広大な敷地であること(10万坪程度)。本所との距離が1時間以内であること。用水の確保とともに排水に支障を来さないこと等を条件に、3～4箇所の候補地について選定の視察が行われた。その結果、面積においては必ずしも条件を満たさないものの、その他の条件を満たし得る最適候補地として、菊池郡旭志村川辺が決定され、これを実現するために56年9月菊池研究所開設準備事務局(事務局長 友野武宣)が設けられた。その後用地造成に関する諸手続きを、有限会社土地開発プランに依頼し、9月3日国土利用法に基づく「大規模取引等事前指導申出書」を旭志村(村長 水野義次氏)を経由して熊本県に提出した。この申出書には事業計画、土地選定の理由、出荷計画、人員計画、道路計画、用水計画、排水計画、防災計画、公害防止計画、自然環境保全など多様な計画が織りこまれたものである。

地元の理解と協力の下に

この申出書に基づき、県庁の関係各課(18課)で構成された土地利用対策連絡会議において審議された結果、昭和56年10月26日「申出に対する意見書」が当所に交付され、11月5日に「何ら異議なし」との通知を受領したのを契機に、境界立

合測量、申請用設計、工事用設計が進められることになった。この間、旭志村議会や役場関係者に説明し、地元としての理解と支援が得られたことで、計画は大きな進展をした。

排水に関しては、地元や泗水町公害対策審議会(会長 平井溜氏)、合志川水系環境保全対策協議会(会長 有田義行氏)、菊池漁業協同組合(組合長 宮崎一正氏)などに事業計画を説明した結果、「何ら異議なし」との同意が得られた。

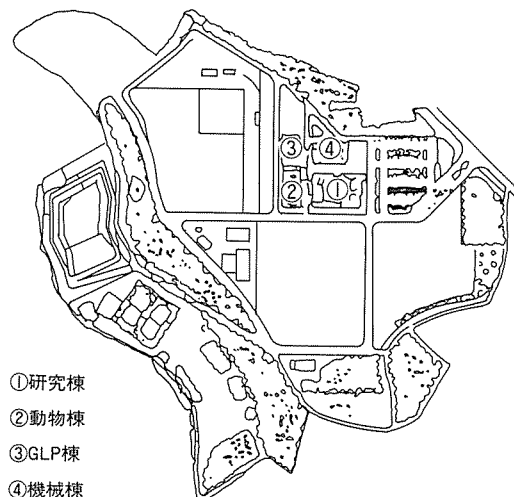
以上の円滑な推移に引き続いて、森林開発許可、里道水路の付け替え、用途配置の許可、工場立地法及び農地転用許可の申請を行い、58年2月21日の農転許可を最後にすべての許認可手続きを完了した。

このうち用水計画は近隣企業の既設井戸との調整などで実施がやや難航したが、敷地内に二つの井戸を試掘し、1号井戸は1,680m³/日、2号井戸は2,000m³/日の揚水能力があることが確認されるに及んで、最終的な売買や造成工事の実施が本決まりし、58年2月24日に用地取得が完了した。58年3月大成建設株式会社に用地造成工事の発注を行い建設へ向けて本格的にスタートした。

新研究所の設計と着工

先に申請した事業計画に基づく研究開発棟の建設は、昭和57年1月に設置された研究開発棟建設委員会(委員長 野中實男)で具体的な検討を行うことになった。

図7-5 菊池研究所配置



第1回委員会を57年2月6日に開催、事業計画や建設移転の範囲、タイムスケジュール、業務分担などについて協議した。今回の建設にあたっては、実験動物棟を含む研究開発棟並びにその付帯施設から着手することにし、将来の製造に伴う部門として、分注、凍乾、包装の施設を併設することにした。

次いで57年3月16日に研究開発棟設計委員会(委員長 大友信也)を編成、設計業務を担当することとし、原設計の作成をすすめた。

57年10月2日に建設委員会を開催、設計委員会から提出された最終原案を了承、設計を志賀設計株式会社に依頼することになった。以後設計委員会と同社との打ち合わせを重ねて基本構想をまとめ、58年4月15日に建設委員会、4月19日に常務会で審議、決定された。引き続いて基本設計に入り、8月29日設計委員会、9月3日建設委員会、9月9日常務会で基本設計案を説明、討議のうえ了承され、実施設計に着手することになった。12月に至って、実施設計図面を関係各委員会で検討し、最終的には59年1月18日の設計委員会、1月24日の建設委員会で承認された。

工事を進めるにあたっては、工区をA、Bの2工区に分け、A工区は鹿島建設株式会社、B工区は大成建設株式会社が担当することになった。ちなみにA工区は研究開発棟、B工区は実験動物棟、GLP棟、機械室棟、ボイラー棟、焼却炉浄化槽、原水槽、受水槽、守衛所及びそれぞれこれに伴う電気、給排水並びに外溝工事であり、建物の延床面積は16,715㎡となっている。

一方、6月22日に旭志村と「研究所建設に関する協定書」を締結、7月4日に県や地元関係者列席のもと起工式を挙行し、8月1日に着工した。

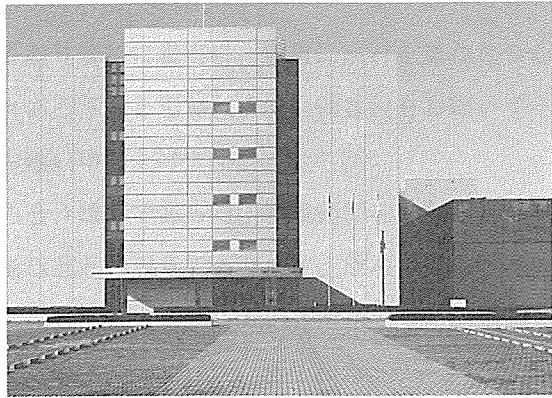
菊池研究所の特徴

菊池研究所の特徴は、「省力化」、「フレキシビリティ」、「省エネルギー」、「安全性」、「機能保全」をテーマに設計されているほか、空調、電気、衛生等の設備は中央監視制御装置によって、各所の監視計測記録を自動化し、あらかじめ記憶させた最適発停プログラム、節電プログラムにしたがって、状況に即した最適な運転が行われることである。

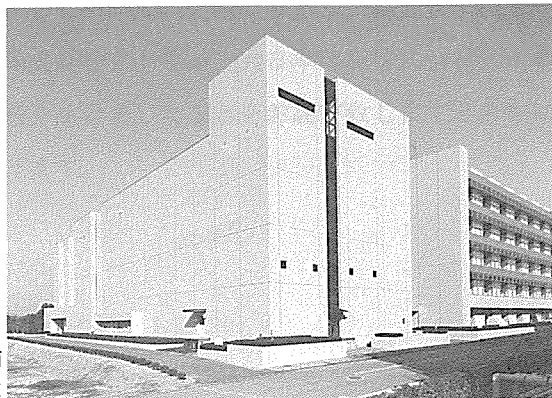
また、設備のランニングコスト低減を図るため、熱源システムの選択、エネルギー供給損失を可能な限り少なくするような建物の配置、外壁の断熱、低ランニングコスト機器の選択及び熱源の集約化に留意した。さらにこれらの設備の機能を維持するため、機器の常時監視と警報システムを採用し、予備機の設置や機器の分割、バイパス運転及び2回線受電等による故障、停電に対する安全性をもたせた。

将来における研究内容の変化と機能の多様化に適応するために、どの建物も改築できるように配置し、コアシャフト、間仕切りのないオープン実験室、軽量間仕切り、プレハブの恒温室を採用した。また遺伝子組換え等の研究を安全に行うために、P2、P3実験室、RI施設を設置した。

さらに、自然環境を極力変更しないという基本方針に基づいて、造成並びに建築を進め、緑の中の研究所づくりに努力した。



菊池研究所 遠景 研究棟東側正面



菊池研究所 側面 動物棟西側面
その左はGLP棟

工事費は41億1,700万円、工期は59年8月1日から60年10月30日までであった。

翌31日建物の引き渡しが行われ、同日をもって菊池研究所を開設した。60年11月19日に竣工式を挙行し、ここに「化血研菊池研究所」が当所第3番目の研究所として誕生した。竣工式の案内は関係者だけにとどめ、11月28日の創立40周年祝賀会の際、全出席者に披露した。

折しも、通産省において高度技術工業集積地域開発促進法(テクノポリス法)が、58年7月に施行され、全国19箇所の指定地区のうち、熊本県はトップを切って指定認可された。熊本県において作成されたテクノポリス構想の一つであるバイオテクノロジーの拠点として、ここ菊池郡旭志村一帯が指定され、「バイオの森」と呼称されることになった。完成した菊池研究所は、熊本県のテクノポリス構想の中でバイオテクノロジー研究の中心的役割を担う研究所として、関係者からも大きな期待が寄せられている。

あとがき

本史の刊行は創立40周年記念行事の一環として企画し、昭和59年9月に編纂委員等の発令を行い編纂に着手しました。以来、執筆を進めここに無事発刊の日を迎えることができたことは、編纂を担当したわれわれにとっては大きな喜びであるとともに、感無量なるものがあります。

また、同時に40年の歴史を辿ることの難しさを痛感しています。資料の散逸記録の不備により、当所の歩みを正しく記述することが困難でした。

しかし、数多くの方々の御協力によりここに発刊できますことは、過去に当所の記録を集大成したものになかっただけに、大きな意義があるものと思われます。

改めて、本史編纂に御協力戴いた諸先輩、関係各位に深く感謝申し上げる次第であります。

尚、本史の記述に際しては可能な限り資料に忠実に、慎重に検討を重ねたつもりではありますが、不備の点が多々あろうかと思われます。御容赦をお願いするとともに重ねて御叱正、御批判をお願い申し上げます。

また、40年史刊行の喜びを分かち合うはずであった、編集顧問をお願いした故石田弘名誉所員の編纂途中での急逝は悲しい限りであります。故石田弘名誉所員は貴重な記録を所内報「いしがき」に残されており、大いに活用させて戴きました。謹んで御冥福をお祈り致します。

終りに、年史編纂が当所にとりまして初めての経験でもあり、編纂着手以来相当の期間を要し、株式会社電通、株式会社アド電通、大日本印刷株式会社九州事業部その他関係の方々に大変御迷惑をかけましたことをお詫び致しますとともに、その労に対して心より感謝申し上げます。

40年史編纂委員会

【委員会】

委員長	野中實男（昭和59年10月～現在）
委員	山田 昭（昭和59年10月～現在）
	江藤正信（昭和59年10月～現在）
	大橋高明（昭和59年10月～現在）
	加久昭次（昭和59年10月～現在）
	進 貞夫（昭和59年10月～現在）
	酒匂光郎（昭和62年 4 月～現在）
	内野矜自（昭和62年 7 月～現在）
	杉本紘一（昭和59年10月～昭和62年 6 月）
	北川 久（昭和59年10月～昭和62年 3 月）
	笹原秋夫（昭和59年10月～昭和62年 3 月）

【監 修】

野中實男（昭和59年10月～現在）
山田 昭（昭和59年10月～現在）
江藤正信（昭和59年10月～現在）
大橋高明（昭和59年10月～現在）
酒匂光郎（昭和61年 7 月～現在）
大友信也（昭和59年10月～昭和61年 7 月）
市原鶴雄（昭和59年10月～昭和61年 7 月）
上野直彦（昭和59年10月～昭和61年 7 月）
村方正信（昭和59年10月～昭和61年 7 月）

【編集顧問】

市原 強（昭和59年10月～現在）
小原速美（昭和59年10月～現在）

友野 靖（昭和59年10月～現在）

友野武宣（昭和59年10月～現在）

高木一路（昭和59年10月～現在）

北原義則（昭和59年10月～現在）

石田 弘（昭和59年10月～昭和62年10月）

【事務局】

企画室

化血研四十年史

平成2年4月発行

発	行	財団法人 化学及血清療法研究所 熊本市清水町大窪668
編	集	40年史編纂委員会
制	作	株式会社 電通 株式会社 アド電通
印刷・製本		大日本印刷株式会社 九州事業部