始

Fünfzig Jahre

1888 BAYER 1938

ARZNEIMITTEL

Fünfzig Jahre

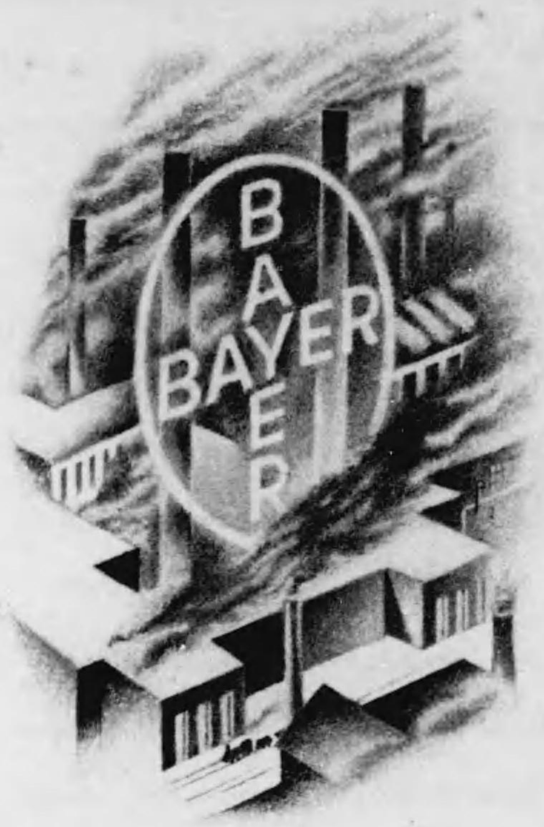
1888 BAYER 1938

ARZNEIMITTEL

Ein halbes Jahrhundert ist 1938 verflossen, seitdem Phenacetin, das erste Arzneimittel unter dem Namen »**Bayer**«, in die Therapie eingeführt wurde. Der Ablauf dieser Zeitspanne, deren Beginn mit den Anfängen der neuzeitlichen Arzneimittelsynthese zusammenfällt, war uns Anlass zu einem Versuch, Vergangenheit und Gegenwart in einem Rückblick zu vereinigen und die Ergebnisse unserer wissenschaftlichen Arbeiten zu der Entwicklung der Medizin während der gleichen Epoche in Beziehung zu bringen.

Diese historische Betrachtung unseres Schaffens ist Sinn und Zweck des vorliegenden Buches, das wir den Freunden unseres Hauses im Jubiläumsjahr überreichen.

»Bayer«
Leverkusen a. Rh.



素製造並に色素販賣業の傍ら製藥部併置の議を，獨逸エルバーフェルド市フリードリッヒ・バイエル色素工業會社 Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. の重役會で決定したのは西暦 1888 年2月のことである。その席上誰れあつて將來藥品合成の意義が益々加重するであらうことを考へるものはなかつた。といふのは前世紀の 80 年頃までは，藥品といふものは有るにはあつたが併しその數も至つて少く效力の點も亦屢々疑はしく，而かも之等は主として天然の產物から採られたもので，それも鹽類の如き鑛物性のものや動植物性のものゝみであつた。當時人々は植物から多くの有效物質を分離する方法を知つて居つた。卽ち1804 年にゼルチュルナー Sertuerner は阿片からモルヒネを，1820 年にはルンゲ Runge，ペルチーエ Pelletier 及びカヴァントー Caventou は規那皮からキニーネを，尙又ニーマン Niemann は 1860 年にコカ葉からコカインを分離することに夫々成功した。非化學者達は之等の問題を實際的に簡單なものに取扱かつてゐた。それが爲めモルヒネ構造式の決定を見るに至る迄には，實に百年以上も經過したのである。

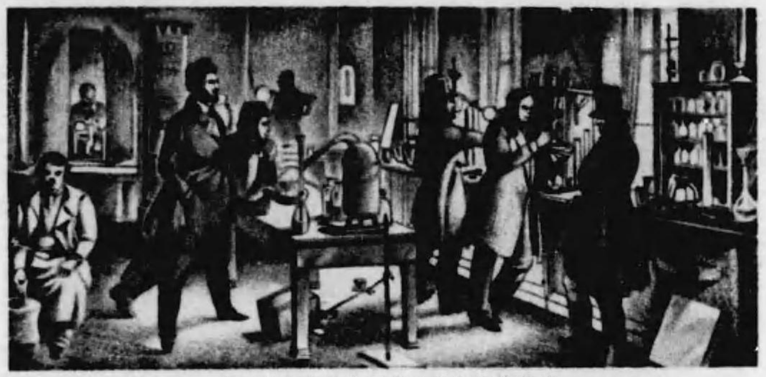
一方に於て之等物質の化學的構造を正確に知らんとする努力が拂はれたと同時に，他方又之等物質を簡單な化學物質から合成せんとする企圖も勃興した次第である。

併し乍ら多くの化學者が持つ諸多の疑問に對し多數の物質は決して明答を與へては呉れなかつた。だが之等の研究は生體に對する化學物質作用の知見を非常に深むるに役立つた。例へばキニーネの合成は今日未だ完全に成功しては居らず尙又解熱劑**アンチピリン Antipyrin** や**ピラミドン Pyramidon** の發

十八世紀の藥局，レーベルターゼン管理部内に出陳されたもの

見，乃至マラリア治療劑**アテブリン Atebrin** や**プラスモヒン Plasmochin** の發見が，今日ではキニーネの合成を實際上既に意義なからしめてはゐるが，併し化學構造決定の研究や合成の實驗は非常に價値ある數多くの藥品を發見せしめたのである。

今日では有機物質の合成は全產業の生命に根本的の變革を來たさしめた。例へば合成によつて從來の天然物質を改良し，若しくは之れ迄僅かしか得られなかつた天然物質を今では無用のものたらしめた如き卽ちそれである。絹

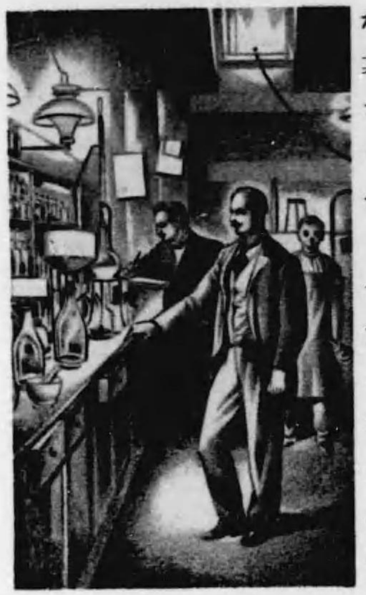


ギーセンに於けるリービヒの實驗室

絲，羊毛，ゴム，石油等の合成は今日では最早あたり前の事となつた。昔色素會社が藥品の製造を開始した頃にはクロロホルムや抱水クロラール，サリチル酸，沃度ホルム等の少數の物質を除けば殆んど皆色素の合成に馬力をかけたものであつた。

今茲に興味ある例を擧げて見るならば，キニーネは實に色素合成の途を開いた重要な藥品であつた。卽ち周知の如く，キニーネなる一の解熱作用を有するアルカロイドを苛性加里と共に加熱すれば若干のアニリンを生ずる筈であつた。そこで フォン・ホフマン A. W. von Hoffmann の助手たりし年齒僅か 18 歲の學生 パーキン W. H. Perkin は靑春の感激を以て大膽にもアニリンから逆にキニーネを合成せんと企てた。彼は併し乍らキニーネを得ずして其代りに一種の紫の色素を得た。それは實に 1856 年のことであつたが，彼は錦葵の花（Malvenbluete）に因んで此色素に マウベイン Mauvein と言ふ名稱を與へたのである。之れを計らずも爾後に於ける色素合成へのスタートであつた。

凡ゆる治療法に歷史的革命を齎したのは併し1831年に リービヒ Liebig と スゥベラン Soubeiran が發見したクロロホルムを，1847 年に シムプソン Simpson



エルバーフェルドに設けられた
最初のバイエル化學製藥實驗所

が初めて麻醉に利用した事である。尤も其頃にはエーテルの麻醉作用も既に發見されてゐたし，尙又 1869 年には抱水クロラールも初めて治療に用ひらるゝに至つた。

當時は治療學上の知識が如何にも淺薄であり又藥理學的知見も甚だ貧弱であつた折柄であるから，1880年の初めに勃興した藥品合成の意義が如何に重大であつたかは シュミーデベルグ Schmiedeberg の書いた「藥物學提要」Grundriss der Arzneimittellehre の初版を，今日の藥物學教科書と較べて見ればそれが極めて克く判明するのである。

その當時は受驗生が此領域の試驗を課せられた際に，その專門知識に關して毫も不安を抱く必要がなかつたと謂はれてゐる。さてアルカロイドの外に尙有機物質の中でクロロホルム，抱水クロラール，パラアルデヒード，亞硝酸アミール，石炭酸，ブレンツカテヒン，ヒドロヒノン，レゾルチン，ピロガロール，チモール，サリチル酸，安息香酸，ヂギタリス，麥角等が當時大いに論議せられたのであるが，勿論其他にも皮膚刺戟劑，下劑，收斂劑，酸，鹽，茶劑等も同樣にこの意味で玆に列擧し得るのである。

翻つて今日吾々が常用してゐる治療上の武器を見れば，そこには異常な進歩の跡が認められる。例へば化學療法とか，血淸療法とか，或は又ホルモン療法とか，ヴィタミン療法と言ふ風に，實際昔は夢想だもされなかつた課目

が澤山に見出されるのである。

往昔手の施しやうもなかつた所の疾病が今日ではその治癒が可能となつたものが數へきれぬ程あるが，レーベルクーゼンの **バイエル »Bayer«** は現代治療學の驚異す可き發達に對し，貴重なる多數の研究業績を提供することにより大いに斯界に貢獻する所があつた。卽ち

化學療法 並に**サルヴルサン Salvarsan**，**プロントジル Prontosil**，**ウレロン Uleron**，**アテブリン Atebrin** 等々。

血淸療法 並に**ヂフテリー血淸 Diphtherie-Serum**，**破傷風抗毒素 Tetanus-Antitoxin** (エミール・フォン・ベーリング) 等々。

ホルモン類 並に世界最初の合成ホルモン劑たる**ズプラレニン Suprarenin**，**プロラン Prolan**，**プレロバン Preloban**，**ルトレン Lutren** 等々。

ヴィタミン類 並に世界最初の合成ヴィタミン B_1 劑たる**ベタキシン Betaxin** 等。

麻醉法 並に**ノボカイン Novocain**，**パントカイン Pantocain** 等々。

は最早醫學と不可分の存在となつた。

現代の **解熱劑** 及び **鎭痛劑** は先づ **アンチピリン Antipyrin**，**フェナセチン Phenacetin**，**ピラミドン Pyramidon**，**アスピリン Aspirin** 等によつて初めて人々に知らるゝに至つたのである。

又吾社研究業績により特に熱帶醫學は如何なる進歩發展を劃し得たであらうか。實にこの領域に於ける研究諸問題は悉く吾研究所に於て行はれたといつても差支へな

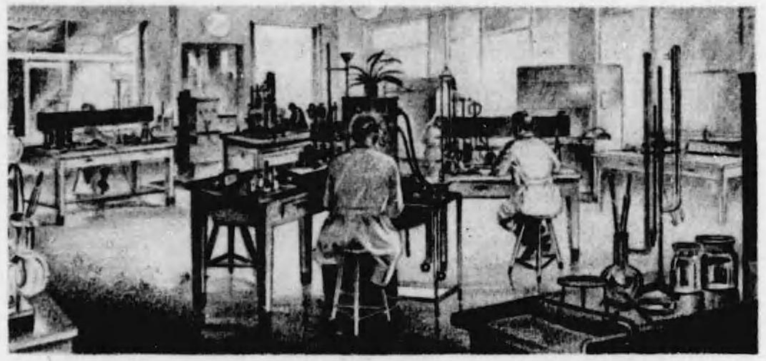
いのである。吾社發行『醫家年鑑』記載の製品並にその適應症欄の詳細記述の如く，吾研究所の研究產物たる諸製劑は實驗醫學や臨牀醫學と緊密に提携して既に全般的重要なる意義を獲得してゐるのである。

今日から見れば之等の進步は一見極めて當然の事のやうに考へられる。併し乍ら發展の途上に於ける研究狀態や數々の過去の歷史を展望するならば，茲に初めて成功者の眞價が判然として來る。今日**バイエル**が創業五十年を迎ふるに方り，その過去を追想し，光輝ある事業史を編纂することは洵に時宜に適したことゝ思はれる。併し此一小記念錄は紙數に限りがあるので，**バイエル**藥品以外のものによつて發達を促進された治療に關しては遺憾ながら之を割愛せざるを得ない。依つて以下章を追ひ特殊の研究事項についてのみ記述することゝする點を諒とせられたい。

凡そあらゆる進步發達は長年月を俟つて初めて來たし得るものであり，しかもその間數多くの觀察と實驗との集積によるにあらざれば不可能のことである。自然科學全科に於てその開明，異常なるその發展に役立つた事柄，即ち數多くの貴重なる境界石の一々について茲に列記することは至難である。**サルヴルサン**や**ブロントジル**，或は又**アテブリン**や**ブラスモヒン**乃至はホルモン，ヴィタミン類の如き藥劑は科學的大發見の歸結とは云ふものゝ，併しこゝに至るまでには全世界に於ける多數の科學者がどれ程それに關與貢獻したか分らないのである。

されば同じ問題を研究し，同じ方面に進路を向け，それによつて遂に難問の解決に貢獻した凡ての研究者並に醫學者に對し，今茲に謝意を表するは固よりであるが，併し又此感謝は吾社創製化合體の價値を檢定し，若しくは類效劑中その何れが最も大なる治效力を有するかを決定した檢定者や臨牀家に對しても當然拂はる可きものである。之れと同樣に新製品を臨牀に創用し，その經驗を誌上に發表された臨牀醫家に對しても大いに謝意を表する次第である。最後に尙各自の觀察を自己のみのものとせず，之を吾社に送達し，以て重要問題の解決を可能に導き，若しくは解決を促進された全世界の醫家に對しても茲に謹んで謝意を表する次第である。

抑も工業會社なるものは世間一般からは從來單に一の企業所としか看做されてゐなかつたものであるが，假に今「**バイエル**」藥品部の機構が只單に從來から知られてゐる藥品や或は既に他の會社で創製された藥品の數種を混合し茲に一つの混合劑を作るだけで，結局醫家自身の藥局でも處方調製され得るやうなものを作ることを以て其本業とするものであるならば，それは勿論單なる一企業會社以外の何ものでもあり得ないのである。



バイエル藥物學實驗所內の一風景

然るに吾社工場首腦部の努力や，吾研究所に働く科學者等の平素抱ける最高の目的，或は全能率を擧げてのその活動や，或は又おのづから之れが研究と不可分の關係にある科學知識の向上，即ちこれ等が**バイエル**をして他に比類なき獨創的製藥所たらしめたのである。若し**バイエル** »*Bayer*« なる言葉が一の人格的概念の具現でありとするならば，此概念の中には特殊の價値と

性能とが包含されてゐなければならぬ。即ち數多くの製劑や夥しきその適應症が普に**バイエル**製劑といふ一つの標準的概念を與へたのみでなく，特にそれが强固な學術的基礎を有するものであることや，或は又その凡ての新製劑に對しては嚴格無比なる自己批判が加へられてゐるものであること等がそれで，これが自らその新製品をして日常診療への道を開拓せしめたのである。勿論單にそればかりではない。全製品創製に際して拂はれた色々の注意が「**バイエル**」製品に對する信用を高むる結果となり，又其信用がそのまゝ「**バイエル十字**」**Bayer-Kreuz** の中にも表現されてゐる次第である。

バイエル藥品部の發展史

西暦 1888 年 2 月 19 日のことである。伯林チーヤガルテンホテルに，當時フリードリッヒ・バイエルと呼ばれたエルバーフェルド市色素工業會社の重役八名が會議の爲に參集した。その日は工場主腦部側からエルバーフェルド研究室で發見された一の新しい薬物**フェナセチン Phenacetin** に關する重大報告がなされるので一同は多大の興味を以て之を待ち構へてゐた。

果せる哉責任の地位にある研究所長の報告は甚だしく一同の注目をひいた。彼はデュイスベルグ Duisberg とヒンスベルグ Hinsberg といふ二人の化學者の發見した此新解熱鎭痛劑の驚く可き效果に就いて報告した。その上工場主腦部は當座毎日二十瓩の**フェナセチン**をキチキチと生產する案を提起した。次で演者は將來の見通しに就き「近き將來新製劑は治療界に益々用ひらるゝに至るであらう」と述べてその報告を終へた。丁度その頃は催眠劑**ズルフォナール Sulfonal** は抱水クロラールの代用品として，尙又麻醉劑メチーレンクロリッド Methylenchlorid はクロロホルムの代用品として將に臨牀試驗が終らんとしてゐた折であつた。

茲に於て工業經營上の適切な設備を新たに施し，且つ薬品の製造を他品の製造から全く切り離さんとする方針を立てゝ之を實行に移した。

そこで新たに工場地帶が設定され**バイエル»Bayer«**といふ名稱の冠せられた最初の治療劑が聽て世界の市場に出るやうになつた。その最初の製品**フェナセチン**は今日でも治療上に不可缺の藥品である事は周知の通りである。その當時**フェナセチン**の發見が如何なる意義を持つたかは，當時醫師に初めて提供されたこの治療劑を醫師が如何なる目を以て見たかを知ることによつても想像され得るのである。

本社の創立者
フリードリッヒ・バイエル

之に次で種々の藥品合成の途上，エルバーフェルド工場に於ても尙又ヘキスト工場に於ても數多くの問題が解決され，同時に又その研究成績體が醫家の藥寶を賑はすに至つた。

此時代の初めに於てヘキスト工場でもクノルKnorrと共同で一の新解熱鎭痛劑たる**アンチピリン Antipyrin**が製造された。1889年には歐羅巴でグリッペ(流感)の大流行を見たが，宛もそれは**アンチピリン**や**フェナセチン**の效果を試驗する好機會であつた。後年の吾社重役で**アンチピリン**工場長になつた年若き或藥劑師の此流感を經驗した時の手記に，次のやうなことが書かれてある。

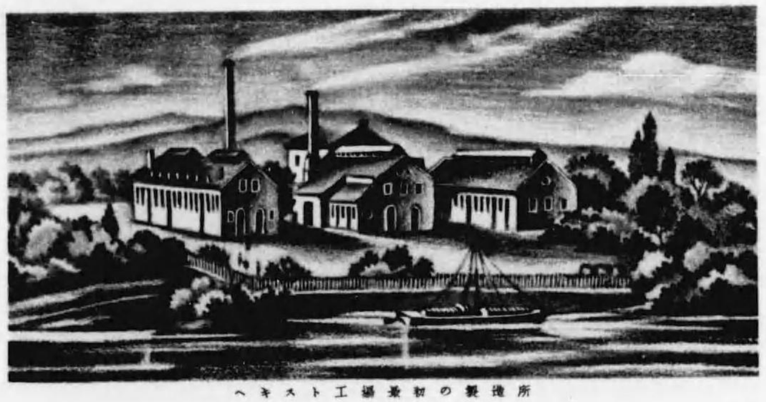
» 自分はスツットガルトのヨハネス藥局の後の小室で八～十日間も早朝から深更まで椅子に腰かけたまゝ毎日七百～八百包の**アンチピリン**散藥を作つたが，夕刻には何時も在庫品が切れて了つた程である «

フェナセチンも同樣に素晴らしい賣行きを示し，それが爲初めに造つた工場設備も間もなく手ぜまとなり大擴張をする必要に迫られ，やがて日產二十瓩から百瓩への增產を見るに至つた。

レーベルクーゼン管理館

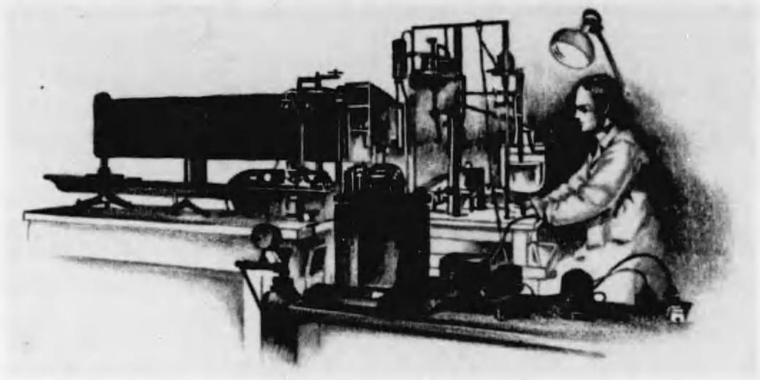
1878年頃のエルバーフェルド工場

そこで**フェナセチン**工場はバルメンの工場からエルバーフェルドに移轉し此處で大擴張を遂げた。ヘキストでも**アンチピリン**の製造は同様に増大して最初ピラツォロンをメチル化するのに五立のボンベ約一ダースを要してゐたが 1894 年には既に二十五～三十立のものを要する事となり，それから數年して此 アウトクラーブ（加壓釜）は三百立といふ大規模のものとなり，それもやがて間に合はなくなつたので遂に二千立のボンベと取り代へなければならぬやうになつた。



ヘキスト工場最初の製造所

斯くする內に，薬品の如き大切な物質を製造するにはどうしても科學的良心が根底をなさねばならぬといふ自覺から各自化學研究所を創設することゝなつて 1896 年にはエルバーフェルドに設けられ，それに引續いてヘキストにも學術研究室が設けられた。これは今日でも製造工場とは全く別個の獨立した機關として盛んな研究を續けてゐる。



一方發展の一途をたどる製藥工業の所產物たる化學物質は餘りに數多く，從つて大學の藥物學教室では之れが檢査に應じ切れなくなつたので，吾社は會社自身の藥物學研究所を設置した。

此研究所は其後年々發展して今では獨特の研究所となるに至つたが，最初は化學合成品の作用とか副作用の有無とかいふことを實驗する程度に止まつて居た。然し間もなく研究所の使命は甚だしく擴大され純然たる學術研究機關となり，その中には生物學，化學療法，藥物學，血淸學，ヴィタミン及びホルモン研究等の現實の問題が檢討され，その結果新實驗法や新檢定法等が生まるゝに至つた。

今日エルバーフェルド，ヘキスト及びマールブルグの各研究所はその大きさに於て堂々他を壓するの概あるのみならず，內部の設備も亦他に模範たり

得る立派なものである。加之世界的に有名な學者がその各研究所の所長であり，その研究所には夫々化學部，藥理部，化學療法部，生理部，物理部等が設けられてある。

凡そ實驗の經驗を有する人は誰でも知つてゐることではあるが，自分に課せられた研究問題を解決するまでには如何に多くの困難が研究者につきまとひ又如何に大なる根氣が必要であるか，これは實に想像以上のものがあるのである。茲には全く停止する所なく次々にあらはれる新知見が更に又新らしい問題を生み，そこで更に又新らしい研究となる次第である。

而してその新らしい製劑が如何なる作用を有し又不快の副作用なきや否やを決定するために種々の檢定法が行はれるのであるが，最後には詳密な臨牀檢査を通過して初めてその新製劑の眞價が斷定されるのである。茲で特に留意しなければならぬ事は，實驗室や研究所で規定通りの檢査を受ける數千の化學物質中から選び出されて實際療法に使用されるに至るものが極めて少數である事である。何となれば市販に供せられる製劑は從前の物よりも效力が眞に改善されたものか又は全く新規のものゝみであるからである。例へば**プロントジル Prontosil** の發見にまで導いた學術的研究には數百種の相異れる化合體が實驗に供せられ，連鎖狀球菌感染に對する化學療法作用が之等に就いて一々檢査された次第である。尙其後引續き他の細菌性感染に對する治療劑を求めんとする研究が行はれ，此方面に向つて檢査された化合體の數は實に一千以上に上つてゐるのを見ても此間の消息を覗ふ事が出來ると思ふ。

吾社工場發展の當初には藥品の合成が主要のものであつた。即ち年々多數の解熱劑，局所痲醉劑，催眠劑，沃度製劑，心臟病循環器病及び新陳代謝治療劑，創傷劑，治痳劑等が續々發見製造された。

その後間もなく新らしき使命の下に研究領域が擴大された。コッホ Koch による**ツベルクリン Tuberkulin** の發見やエミール・フォン・ベーリング Emil

マールブルグに於ける最初の
エミール・フォン・ベーリング研究所

von Behring による**ヂフテリー血清 Diphtherie-Serum** の發見は吾社をして新たに血清部を特設せしむるに至らしめた。

又治療界に提供された治療血清にも吾社工場名が冠せられた。例へば世界最初の治療血清なるベーリング氏**ヂフテリー血清**も吾社工場から製出されたのである。而してエミール・フォン・ベーリングをしてその研究を徹底的に可能ならしめたのは吾社ヘキスト工場の首腦部であつた。これに就いて想ひ起すことは當時**ヂフテリー血清**は動物に對しては有效なるも，併し果して人類に對しても有效な血清が製造され得るやといふことが疑問であつた。

茲に於てベーリングは吾社ヘキスト工場に入社し，そこで彼の劃期的治療劑を完成し，1894 年初めて醫家に提供した次第である。この最初の**ヂフテリー血清**が製造されるのに全部で三十四頭の羊と，一頭の馬と，一頭の牝牛とが用ひられた。それから間もなく判明したことは，羊や牛では大した高力價の血清を作ることは出來ないが馬を以てすれば高い免疫を作ることが出來るといふことであつた。茲に於て 1894 年 11 月 24 日に新らしく血清製造所を設け，事業を開始した。

エミール・フォン・ベーリング

エミール・フォン・ベーリングのヂフテリー
豫防劑に關する寄筆の研究プラン

それと同時に他の血清，例へば**破傷風抗毒素 Tetanus-Antitoxin**，それより若干後れて**連鎖狀球菌血清 Streptokokken-Serum**，**脾脱疽血清 Milzbrand-Serum**，**牛脾脱疽血清 Rauschbrand-Serum**，**腸詰中毒血清 Botulismus-Serum** 等及び各種ワクチン類も製造された。

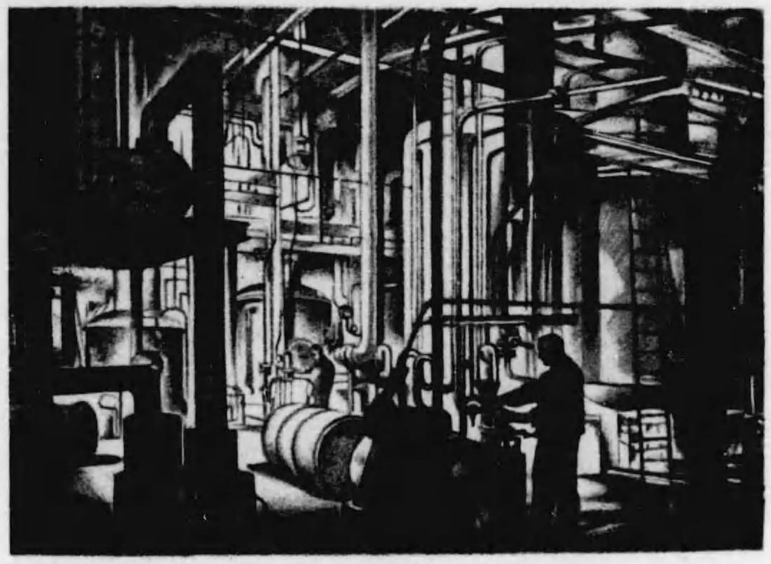
エミール・フォン・ベーリングは最初これ等疾病に對し化學療法の實驗を試みて不成功に終つたので遂に血清療法に移行したが，併し多くの傳染病では血清療法も決して滿足の成績を示さなかつた。茲に於て化學的物質が生體内の病原體に與へる影響に關する問題が再び起つて來た。化學療法領域に於て吾社で製造された藥品としては**サルヴルサン Salvarsan**，**トリパフラヴィン Trypaflavin**，**リヴノール Rivanol**，**ズルフェン Surfen**，**プロントジル Prontosil**，**ウレロン Uleron**（獨逸名 Uliron）等があり，尙又熱帶病製劑としては**バイエル 205 號 »Bayer« 205**（＝ゲルマニン Germanin），**プラスモヒン Plasmochin**，**アテブリン Atebrin** 等があり，これ等は何れも皆吾工場史を飾る貴重なる發見である。

合成の研究の傍ら生物化學的研究も再び盛となり，特にヴィタミンやホルモンの本態及び集成を明確ならしめんとする研究が最近盛に行はれるやうになつた。吾社の研究室に於ては之等の生命保健上に重要な多數の物質を世界の學界に魁けして至純の物質として作り出し，或は之を合成することに成功したのである。

齒科用局所麻醉劑の問題も吾社の研究課題となり，就中技工上の諸問題が吾社の實驗室に於て深く檢討された。即ちアマルガム，セメント，模型ギプス，包埋劑，特殊口腔咽腔消毒劑**ドンタロール Dontalol**，其他品質保證を意味する「**バイエル**」の名が冠せられた齒科用諸製劑も之等研究の所產である。

更に又人類に用ふる製劑によつて得た經驗から愈々之を獸醫學方面にも擴大して多數の獸醫用製品を出したが，例へば**サルヴァルサン**や**バイエル 205** 號（**ナガノール Naganol**）の如きは代表的製品として既に定評があり，最近はピロプラズマ病治療劑 **アカプリン Acaprin**，化學療法劑**エントゾン Entozon** 等も製造された。

生物學研究所に於ては植物病や植物害虫に對する撲滅法も研究された。而して之等害虫豫防驅除法が獨逸國家に對してだけでも如何に大きな貢獻をなしたかは國立生物學研究所で發表した推定によつても覗ふことが出來る。それによれば獨逸國民は毎年二十五億萬馬克の金を動植物性害虫の爲に失つてゐる。又菌病による穀物の損害だけでも收穫の約十%，即ち年々約三億五千萬馬克に上つてゐるが，本病は化學的に撲滅し得るものである。



大規模な製劑作業

實驗室内で研究してゐる技術者の貢獻も研究者や發見者の功績に比して敢て讓らぬのであつて，レトルト内の化合體製造は假令その事自身小さくともそれが凡ての檢査を終了してからは驚く可き大量製造となるのである。併し假令レトルト内で美事に合成されても製造の段となると少量しか得られない製品も可なり多い。又大量を生產する事になるとどうしても純粹のものが得られぬ場合も屢々ある。今吾社創業時代のエピソードとして**ズルフォナール**の製造にからまる挿話を茲に紹介しやう。

» **ズルフォナール Sulfonal** の母體はメルカプタンであるが，そのものは僅か四十六萬分の一瓩といふ微量ですら嗅覺によつて認識し得るものである。所が 1888 年にバルメン工場で**ズルフォナール**の製造を始めた時，バルメンの市長は市民の主だつたもの百名餘りと或學校の校長との連署

一八八〇年頃のウッペル河畔

したリストを陳情書と共に突きつけられた。それには**ズルフォナール**製造は鼻持ちならぬ「猫の臭氣」を發散するから閉鎖を命じてくれとの歎願書であつた。

工場側でも捨てゝは置けず此惡臭の除去に苦心したが結局長い月日を經てから苛性ナトロンで瓦斯を吸收せしむればメルカプタンは最早無臭となり，ラウゲの中に吸ひ込まれることを發見した。

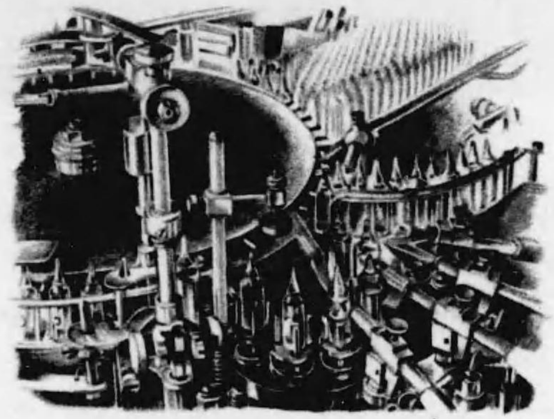
然るにその後間もなく又々事件が持ち上つた。それはウッペル河の下流に住む人々から出た苦情であつた。そこの市民は人泣かせの原因を發見せんとして夜な夜な「遠征」を試み，遂に或色素工場から流す酸性の下水がウッペル河に流れ出て，それが爲に臭氣が發散することを發見した。元々此色素工場には少しも咎がないのであるが，併し色素工場から流れ出た酸の爲に飛んだ所でメルカプタン苛性ナトロンの「秘密」が曝露し上部バルメン市全體を騒がせたのであつた。

茲に於て彼等の逃れる途としてはたゞ轉居あるのみであつたが，最初は南方卽ち數キロメートルもハーン村の方面へ逃れたが，それでも「臭いドクトルさん」Stinkdoktoren（メルカプタンを作る化學者の綽名を一般に斯う云つてゐた）をくゝりつけることが中々出來なかつた。それ處かその附近の蜂蜜もメルカプタンの臭氣を帶ぶるに至り困却は一層增大した。

そこで工場を湖水に浮べたら如何といふ樣な迷案も出たが，それは實

行不可能のものとして葬られた。結局人々は人里はなれたリューネブルガー・ハイデ地方のシェルブローの方へ移轉したのである。處が1904年の或夜火災を起し之等の人家は全部烏有に歸して了つた。そうかうしてゐる間に漸くメルカプタンを無臭ならしむる他の方法が發見されてやつとこの問題も結末を告げた次第である。

扨て他方色素領域の方面にも發見に次ぐに發見を以てしたので，益々工場大擴張の必要に迫られて來た。そこでエルバーフェルドにある地所では最早間に合はなくなり，殊に狹隘なウッペルタールの地域では最早工場地帶の擴張は不可能となつたのでエルバーフェルド工場の大部分をレーベルクーゼン



アムプーレ充塡機

へ移轉することに決定し，結局エルバーフェルドに殘つた製藥工場は適宜擴張することになつた。

又エルバーフェルドの氣候は製錠やアムプーレ充塡に好適しなかつたので之等の仕事もレーベルクーゼンに新設された建物內ですることになつた。又精巧を要する製造法や，特殊の衞生的豫備條件の必要も建物の再擴張を促し

新築のヘキスト藥品部内

た。茲に於て 1928 年一萬三千八百平方米の面積を有する一大製錠工場が新設されたがその設備は實に技術の粹を集めたもので，特に作業室の無塵，それから一定温度や濕度の保持と言ふやうな點には最も苦心が拂はれた。之れと同樣な設備はヘキストの製藥工場にも施される事になつた。卽ち昨年初めてヘキスト工場にも製錠及びアムプーレの新工場が出來上り，愈々各種作業の完璧を期し得るに至つた。

凡ての物質が何れも皆希望する通りの良い錠劑や數年も變化しない耐久性の溶液を與へるものとは限らぬので，或新製品を發賣しやうとする前には常にその大量を試驗用として世界の各地へ送致しそこで永い間保存して置き，斯くて詳細の化學的生物學的追試檢査を行ふのである。この樣にして海洋の運搬や貯藏により決してその製劑が變化しないと言ふことを確かめた上で初

めて之を錠劑に作り，或は又アムプーレに充塡して大量の生産を行ふことにしてゐるのである。

昔は洵に微々たるものであつたエルバーフェルドやヘキストの研究室も年々發展に次ぐに發展を以てし，遂に今日のバイエル製藥部といふ世界に誇るべき一大機構が出來上るに至つたが，併しそれまでの道程は決して坦々たるものではなかつた。吾人は吾工場で作られた多數の製劑を今日誇らかに回顧する時，此一大成功が全共同研究者の協力なくして到底なし遂げ得ざりしことを知り，同時に又ゲハイムラート プロフェッソール ドクトル カール・デュイスベルグ Carl Duisberg（名譽理學及醫學博士），ルードルフ・マン Rudolf Mann やドクトル アルフレッド・アムメルブルグ Alfred Ammelburg（名譽醫學及獸醫學博士）の如き偉大なる人物の指導なしには到底得られなかつただらうことを銘記するものである。

吾工場史の中で特筆せらる可き盛事は實に イー・ゲー 染料工業株式會社 I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft の創立である。それは合同した數多の工業會社に屬してゐた各製藥部が全部一つに合同し，その爲にレーベルクーゼンをイー・ゲー染料工業バイエル藥品部の中樞たらしめ，且つバイエル »Bayer« なる示標をイー・ゲー染料工業の全藥品に對する商標としたことである。これによつて一段と事業や研究所の擴張を招來し，更に又營業機構の發展を見るに至つたのである。エルバーフェルドや ヘキスト研究所の外に尙マールブルグにはベーリング工場 Behringwerke があり，今や內容も著しく充實し且つ大發展を遂げつゝある事は周知の通りである。

傳統は義務觀念を生む。今や責任の重きを一層强く自覺せる吾社は治療學の大問題に向つて益々精進し，化學，實驗醫學，藥物學，生理學，衞生學とそれぞれ密接に提携し吾等の進路を開拓しつゝあるのである。

吾社の旣に研究した問題は餘りに多く，爲にその悉皆を此小册子に記載し

盡くすことは不可能である。依つて以下章を逐ひ解熱劑，催眠劑，麻醉劑，局所麻醉劑，化學療法，熱帶醫學，ホルモン及びヴィタミン領域に於ける發展史並に吾社の貢獻等についてのみ記述せんとする次第である。

ラーン河畔マールブルグのベーリング工場

藥

解熱劑及び鎮痛劑

ANTIPYRETICA u. ANALGETICA

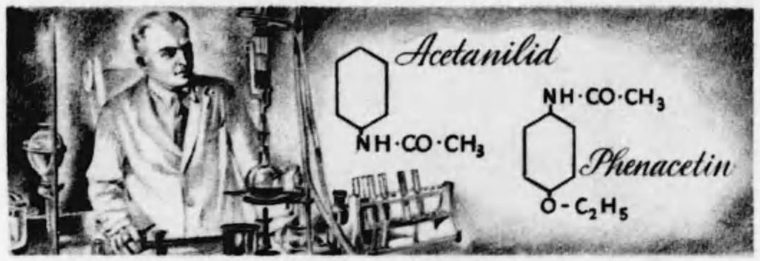
物合成の黎明期に醫師へ提供された解熱劑を見るこ，それ等の藥物はその當時應用されたやうな意味では最早今日その意義を喪失したものゝみである。例へばキニーネ，サリチル酸，サリチル酸曹達，安息香酸，ヴェラトリンの如き卽ち之れである。

アセトアニリードに解熱作用のあるこいふ發見はその當時非常なセンセイションを捲起した。殊に簡單な芳香族化合體を以てしても尙且つ複雜な分子のキニーネこ同樣な作用を起すここに成功したのだから其驚きは尙更のここである。併しアセトアニリードには不快の副作用があり，就中メタヘモグロビンを形成し虛脫を惹起するここがあるので醫家に恐怖の念を抱かしめた。然し此アセトアニリードの副作用は吾がエルバーフェルド工場をしてそのものゝ改良品を求めしむる動機を作つた。

此企圖は 1888 年**フェナセチン Phenacetin**（パラ・オキシエチル・アセトアニリード）の創製によつて成功した。之れが發見者は當時の年若き化學者にして後のイ

ー・ダー染料工業株式會社會長デュイスベルグ Duisberg その人であるが，それはヒンスベルグ Hinsberg と共同で作つたのである。

フェナセチンは薬物學的檢査によるとアセトアニリードよりも優れて居り，



特にその忍容性が佳良である。斯樣に藥理學的所見が佳良であるにも拘らず之を人類に應用した場合には副作用がありはせぬかと言ふ事で人々は恐れてゐた。然るに二～三の化學者から行はれた自體實驗の成績で副作用のないことが分かつたので更に本劑を臨牀的に試驗することになつた。**フェナセチン**が今日でも尙盛に使用されつゝある藥劑である事實は本劑がその凡ゆる要求を充たしてゐるからに外ならない。

その頃キニーネの構造式問題が化學研究の焦點となつてゐた。有名な化學者の多數はどうかして此アルカロイドの化學構造を決定しようと努力した。兎角する中にキニーネ分子中にはヒノリン核が含まれてゐることが判明した。それで此ヒノリン核を治療上有效な化合體に代へて見やうとする實驗が企てられたのであるが，ヘキスト工場に於ても亦その考へに基いて**カイリン Kairin** なるものが製造された。此物質は强力な解熱作用を有するが，併し他方又非常に有毒の物質でもあつた。それからずつと後になり卽ち 1926 年に到り吾社エルバーフェルド工場に於てはヒノリン核から誘導してマラリア治療劑**プラスモヒン Plasmochin** を作ることに成功した。此ものはマラリアガメーテンに對して實に特效があるのである。

ヒノリン分子と構造上近似の關係があるといふ想定から研究を進めて，ヘキスト工場では**カイリン Kairin** 及び**カイロリン Kairolin** なる化合體を發見したがその直後更にクノル Knorr と共同で他の一新合成劑を製造するに至つた。それは最初に間違つてヂメチル・オキシ・ヒニヂン Dimethyl-oxy-chinizin と命名されたものであるが，此藥品を**アンチピリン Antipyrin** の名稱で發賣した處が，今までキニーネですら不可能であつたやうな廣汎な應用範圍を瞬く間に獲得するに至つたのである。

當時此製劑の命名については色々と頭を惱ましたものであるが，藥物學者のフィレーネ Filehne の書簡には次のやうな事が書かれてゐる。

» 吾々は**アンチピリン**の名前で本品を市場に出し度くない。吾々は**アンチピリン**といふ名稱を冠せしむることにより，該物質の學術的信用價値の失はれることを憂ふるものである。就いては何とか別に新らしい全く差障りのない名稱を附し度いが，自分の考へでは「クノリン」Knorrin とか「ヘキスチン」Hoechstin とかいふ風の名稱を選び度い……«

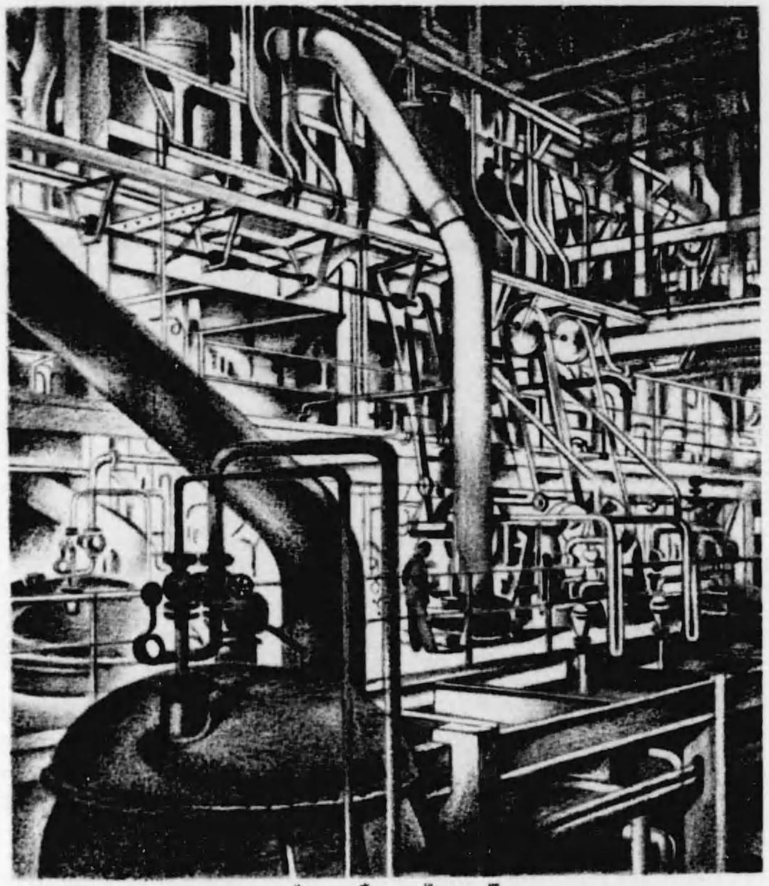
茲に於て發見者クノル Knorr はどうしても之れが裁斷を行はなければならなくなつたのであるが，彼は丁度その頃伊太利のベニスに新婚旅行中であつたので，深く考へる暇もなくベニスから彼は只一言「**アンチピリン**の儘にせよ」と打電した。

アンチピリンの初めて使用された頃ヘキスト宛に或有名な藥物學者が皮肉まじりの手紙を書いた。面白いから茲に記載する。

» 予にとつては**カイリン**だけで結構間に合つてゐる。**カイリン**の效力は遙に**アンチピリン**に優つてゐる。併し**カイリン**は有り來たりの用法を講じたのでは決して左樣でない。何となれば**カイリン**は非常に精巧を要する藥であるから用量を適宜加減する必要がある。然るに**アンチピリン**は此點餘りにも大雜把であり過ぎる «

併し結局は**アンチピリン**の方に軍配があがつた。

扨て**アンチピリン**と**フェナセチン**とは啻に優良な解熱劑である許りでなく，



生　産　設　備

その後醫師から，或は又爾後に於ける研究の結果から，これが非常に大切な消炎鎭痛劑ゝ看做さるゝに至つた。卽ち吾社工場に於ける**アンチピリン**及び**フェナセチン**の發見により，茲に全然新たな，而して今日でも少しも廢たらない鎭痛解熱療法時代が始まつた次第である。

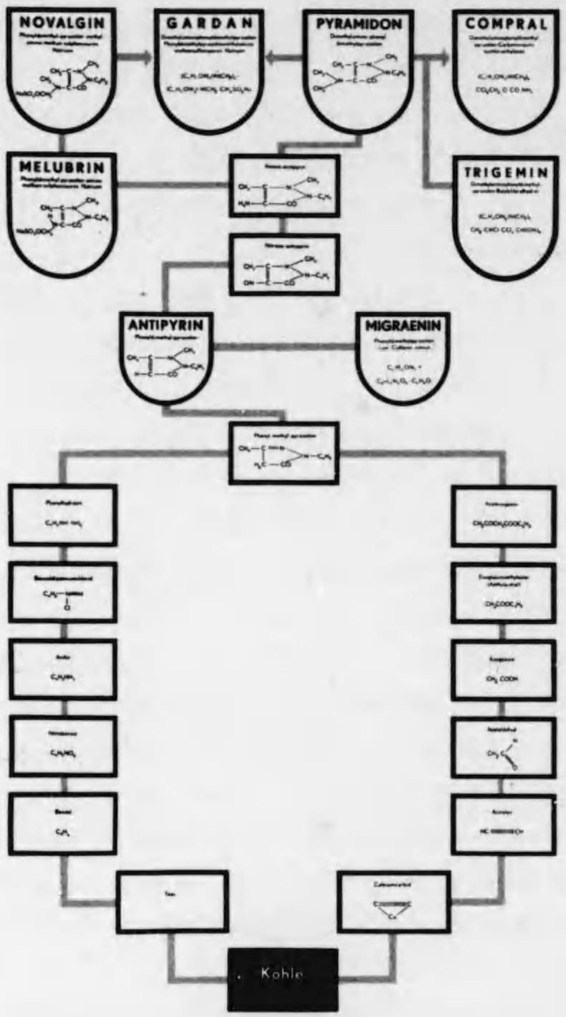
その間エルバーフェルド工場ではサリチル酸の製造に着手し更に**ザロフェ**

ン Salophen (1891年) 及び**ザロール Salol** (1893年) を創製した。之れゝ同時にアセチルサリチル酸 Acetylsalicylsaeure に就いても化學的性狀及び藥理的性狀が新たに研究さるゝに至つた。此ものは既に 1853 年ゲルハルド Gerhard の製造したものであるが，1899 年までは殆んゞ治療上に用ひられなかつた。何ゝなれば從來の實驗は不純の製品に就いて行はれたものであり，殊にそのものが容易に分解し，それが爲用時このものゝ大部分はサリチル酸ゝ醋酸ゝの各成分に分れて作用したからである。

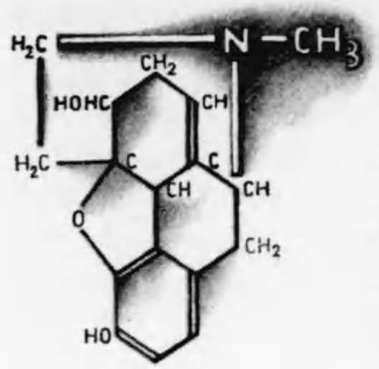
然るにエルバーフェルド工場に於て特殊の方法で製造された純粹の製品は以上のものゝは全然作用が異なり，該製品卽ち「**バイエル**」**アスピリン Aspirin** »*Bayer*« は今日一般に知られてゐるやうに，腸內では不完全に分解するに過ぎず，大部分は何等變化を受けずして體內に吸收され，此處で初めて作用を營むのである。之の點が**アスピリン**の作用ゝサリチル酸の作用ゝの大いに異なる處であるが，同樣に又勿論化學的に不純のアセチルサリチル酸化合體ゝも異なる點である。この著しき相違あればこそ「**バイエル**」**アスピリン**が斯くも全世界に普及したのである。**アスピリン**の例に就いて見ても判かるやうに實際に至純の物質は醫用ゝして極めて重要であり，それに反し不純の製劑は不充分な作用を現はし或は又豫想だもせざる反對作用を呈するのである。

フェナセチン及び**アスピリン**は其後多數の模倣品が出たに拘らず少しも改良の必要を認めなかつた。之れに反し**アンチピリン**族にあつては其後多數の新化合體が製造され**アンチピリン**の作用を一層强化したのである。就中之れが改良に對して重要な事柄はモルヒネ卽ち優秀な痲藥が，メチル化された三價の N 原子を含み，それが取りも直さず鎭痛作用を現はす要因であるゝいふ知見である。

茲に於て三價の N 基を**アンチピリン**に導入するゝにより，吾社ヘキスト工場では**ピラミドン Pyramidon** を作つた。此**ピラミドン**を得たゝにようて



解熱劑及鎮痛劑系圖



モルフィン

更に一層**アンチピリン**の作用を高めることが出來たし尙又上記推論の正當であつたことも判明した。併し此導入によつて**ピラミドン**はその鎭痛作用の方が解熱作用よりも大となつた。之れに反して解熱作用の方は其發現が却つて徐々となり，又效果の消失も徐々であつて，詰り作用が緩和となつたのである。尙茲に記憶す可きは關節炎に對する**ピラミドン**の卓效である。

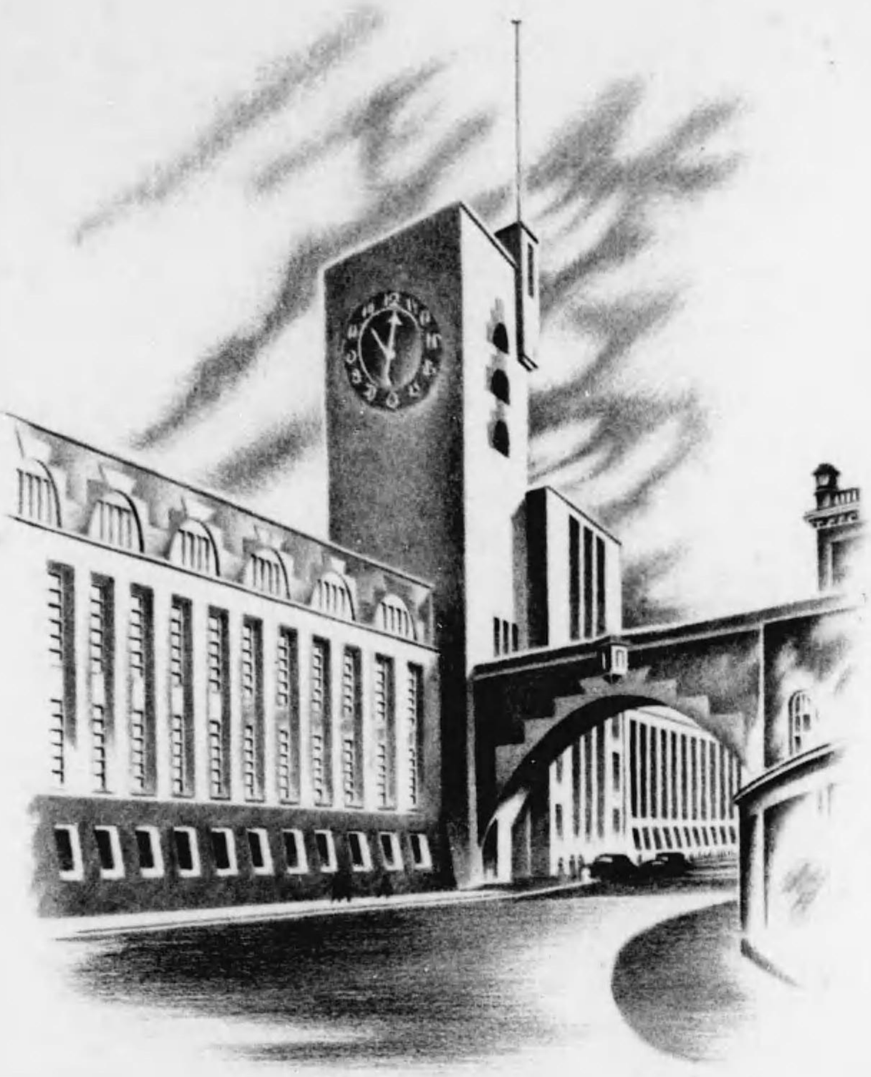
さて從來行はれた藥物合成試驗は主として作用の强化を目標にしたのであるが，その後の研究は作用の性質的相違に方針が向け換へられた。卽ち**メルブリン Melubrin** によつて關節ロイマチスに對し特效的に作用する藥劑が得られた如きそれである。而かもこの**メルブリン**が非經口的に應用することの出來たのは非常なる進步であつた。

次にこの族の鎭痛作用を一層强大ならしめんとする實驗は吾社をして遂にNメチル・メルブリン卽ち**ノヴルギン Novalgin** なる新製品を發見するに至らしめた。この**ノヴルギン**は**メルブリン**の二倍に當る强さの鎭痛作用を有してゐる。實に**ノヴルギン**は從來鎭痛劑の王座を占めてゐたモルヒネを最早不要なものたらしめたのである。卽ち腎石疝や膽石疝ですら**ノヴルギン**の注射で能く之を除く事が出來，又產科領域に於ても好んで陣痛に對する鎭痛劑として用ひられ，而かも陣痛に對する作用以外には何等不良の影響を齎らす事がないのである。

又**ピラミドン**と他の鎭靜兼催眠性藥物との分子的結合體も治療に應用さるゝに至つた。卽ち**トリゲミン Trigemin**，**コムプラール Compral**，**アランチル**

Arantil 等がそれである。更に又ミグレニン Migraenin, ガルダン Gardan, ノヴルギン・キニーネ Novalgin-Chinin 等も同様に鎮痛劑として用ひられるやうになつた。詰る處これ等は皆ピラツォロン化合體の作用を或一定の方向に向つてモヂフィチーレン（變化）せしめたものである。

此領域即ち解熱劑及び鎮痛劑に於ける發展史を一瞥しただけでも，吾社がそれ等を創造するまでに如何に多くの學術研究を必要としたか，そして又吾實驗室に於ける業績が如何に破天荒であつたかといふ歴然たる吾社努力の跡を充分見屆ける事が出來るのである。



ヘキスト工場

十六世紀の木版より

麻醉劑及び局所麻醉劑

NARKOTICA u. ANAESTHETICA

エーテルやクロロホルムが外科に應用されるやうになつた事は疑ひもなく醫學上の一大進歩であつた。此赫々たる外科學の大勝はジャクソン Jackson, モルトン Morton 及びシムプソン Simpson 等發見の賜物である。併し乍ら理想的麻醉に對する待望の聲が高まるにつれてエーテルやクロロホルムは凡ての場合に對し最早滿足す可きものではなくなつた。

新吸入麻醉劑**ソレスチン Solaesthin** 及び笑氣 Stickoxydul も吾ヘキスト工場に於て製法の改良により盛に使用されたが，併しそれ等は或一定の麻醉にのみしか使用し難き憾みがある。それは何故かといふに患者が手術そのものよりも麻醉に對して，より大きな精神的不安を抱くからであつた。茲に於て他の良法の發見が要求さるゝに至り，先づエーテルの直腸內應用が試みらるゝに至つた。

殊に 1913 年にグワトメー Gwathmey が初めて斬新の方法を考案し35%のエーテル油溶液を直腸內に注入し，同時にモルヒネ及び硫苦の注射を併用する所謂直腸麻醉を提唱した時に本法は一般の興味を獨占した觀があつた。然し乍ら此方法にも亦反對が起り決して永くは續かなかつた。直腸麻醉の技術

的長所，用法の便，肺合併症や麻醉宿醉の發現せざる點等は此方面に於ける研究の續行を痛切に感ぜしめた。

吾社に於ても亦此方面の研究を怠たらなかつたが，その時偶々トリブロムエタノールなる化合體に突き當つた。此ものは直腸內應用によつて强い催眠作用を惹起したのである。更に動物實驗でも大量投與が比較的無害であることも判明したので — マウスは體重當瓩 0.4—0.5 瓦を忍容する — トリブロムエタノールに **アヴェルチン Avertin** なる名稱を附し直腸麻醉劑として臨牀實驗用に供した。

此檢査は實に徹底的に行はれたのであつて，その臨牀的批判に基いて本劑を發賣する前に，既に數十萬例以上の麻醉試用量が試供品として全世界のクリニックに提供されたと云ふ事實を示したのである。

アヴェルチンは基礎麻醉劑として最も定評のある藥劑である。併しその大なる特色は此直腸麻醉により各種の精神衝動を避けしむることである。**アヴェルチン**の麻醉持續時間は比較的永い。が一方精神を完全に庇護するし，用法も至便であり，深麻醉も即時發現すると言ふ洵に都合の良い麻醉劑である。併し他に麻醉の持續が短時間で，若し又それに他の麻醉劑を追加したとすれば長時間麻醉へも移行し得るやうな，即ち一層便利な注射用短時間麻醉劑を欲求する聲も盛となつた。

此希望に應じ 1932 年に靜脈內注射用短時間麻醉劑**エヴィパン·ナトリゥム Evipan-Natrium** が治療界に提供さるゝに至つたのである。此靜脈注射用短時間麻醉劑が全世界治療界に如何に廣く且つ迅速に用ひられたかは Klinische Wochenschrift 1937 Nr.

38 に發表された**エヴィパン·ナトリゥム**麻醉三百萬回の經驗に關する報告を見ても分かる。

實に數千の學術研究が臨牀の全科から發表されたが，之れを以て見ても**エヴィパン·ナトリゥム**に對する一般の興味が如何に大であるかを覗ひ知ることが出來る次第である。特に**エヴィパン·ナトリゥム**の貴重な場合は災害外科や救急外科であつて，即ち本劑を以てすれば醫師をして何等の準備なしに麻醉を實施せしめ得ると言ふ便利があるのである。

アヴェルチン及び**エヴィパン·ナトリゥム**は疑ひもなく麻醉可能性の範圍を擴大せしめたが，之れは實に麻醉領域にエポックを作つた貴重なる境界石と看做す可きものである。

コカ葉

全身麻醉に於けると同樣の重要なる發見は外科に對する新局所麻醉の發見である。西歷 1885 年コルラー Koller はコカインを初めて醫學に應用したが，此ものゝ劃期的意義に對しては勿論何人と雖もその功績を賞讃するに吝ではない。

抑々コカインの皮膚や眼に對する局所的作用は既に1879年アンレップ Anrep によつて研究されたが，併しこれを實際上手術に使用するまでには至らなかつた。然るにコルラーはコカインの實際的利用法を最初に考へたのである。尙茲に現代の醫學史上特筆す可き事實にウッド Wood（エヂンバラの人，1853 年）の發見がある。彼は初めて套管針を用ひて皮下注射法を試みた。茲に於てコカインによる局所麻醉は大に進歩し，シュライヒ Schleich をして初めて浸潤麻醉を行はしむるに至つた。

前途に幾多の困難が横たはれるうちから彼が如何に努力して此着想を發見したかは，シュライヒの手記から之を覗ふことが出來る。今それを彼自身の話に聽かうではないか。

,, こうして予は 1892 年の 4 月，準備萬端整へて外科學會に臨んだのである。予は原稿を手に持つた……父の目は息子カール Carl の凱旋を待つものゝ如くに輝いた…… かくて予は出立した。予が演壇に現はれた時會場は滿員であつた。滿場が鎭まり返つた時に予は講演を始めた。プロトコラントは速記を始めた。有難い！ 予は理論と實際について講演を進めて行くことが出來た。そして此方法の成功を述べた。ソファに腰かけてゐた會頭バルデレーベン Bardeleben は氣を揉んで何回も予の方へ振り返つた。今や結論に入り »かるが故に予は此無害の藥物を手にし，且つ本劑の充分有效なるを知つた以上 思想的，道德的，法律的立場から見て，危險なる全身麻醉を行ふことは最早許す可からざることゝ思ふ« と述べた途端，そこには旋風が捲き起つた。—そして予は憤激の渦中に投ぜられ，予は呆然と立往生した。バルデレーベンは切りに振鈴を鳴らした。どよめきがいくらか鎭まつた時に彼は云つた »諸君！ 今お聽きの如く講演者がその結論に於て斯樣の言葉を吾々に向つて吐いた以上，吾々としても最早沈默の習慣を破らなければならぬ。依つて滿堂の諸君にお訊ねするが，只今吾々になされた挑戰が，果して眞理なりや否やを確認される方はないか。それでは手を擧げて貰ひ度い！« と叫んだ。手を擧げた者は然し乍ら一人もなかつた。予は演壇の前に立つた。予は云はんとした »諸君！ どうかよく御覽を願ひ度い。予は事實であるといふことを何時でも諸君の前に證明することが出來る。予は嘘を言つたためしはない« 予は叫んだ »どうか發言を許して戴き度い！« »ノー，ノー« と叫ぶ聲と共に一同は予をにらみつけた。予は立往生をした。新聞は »狂人が悄然として會場を去つた« と書いた。予が下のテラスに立つた時，痛める予の胸に浮んだのは講演の成功を祈つてくれた老いたる人，凡ての出來事に對する證人であつた處の—予の父のことであつた«

浸潤麻醉法勝利の行進曲，それは假令他の藥品を用ひたのではあつたが，併しシュライヒがそれを實用して以來，今日に至る迄停止する處を知らぬの

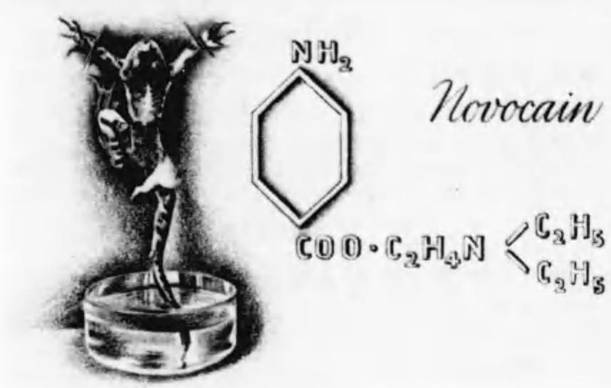
である。

其後ビーヤ Bier による脊髓麻醉の研究も非常なセンセイションを捲き起した。彼は自分自身に大膽極まる實驗を行つたのであるが，彼はこれによつて脊髓內に於ける神經幹の傳達性を停止し得る可能性を立證した。

コカインの毒性と副作用とを除く事については幾多の實驗が試みられた。それにも拘らずその成績はどうも芳しくなかつた。茲に於て一般の努力は寧ろ他の新らしい化學物質を合成し，以つてコカインと同一の局所麻醉力を有し，而かも副作用なく，又迷朦作用も現はれぬ代用品を得ることに向けられた。此方面に於ける重要なる進步は次の發見である。それは局所麻醉を起す

爲にはコカインの全分子を必要とせずして，却つて其分節の誘導體を以てして同一の作用を呈すといふ事であつたが，これはリッチェルト Ritsert の發見である。即ち吾ヘキスト工場に於て創製された**アネステジン Anaesthesin** と**オルトフォルム Orthoform** とは强大な局所麻醉力を有し，當時新發見として非常な人氣を博したのである。

併し尙其後刻苦 16 年間の研究が續けられ，斯くて漸くにして懸案が解決された。卽ち數百種に上る製品を作り，一々之を精査した後に**ノボカイン Novocain** が發見された。本劑はパラアミノベンツォイルヂエチルアミノエタノールのモノクロルヒドラートで，それは局所麻醉の大家ブラウン Braun 教授が理想的局所麻醉劑に對して要求した凡ゆる條件を遺憾なく充たしたものである。此化合體は**ノボカイン**なる名稱でヘキストから發賣せられ，全世界に凱歌を擧げ，今日に至るも尙名實共に第一流の局所麻醉劑として謳はれてゐるのである。



ブラウン

ノボカインは確實な無刺戟性局所麻醉劑ではあるが，然し粘膜の表面麻醉劑としてはコカインに及ばない。茲に於て又々幾多の涙ぐましい努力が拂はれ，遂に粘膜麻醉の點に於てもコカインを凌駕する局所麻醉劑**パントカイン Pantocain** が發見された。

今コカインが如何なる障碍を惹起し，又如何に多くの人類がコカイン中毒で死んだかといふことに思ひを走するならば上記の如き貴重な藥劑の發見が眞に人類に如何に大なる福祉を齎らしたかと言ふ事を知り得るのである。齒科手術も亦**ノボカイン**の使用により異常なる發達を遂げたが，實に局所麻醉と吾**ノボカイン**とはその間全く不可分の關係を持つものである。

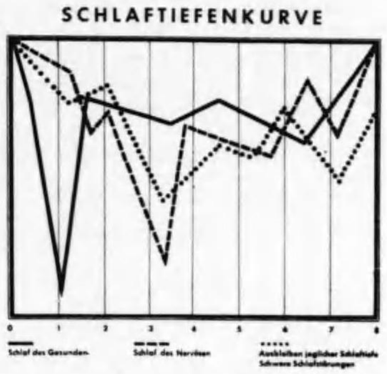
催　眠　剤

SCHLAFMITTEL

人類の歴史が始まつた頃から，睡眠が健康やエネルギーを保持する爲の一大恩惠であることが知られてゐる。又患者に靜養を齎らす爲の睡眠，つまりその恩惠を與へんとする欲求や努力も，疾病治癒の絶對的前提條件として古い昔から行はれてゐたのである。

各時代の人々は睡眠について種々の觀察を遂げた。その正しい解釋の下に「健康睡眠」Gesundschlafen なる概念が生れた。文獻上知られてゐることは既に數千年前に催眠劑なるものゝあつたことである。その後睡眠機轉に關する吾人の知識は更に一層深く堀り下げられた。睡眠を抑制する中樞が身體の一定部位に限局してゐるといふ考へから種々の原因による睡眠障碍を藥物療法によつて除去することも可能となつた。

實用的催眠劑を得んとする努力の拂れたのも既に古いことであつた。即ち 1869 年には抱水クロラール Chloralhydrat が發見された。併し乍ら此ものゝ作用は良好ではあるが未だ吾々をして充分滿足せしむるには至らなかつた。只醫師がそれまでのやうにモルヒネにのみ依存しなくなつたと云ふ點だけは非常なる進歩であつた。又コルヴェユ Corvelle が創用したパラアルデヒード



Paraldehyd も何等それ以上改善されたものではなかつた。然るに當時の醫學的立場から見て，實際的進歩を齎らしたのは 1888 年に吾社と共同してカストKast が創製した**ズルフォナール Sulfonal** であつた。併し此ものとても後年吾社で作られた**トリオナール Trional**（メチルズルフォナール）と同樣に絶對無害的催眠劑としての要求を充たすには不十分であつた。然るにウレタン Urethan に催眠作用のあることが判明してから尿素化合體に就て詳細な實驗が行はれ，その結果此領域に於ける其後の研究に基礎的意義を持つ多數の化合體が見出さるゝに至つた。處が純粹のバルビツール酸即ちマロニール尿素 Malonylharnstoff には，催眠作用が少しもなく，之れに反し 1903 年エミール・フィッシャー Fischer とメーリング Mehring とが共同して發見したヂエチル・バルビツール酸には當時の醫師が臨牀上使用し得る催眠劑に要求した凡ての性質のあることが判明したので **ベロナール Veronal** といふ名稱を附して治療界に提供した。之れ實に不眠症療法に於ける革命であつた。**ベロナール**は今日と雖も尙催眠劑としての高い水準を保つてゐる。

其他バルビツール酸領域に於ける催眠劑の合成に方り分子（モレキュール）を若干變化せしむることにより屢々效力の相違を招來せしめ得ることが知られた。此知見に基き**ルミナール Luminal** の製造に成功したが，そのものゝ持つ催眠作用は健康者に於ては**ベロナール**と大して差異を示さぬが，病的に變化した中樞神經系に對しては全く特殊の意義を有することが分つた。即ち 1912 年にハウプトマン Hauptmann は**ルミナール**の抗癲癇作用を發見し，それ以

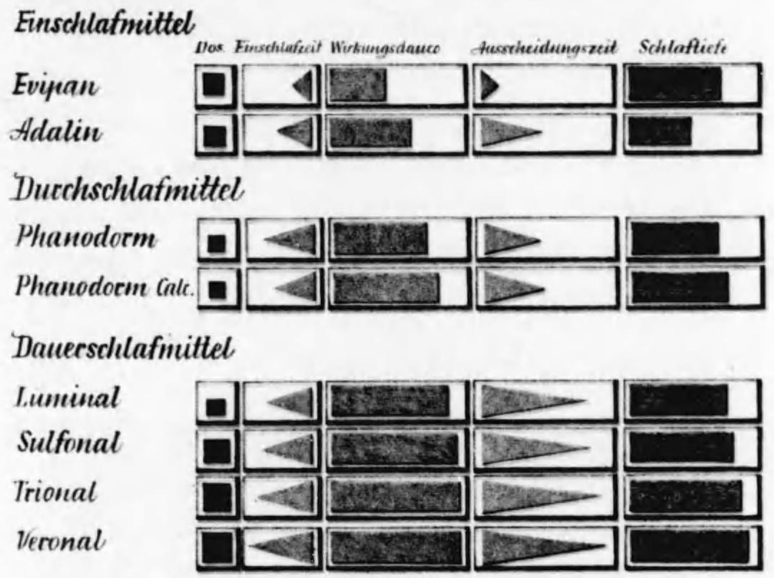
來本劑は今日に至るも尙最高峰的癲癇劑として有名である。

ベロナールや**ルミナール**は持續催眠劑 Dauerschlafmittel と稱し其作用は長時間持續するものであるが，吾研究室で發見した**ファノドルム Phanodorm**（チクロヘキセニール・エチルバルビツール酸）は所謂熟眠劑 Durchschlafmittel といつて熟眠を遂げしむる性質の催眠劑である。本劑は動物實驗でも變つた作用を營むのであるが，犬や猫は六—八時間熟眠した後に氣持よさそうに覺醒する。そして可なり大量の麻醉量を與へられた時ですら之等の動物は比較的速に覺醒し，其後決して嗜眠狀態とはならぬ。人類に於ける**ファノドルム**の作用は**ベロナール**よりも急速に出現し六—八時間作用した後に效力は消退する。されば患者は翌朝起床しても氣分よく，決して鎭靜的後作用を伴はない。

ルミナールは癲癇治療劑として既に定評があるが，併しそのものゝ催眠作用は缺點と云へば缺點と看做すことも出來る。そこで吾社では研究の結果此缺點を除去した新製劑を作つた。先づバルビツール酸から出發して多數の化合體をつくり，之れに就いて一々研究したのであるが，併しそれ等の一つもが癲癇劑としての效力を滿足に發揮し得なかつた。然るに**ルミナール**から出發して，その N の一つをアルキル化して見た所が，茲に全く新らしい癲癇治療劑卽ち**プロミナール Prominal** が得られた。此ものは催眠作用を左程呈しないので此點が**ルミナール**に優つてゐるのである。卽ち催眠作用と抗癲癇作用との間の距離は**ルミナール**よりも遙に大である。爲に**プロミナール**療法により癲癇患者は支障なく日常の業務を營み得るやうになつた。

日常診療では醫師は神經質な或は又過勞する人々の輕度な就眠障碍に遭遇する機會が殊の外多いものであるが，從來は併し就眠抑制を除くだけで，自然的睡眠を遂げしむるやうな緩和な催眠劑は全くなかつたのである。然るに多數の化合體を一々點檢した結果，茲に一つの物質が發見された。そのものは實驗上全く別個の作用を現はすもので，卽ち動物は就眠を時間的に短縮せ

ZUR INDIVIDUELLEN THERAPIE DER SCHLAFSTÖRUNGEN



しむる**ファノドルム**を與へられた場合よりも倍も速に就眠する。然るに該劑は作用の發現が異常に迅速であるが，それと共に作用の持續も又非常に短いのである。其上無害であるといふ優秀な點をも具有してゐる。次で該劑は臨牀上でも詳細な實驗が遂げられたが之又動物實驗の所見を美事確認した。該劑は其吸收が非常に早いので效力も從つて速に發現し，且つオルガニスムス內に於ける分解も速かである。そこで該劑は**エヴィパン Evipan** と名づけられたが，定型的就眠劑 Einschlafmittel として，殊に夜間屢々覺醒しその後就眠の出來ぬ患者に所謂再就眠劑 Wiedereinschlafmittel として用ひ，既に多大の好評を博してゐる。

其他バルビツール酸列化合體以外に**アダリン Adalin** 及び**アバジン Abasin** がある。**アバジン**は純然たる鎮靜劑 Sedativum であるが，**アダリン**は鎮靜劑兼緩和な催眠劑である事は周知である。

以上述べた所から讀者は既に感得されるであらうが，吾社が催眠問題を如何に熱心に且つ又如何に輝しき成功を以て研究しつゝあるかゞ了解された事と思ふ。然し乍ら藥物の他の範疇にあつては催眠劑のグループに於けるが如くに其作用の分野をより以上鮮明になし得るやうな希望は成り立たぬのである。然るに此領域に於ける研究は患者の個人的關係に卽し，醫師をして單なる鎮靜劑から始めて就眠劑，持續催眠劑乃至熟眠劑に至るまでの凡ゆる種類の催眠劑を自由自在に撰擇せしむることを可能ならしめたのである。

單に 化學療法

CHEMOTHERAPIE

疾病の症狀を治療するのみに止まらず，その根源にまで突き進んで治療しようと言ふ考へは昔から醫術の最高目的であつた。併し此原因療法が初めて實現したのは傳染病の病原體が發見されて以後のことである。ロバート・コッホ Robert Koch やルイ・パストール L. Pasteur の業績は實に學術研究上に新紀元を劃したものである。然し乍ら傳染病治癒の問題には動物實驗なるものが行はれるやうになつてから初めて組織的に手が染められたのである。卽ち同一條件の下に感染を起させた動物を用つて列序的實驗を行ひ，之れによつて實驗上の事故や動物個性の相違等を除外する事が出來たのである。

人工的細菌感染動物に於ける最初の治療實驗は所謂消毒劑を用ひて行はれたのであるが，併しその成績は殆んど凡て陰性であつた。エミール・フォン・ベーリング E. von Behring はそれが爲め遂に懷疑論者となり，卽ち感染した生體は化學物質による細菌の發育抑制又は殺滅前に必ず死ぬものであると斷定した。此領域に於ける失敗はベーリングをして——既に述べたように——他の方法を以て此問題を解決せしむ可く決意を促し，遂に新たに血清療法を創始せしむるに至つた。

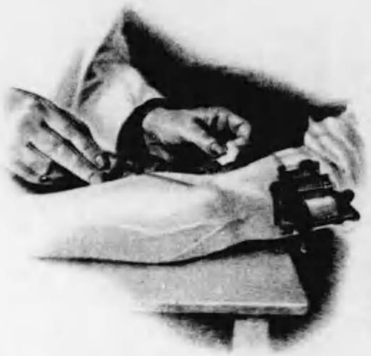
最初吾人が化學療法的實驗に用ひた細菌はそのマテリアルが中々六ヶ敷か

つたが，後年トリパノゾーマ感染の研究が出來るやうになり茲に初めて實驗的研究が猛烈に行はるゝに至つたのである。特に化學療法にとつて重要であつたのは芳香性砒素化合體卽ちアトキシール Atoxyl を用ひた實驗成績であつた。そのうち黴毒病原菌なるスピロヘータ・パリーダが 1905 年シャウヂン Schaudinn 及びホフマン Hoffmann によつて發見せられ，これが此領域に於ける劃期的發展への動機となつたのである。此發見があつてから二年を經てウーレンフート Uhlenhuth は「實驗的猿並に家兎黴毒に於けるアトキシール實驗の成功」に關する最初の報告を行つた。併しアトキシールは驅黴療法に對する人々の期待に副ふことが出來なかつた。然しそのものが後日エールリヒ Ehrlich による有機砒素製劑創製並に檢査，卽ち**サルヴァルサン**發見に導いたことは確である。卽ちそれまでは只單に動物實驗の成績のみが發表されてゐたが，今度は愈々藥物の效價を人間に就いて立證することが出來るに至つたのである。

中世紀に於ける水銀並に發汗療法

ウヒトスプリンゲのアルト博士 Prof. Alt は 1909 年 9 月 1 日此新製劑の試供品を受け取つた時實に困難な問題に直面した。その時彼宛のエールリヒの手紙には斯う書かれてあつた。

» 小生は今日も貴下に他の事柄をお知らせし度い。塞君は小生の處で目下研究中の人であるが，最近或製劑を檢査した。その製劑は再歸熱スピリレンに對しアルゼノフェニールグリチン以上に强烈に作用する。茲に於て吾々は再歸熱に感染したラッテやマウスを只一回の注射で全治せしめることに成功した。斯の如きは從來吾々が檢査した多數の製劑中どの一つにも可能でなかつたものである。吾々は更に家兎の睾丸に移植した素晴しい下疳に就いても實驗した。卽ち只一回だけ大量の注射を行つた所，浸潤は翌日旣に軟化し，其上今まで無數に存在してゐたスピロヘータも全く消失した。その後數日間は壞疽性の平板を形成したがそれも速に脫落した。小生は此製劑がスピロヘータに對し，アルゼノフェニールグリチン以上に有效であると信ずるから貴下に本劑實驗の御意志なきやをお訊ねし度いのである。只本劑は未だ嘗つて人類に使用されたことがないのと，恐らく又注射も多少痛からうと思はれるので，人間の治療は實際上困難と思はれる。就いてはどうか御一考を願ひ度い。若しそれが貴下に於て餘りに責任が過大であるとお考へなら假令御返事はなくとも小生は貴下を充分に諒解し，そして決して立腹するやうなことはない。貴下の御援助に對する感謝の念がそれによつて決しておろそかにされるやうのことはない «



併し乍らその藥の注射を引受ける最初の人は一體何處にゐるだらうか。それには先づ第一に無害の基礎的用量を決定しなければならないのである。處が二人のオーベルアルツト（上醫）が大膽にも此難事業を引受けて吳れて自體に注射を試みたが局所痛を得たゞけで濟んだ。其英雄的行爲が大いに賞讃された事は勿論である。

それから一年經つて 1910 年 9 月 21 日，ケーニヒスベルグ大學に於ては非常なる盛事が行はれた。「皮膚病及黴毒學第二十四分會」と「衞生學及細菌學分會」との合同した「獨逸自然科學及醫學第八十二回總會」に方り盛大な講演會が大學講堂で催された。各國からは多數の醫者が參集し，「**606**」製劑（サルヴァルサンの試驗番號）を以てする黴毒療法の報告に會衆は多大の期待をかけた。治療成績は全く疑ひを挾む餘地すらなかつた。即ち黴毒は二～三回の注射を以て最早治癒し得る事が報ぜられた。

そのうち**サルヴァルサン Salvarsan** の製造はヘキスト所有のパテントで行はれるやうになつた。その臨牀的檢査は非常に廣汎に行はれ，それに依つて大量の製造が促進された。最初の試驗時代には實に六萬五千回分の**サルヴァルサン**が無償で提供されたのである。

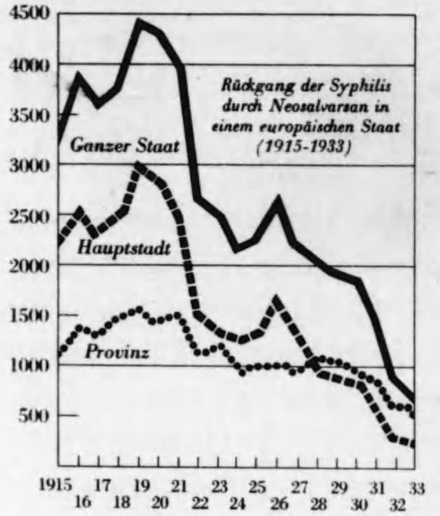
さて愈々實驗室内の**サルヴァルサン**の研究を大仕掛の生產に代へた時に茲にハタと技術上の困難に遭遇した。それは アルザニル酸 Arsanilsaeure のニトロ化(Nitrierung)が決して容易でなく且つその上終末成績體が空氣中の酸素に對して非常に過敏であるといふことであつた。殊に出來上つた物質を乾燥する場合や，アムプーレに充塡する場合や，貯藏する場合に非常なる困難が横はつてゐた。併しかゝる技術上の凡ての困難は年々吾社工場の藥品合成上から集められた多大の經驗により遂に全く克服されたのである。

サルヴァルサンの一般的應用に際し特に大切なことは檢定法規定の完成を見たことである。それによつて**サルヴァルサン**の品質卽ち至適忍容性や效價が保證さるゝに至つたのである。此生物學的檢定法は其後一層改良されて後日規準的國際檢定法となつた。かくして**サルヴァルサン**時代この方，吾社商標の冠せられた製品中化學的及び生物學的檢定に合格せざるもので吾工場の門を出たものは一つもないのである。

1910 年から**サルヴァルサン**は世界市場に輸出されたが，**サルヴァルサン**の如く瞬くうちに全世界に弘まつた藥劑は餘り其類を見ない。1926 年には十九ヶ國以上の世界の黴毒學大家五十一氏に宛てゝ »黴毒の減少と**サルヴァルサン**« に關する質問狀を發した。その返答は期せずして同一であり，黴毒の減少は疑ひもなく**サルヴァルサン**療法の結果であると看做された。卽ち新鮮なる黴毒はこれに依つて著しく減少した。例へば佛，英，瑞西及び土耳古では約半數に，伊太利でも同樣約半數に，更に和蘭では約四分の三だけ，又白耳義，丁抹，瑞典では五分の四と言ふ風に非常な減少を示した。

此赫々たる好成績は確に國民の啓蒙と治療法の國家的組織化の賜物である。然し國民病がかくも減少したのは實に**サルヴァルサン**の功績を第一とせねばなるまい。何となればその迅速なる奏效は本病傳染の可能性を著しく狹い範圍内に限局せしめたからである。

舊サルヴルサン Alt-Salvarsan は理想的の效果があるに拘らず溶液の調製には手數を要するといふ技術的缺陷がある。此缺點を除かんが爲に更に研究は續けられて**ネオサルヴルサン Neo-Salvarsan** なる易溶性サルヴルサンが創製され實地醫家の要求を遺憾なく充たし今では標準驅黴劑として定評がある。



次で他種類のサルヴルサン，例之**サルヴルサン・ナトリゥム Salvarsan-Natrium**，**ネオ銀サルヴルサン Neosilber-Salvarsan**，**ズルフォキシールサルヴルサン Sulfoxyl-Salvarsan** も作られたが就中**ミオ・サルヴルサン Myo-Salvarsan** と最近發見された**ソルー・サルヴルサン Solu-Salvarsan** とは病院や實地診療家の意見ではその治效力は良好なる上に筋肉内にも注射せられ，殊に**ソルー・サルヴルサン**はアムプーレに充塡された既成溶液であるから，此點で確に非常に都合の良い**サルヴルサン**の改良品と看做されてゐる。

黴毒療法に對するサルヴルサンの意義は扨て置き，それ以上に其後行はれた他の研究に對しサルヴルサンの發見並に治療的應用が如何なる指標的影響を及ぼしたかは次の好例が如實に示してゐる。サルヴルサンの發見とヘキスト工場に於ける創製品の製造とは啻に黴毒，フラムベジー及び再歸熱を治癒可能の疾患たらしめたのみならず，それによつて化學療法上の研究方法を發達せしめて其後の幾多の發見を促した。之れ等のうち茲に特筆せねばならぬ

ものは吾エルバーフェルド實驗室で發見された製品として **バイエル 205 號 Bayer 205** (=ゲルマニン Germanin)，**プラスモヒン Plasmochin** 及び**アテブリン Atebrin**，**フアヂン Fuadin**，**ネオスチボザン Neostibosan**，尙最近の發見かにゝる**プロントジル Prontosil** 及び**ウレロン Uleron** (獨逸名 Uliron) がある。「**バイエル**」**»Bayer«** の名は治療界へ**サルヴルサン**を提供したと言ふばかりでなく其後の化學療法の發達に對しても全く不可分的關係をなすに至つた。

アクリヂン化合體に特殊作用のあることが其後發見せらるゝに及んで細菌性疾患の化學療法は一層顯著の進歩を示した。嚴正なる檢査と動物實驗とが凡ての化學療法的研究に如何に必要であるかといふことに關し，アクリヂン化合體の發見は極めて重大な貢獻をなした。かなり前からヂクロルパラフクシン Dichlorparafuchsin の殺トリパノゾーマ作用は，その母體なるパラフクシン並に他の化合體のそれに比し非常に優つてゐることが知られてゐた。即ちナガナ病に感染せしめたマウスは此ものゝ一回の注射で確實に治癒したのである。茲に於て此物質にトリパロザン Tryparosan なる名稱を附し化學的純品を大量に生產せんとした時に，此美事な製品は果然最初に檢査した時のやうな效果を最早發揮しなくなつた。茲に於て種々の檢査を行つた所が，最初使用の物質が有效であつたのは アクリヂン誘導體 Akridin-Derivat の混入してゐる爲であることが判明した。そこで如何なる方法によつて今後探査す可きかといふ方針が立つやうになつたのである。斯樣にして吾社で行はれたアクリヂン研究の結果，その成績體として **トリパフラヴィン Trypaflavin**，**リヴノール Rivanol** 及び獸醫界に重要な使命を持つ **エントゾン Entozon** が發見されたのである。

或る治療劑の效果を正しく知らんには勿論病牀に於ける精密な觀察が極めて重要である。此意味に於て吾科學研究所とクリニックとの連絡がどれ程役立つかは次の**リヴノール**の例に於て最もよく之を見るのである。

極東方面の或醫師から，注腸藥として**リヴノール**をアメーバ赤痢に應用した處が忽ち輕快を見たと云ふ知らせがあつた。茲に於て吾實驗室に於ても之を追試した所，實際**リヴノール**は腸内でアメーバを殺し而かも——驚くことには——それと同時に腸に對して鎭痙的に作用することを知つたのである。即ち**リヴノール**は單にオルガニスムス内で病原菌を殺す許りでなく，同時に有痛性の腸痙攣をも治療し得るのである。此新療法は其後盛んに用ひらるゝやうになつた。又アメーバ赤痢の**ヤトレン**療法の效果も**リヴノール**により一層完補せらるゝに至つた。

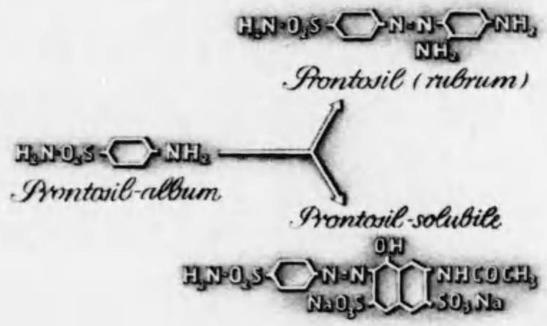
體内に於ける連鎖狀球菌や葡萄狀球菌を如何にして治療す可きかといふ問題は最近までは未解決のまゝであつた。グンデル教授 Prof. Gundel の如きすらつひ最近の著書「傳染性疾患」Die ansteckenden Krankheiten に次の如き文句を書いてゐる。

» 人類の連鎖狀球菌性感染症を檢討するに，どう見ても悲觀的な意見に到達せざるを得ない。連鎖狀球菌の生物學も連鎖狀球菌性疾患の治療若しくは特異療法も茲數十年間何等の進歩を示して居らぬ。醫學の全科が共同して研究してこそ茲に初めて進歩が齎らされるであらうが，そのことは抑も連鎖狀球菌性感染が國民衛生上最も重大なる意義を有するといふ點から見て一層切望される所である« 云々

化學療法によつて連鎖狀球菌性感染を治療せんとする期待は當時ですら全く絶望と考へられたに拘らず，吾實驗室では此問題を闡明せんとして盛な研究が行はれたのである。敗血症で氣の毒にも父を喪つたエルバーフェルド工場勤務の二人の化學者は，彼等個人の運命觀に基き茲に飜然發心し**バイエル**研究室に身を投じて上記の問題解決に協力した。吾研究室では此實驗で化學療法的動物實驗を擔當指導して居つたドマーグ博士 Prof. Domagk は此の實驗が完結した時，彼の共同研究者ミーチュ Mietsch 及びクラーラー Klarer と共に發見した此新製劑を自分の子供の重篤な敗血症に用つて死から子供を

救ふことが出來たのである。

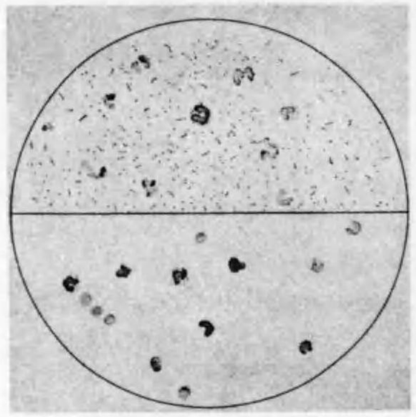
連鎖狀球菌性感染に對して有效な斯くの如き物質を求めんとして研究中夥しき他の種類の化合體の外に尙アゾ色素類に就いても詳細な檢査が行はれた。その實驗の途上ズルフォンアミド基を有するアゾ化合體がマウスの連鎖狀球



菌性敗血症に有效なことが觀察せられ，新らしい實驗に對する重要なる出發點となつた。その後間もなく從來の連鎖狀球菌性感染に於ける動物實驗上の效果を凌駕する多數の有效物質が製造された。之等檢査物質中ズルフォンアミド・ヂアミノアゾベンゾール 4-Sulfonamid-2′,4′-diaminoazobenzol，ズルフォンアミドフェニールアゾ・アセチル・アミノ・オキシナフタリン・ヂズルフォ酸のヂナトリゥム鹽 Dinatriumsalz der 4′-Sulfonamidophenylazo-7-acetyl-amino-1-oxynaphthalin-3,6-disulfosaeure 及びパラアミノフェニールズルフォンアミド p-Aminophenylsulfonamid が特に有效であることが分かつたので，夫々**プロントジル錠 Prontosil-Tabletten，可溶性プロントジル Prontosil solubile** 及び**白色プロントジル Prontosil album** と命名して世界市場に賣出した。1932 年 12 月 24 日に之等の研究者が其プロトコルに次の事項を記入したが，その日

こそ化學療法史上極めて意義ある日であらねばならぬ。曰く »製劑 D 4145 號=KL. 730 約 0.5 瓦經口投與。動物は今日に至るも元氣潑剌，食慾旺盛，趾關節並に肢關節の腫脹消失« こ。

今此の日附を本劑が 1935 年に初めて發賣さるゝに至つたことゝ思ひ合はすれば，發賣を見るまでに臨牀試驗が如何に徹底的に行はれたかが判明するであらう。



連鎖狀球菌を感染せしめたるマウスの腹膜塗抹標本
(上)非治療，(下)プロントジルにて治療

プロントジルが發見されて未だ日尚淺きに拘らず，世界の醫學文獻に現れた發表は既に數百編到達してゐる。その事は實に此發見が全世界に如何なる意義を齎らしたかを示すものであらねばならぬ。尚此貴重な研究に携つた科學者は獨逸化學協會から「エミール・フシャー記念賞牌」を授與された。

併し乍ら吾々は此發見を以て決して滿足はしなかつた。吾々は直に一歩を進め更に深く細菌性感染問題を研究した。幸にも吾々の努力は酬ひられ，葡萄狀球菌性感染に對して頗る有效な新製劑が發見された。此ものは**ウレロン Uleron**（獨逸に於ては **Uliron** と稱す）即ち 4-(4'-アミノベンツォールズルフォンアミド)-ベンゾールズルフォンヂメチルアミド 4-(4'-Aminobenzolsulfonamido)-benzolsulfondimethylamid と稱する製劑である。それと同時に本劑は偶然のことから痳疾に對しても頗る有效なことが知られた。

化學療法研究上の成功は更に熱帶醫學の領域に於ても齎らされた。それに就いては別に章を改めて述べるであらうが，要するに**サルヴァルサン**，**トリパ**

DEUTSCHES REICH

AUSGEGEBEN AM
2. JANUAR 1935

REICHSPATENTAMT

PATENTSCHRIFT

№ 607537

KLASSE 12q GRUPPE 12

I 46142 IVa/12q

Tag der Bekanntmachung über die Erteilung des Patents: 13. Dezember 1934

I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges. in Frankfurt a. M.*)

Verfahren zur Herstellung von Azoverbindungen

Patentiert im Deutschen Reiche vom 25. Dezember 1932 ab

Es wurde gefunden, daß man zu neuen Azoverbindungen, die eine baktericide Wirkung zeigen, gelangen kann, wenn man nach an sich üblichen Methoden solche basischen Azoverbindungen herstellt, in denen der eine an die Azobrücke gebundene Kern durch mindestens zwei kerngebundene basische Stickstoffatome, von denen eins ringförmig gebunden sein kann, substituiert ist und der andere an die Azogruppe gebundene Rest eine Sulfonsäureamidgruppe in p-Stellung oder zwei Sulfonsäureamidgruppen in beliebiger Stellung zur Azogruppe enthält.

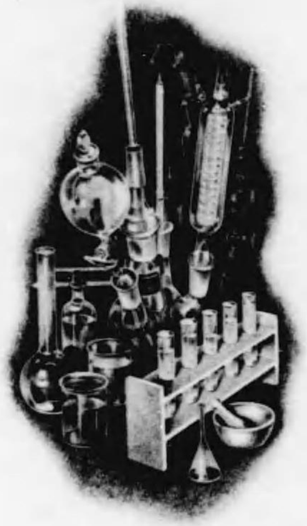
Dabei können sowohl einer als auch beide durch die Azobrücke verbundenen Kerne aromatischer, heterocyclischer oder aromatisch-heterocyclischer Natur sein, also beispielsweise Benzol, Naphthalin, Pyridin, Chinolin oder andere darstellen. Die an der Sulfonsäuregruppe haftende Amidogruppe kann primär, sekundär oder tertiär sein, sie kann z. B. durch gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Cycloalkyl- und Aralkylreste substituiert sein. Die beiden Wasserstoffatome der Amidogruppe können auch durch eine Alkylengruppe ersetzt sein. In diesem Fall bildet das Stickstoffatom der Sulfonsäureamidgruppe mit dem Alkylenrest ein hydriertes heterocyclisches, z. B. ein Pyrrolidyl- oder Piperidylringsystem. Die neuen Verbindungen können außer den genannten charakteristischen Gruppen weitere Substituenten, wie Alkyl, Halogen, Hydroxyl, verätherter Hydroxyl und die Nitrogruppe enthalten. Freie Säuregruppen sollen nicht vorhanden sein. Auch die am Kern in Form von Aminogruppen stehenden basischen Stickstoffatome können Substituenten, z. B. aliphatische Reste, tragen.

Zur Darstellung der gekennzeichneten Verbindungen wird nach an sich üblichen Methoden verfahren, indem man in letzter Phase entweder die Azobrücke oder die Sulfonsäureamidgruppe entstehen läßt oder die Aminogruppen einführt. Beispielsweise werden aromatische, heterocyclische oder aromatisch-heterocyclische p-sulfonsäureamid- oder disulfonsäureamidsubstituierte Diazoverbindungen mit kupplungsfähigen aromatischen, heterocyclischen oder aromatisch-heterocyclischen Basen gekuppelt, die mindestens zwei basische kerngebundene Stickstoffatome, von denen eins ringförmig gebunden sein kann, enthalten. Ferner kann man cyclische p-Sulfonsäureamid- oder Disulfonsäureamidaminoverbindungen mit Nitrosoverbindungen cyclischer Basen der oben gekennzeichneten Art miteinander der Kondensation zu Azoverbindungen unterwerfen oder entsprechend substituierte Azoxyverbindungen zu Azoverbindungen reduzieren oder auch Hydrazoverbindungen zu Azoverbindungen der gekennzeichneten Konstitution dehydrieren.

**) Von dem Patentsucher sind als die Erfinder angegeben worden:*
Dr. Fritz Mietzsch in Wuppertal-Barmen und Dr. Josef Klarer in Wuppertal-Elberfeld.

プロントジルの製法は殆んど全世界の國々に於いて特許の保護を受く。該特許は1932年12月25日附上掲特許に準ず。

フラヴィン，**リヴノール**，**プロントジル**，**ウレロン**及び熱帶病治療劑等は，**バイエル**研究所が事實上化學療法界の指導者であることを裏書きするものである。



レーベルクーゼンのライン埠頭

熱帶醫學

TROPEN MEDIZIN

熱帶醫學の化學療法は今日では既に重要な醫學研究の一分域を形成するに至つた。而して熱帶醫學に用ひらるゝ藥劑は一面に於て全然新らしい治療法を開拓すると同時に，他面に於て既知治療劑の忍容性やその效力を大いに改良向上せしめたのである。

睡眠病

Schlafkrankheit

眠病の流行地はアフリカの熱帶地方に限られてゐるが，併し以前には本病の害毒は他のそれ以上に廣く蔓延してゐる熱帶傳染病よりも遙かに仕末の惡いものであつた。例へばウガンダ Uganda 地方では 1905—1907 年に四萬の土人中二萬人が死に，カメラン Kamerun 地方では 1914 年に一萬二千を數へられてゐた＝ジェム Njems 族が 1920 年には僅かに六百九名しか生殘してゐぬと言ふ事實がある。

睡眠病は現在吾研究所が盛に實驗しつゝある熱帶醫學の最初の問題として選ばれたのである。

化學療法研究の出發點となつた一つは生體内に輸致された藥物の分布と藥理作用との關係に就いての問題であつた。此研究では色素が全く特殊の役割を演ずることが知られた。先づ最初に殺トリパノゾーマ性物質を探求したのであるが，その際特にアニリン色素が使用された。そのうちにアゾ色素のトリパンロート Trypanrot とトリパン青 Trypanblau とがトリパノゾーマに對して一定の效果を有することが發見された。併し之等の色素は其後暫くたつて吾エルバーフェルド研究室で發見されたアゾ化合體なるアフリドールロート Afridolrot やアフリドールヴィオレット Afridolviolett と同樣に，殺トリパノゾーマ作用が不充分なる上組織に强く染着する缺點を持つものであつた。

茲に於て吾エルバーフェルド及びレーベルクーゼンの研究室では多年化學療法的實驗を行つたが，遂に苦心は酬ひられて 1916 年に m-アミノベンツォイール-m-アミノ-P-トルイール-1-ナフチラミン-4, 6, 8-トリズルフォ酸ナトリゥムの相對性尿素なる **バイエル 205 號 Bayer 205**（＝**ゲルマニン Germanin**）の發見に到達した。**バイエル 205** 號は殊に發病の初期に之を用ふれば，作用の持續性といふ點で從來からある他の周知のトリパノゾーマ治療劑に遙に優るのである。其他 **バイエル 205** 號の一大長所は確效ある豫防劑としても亦睡眠病に用ひらるゝ點である。家畜の治療に對しても同樣に **バイエル 205** 號即ち **ナガノール Naganol** は有效である。

有名な學者に引卒された吾社企圖のアフリカ内陸への遠征は實に大規模の實驗を行つたのであるが，遂に熱帶地に即した狀況の下で正しい用法を充分に檢討することが出來た。

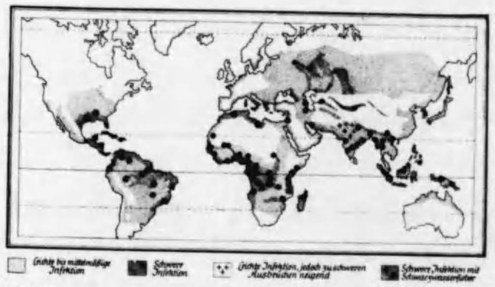
バイエル 205 號（＝**ゲルマニン**）の發見が如何なる意義を齎したかは牛津大學の生物學者ハックスレー Huxley の言が之を雄辯に物語る。

> » **バイエル** 205 號（＝**ゲルマニン**）の發見は聯合國にとり恐らく最初に要求された彼等の賠償金の全額以上に貴重のものであらう « 云々

マラリア

Malaria

マラリアは全世紀を通じ，全世界の持つ最大の關心事であつた。多年倫敦熱帶病研究所長たりしバルフォーア Balfour の報告によれば，マラリア罹病者數は毎年約七億人に上り地球上の全人類の三分の一を占むるといふ。近年に至るまでマラリアの療法はキニーネ一點張りであつた。而かもキニーネ療法はそのものが進歩した生物學的知見によつて不確實であることの明確にされた時ですら尙且つ盛に用ひられてゐた。國民病としてのマラリアの積極的療法は併し人體—蚊—人體の圓環を何處かで遮斷することによつてのみ達成されるものである。然るにキニーネの最大缺點とする處は熱帶マラリアの半月形(ハルブモンド)に對しては無效なることであつた。其他キニーネには副作用があるので決して理想的治療劑とは稱し難かつた。就中黑水熱と稱し，之れに罹患せる患者の多數が死の轉歸をとるといふ恐る可きマラリアの合併症は通常キニーネに依つて誘發せらるゝか，若しくは非專門的キニーネ療法

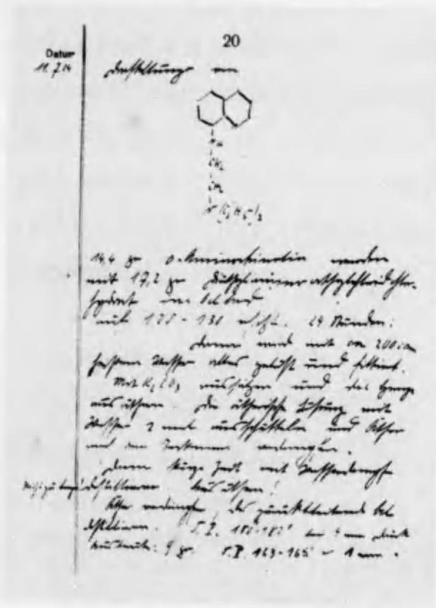


Weltkarte über die Verbreitung der Malaria

nach „Tropical Medicine" v. Manson u. Wenyon. Aus: 1945 J. Verlag J. & A. Churchill Ltd. London

の遂行によつて發生するものである。加之キニーネを以てする正規的根本療法は比較的長期間，即ち少くとも三～四週間を要し，尙八～十二週間といふ至適キニーネ療法ですら再發を免れ得ざる有樣で，例へば三日熱マラリアでは五十～七十%の再發率を見る。されば一層改善されたるマラリア治療劑を得んとする希望は實に當然のことであつた。

然るに此希望を一度び實驗に移して見た時に思はざる大障碍に打つかつた。それは人類マラリアが動物へ移植感染し得ないといふことであつた。その結果吾々は合成した種々の化合體に就き一々之れが效力を檢査し得る模範的實驗方法を考案す可き必要に迫られた。鳥類マラリア(**Pl. praecox s. relictum**)を檢定の材料として組織的にマラリア治療劑の檢査を行つたのは實に吾社の化學療法學者レール Roehl の功績であつた。



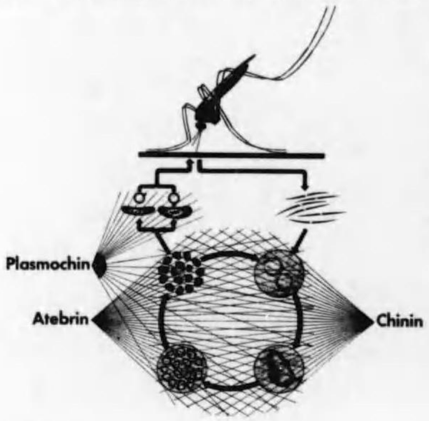
プラスモヒンに關する最初の實驗所記錄

初めヒノリン核を鹽基性たらしむる實驗は失敗に終つた。又古くから四日熱マラリアに有效なることの知られてゐたメチーレンブラウに長い脂肪族の側鎖を導入する實驗も不滿足に終つた。然るにメチーレンブラウの分子に鹽基性アルキール基を導入した時茲に初めて鳥類マラリアの寄生虫に對し著しく良好に作用することを知るに至つた。

茲に於てメチーレンブラウに關する知見をそのまゝそつくりヒノリン分子へ當て嵌めて見た。

既に最初に得た物質即ちヂエチルアミノエチル-8-アミノヒノリンは之をキニーネと比較するに非常に良い成績を示した。然るに或精神科で人工的にマラリアに感染せしめた麻痺性痴呆患者に實驗を行つた所本劑が人類には大した影響を持たぬことを知つたので，初め其成績に多大の希望をかけて見守つてゐた研究者達はいたく失望した。併し一旦落膽はしたものゝ直ちに勇往邁進，彼等が正しきコースを進んで行きつゝあることに想到した時誰しも成功を疑ふものはなかつた。併しその途上には尙幾多の障碍が横たはり，カナリア鳥が突如罹患するなどの故障百出し多數の實驗がその爲に無駄となつたことさへ屢々あつた。

然るに後日**プラスモヒン Plasmochin** と稱した製劑を用ひて試みた實驗は非常に好成績であつた。最初の臨牀的研究に於てミューレンス Muehlens とレール Roehl とは全く無關係に**プラスモヒン**にはキニーネに缺如せる性質の有ること，即ち熱帶マラリアの生殖體（所謂半月）に對し之を死滅せしむる性質のあることを發見した。此發見によつてマラリア療法は多大の進歩が齎らされ，茲に全く新基礎の上に置かるゝに至つた。ロバート・コッホ Robert Koch が曾て述べた希望，即ち藥物を用ひて人體—蚊—人體なるマラリア寄生虫の發育環を切斷し度いと云つた希望も此**プラスモヒン**の發見によつて美事充たされたのである。

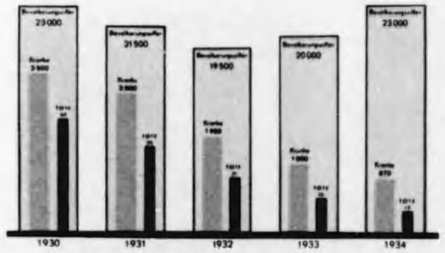


プラスモヒンには今述べたやうな長所があるが，それにも拘らず他方又期待に背いた點もあつた。それは熱帶マラリア療法に於てマラリアの症狀を發現せしむる非生殖體，即ちシツォント（繁殖體）に對する本劑の作用がキニーネに劣ると云ふことであつた。茲に於てキニーネに**プラスモヒン**を併用して**ヒノプラスミン Chinoplasmin** を作つて見た處**プラスモヒン**の作用は之れによつて完全となつた。此療法は併し可なり長期を要し，通常十四～二十一日を要するので尙未だ理想的シツォント劑は發見されなかつたわけである。

然るに苦心の結果アルコオキシ置換性アミノアクリヂン化合體 alkoxy-substituierte Aminoakridinverbindungen を得ることにより，そのものが著明の作用を有することが知られた。既にレール Roehl もアクリヂン列に於て何か希求してゐる化合體が見出されるものと確く信してゐた。そこで彼はそのものに「マラフラヴィン Malaflavin」といふ假稱を附けた程であるが，彼はその藥物はマラリアに對して作用する**トリパフラヴィン**即ちアクリヂン誘導體でなければならぬと考へた。» 予はマラフラヴィンが發見されぬうちは死に度

くない« と短期休暇をとつた或日ラグサから**アテブリン**の共同發見者たるドクトルミーチュ Mietzsch 宛に手紙を寄せたことがあつた。それが奇しくも最後の挨拶であつて，彼は間もなく敗血症に罹り突然敢へなく逝去した。研究者の悲しむ可き運命でありしよ！。

各種の實驗は凡ての化學療法上の研究と同樣に此研究に於ても素晴しい意義を齎らした。プラスモヂゥム・プレーコックスで感染せしめたカナリア鳥に於ける檢定法を用ひてシツォント劑が發見されたが，それは殆ど偶然と稱してよいのであつた。熱帶マラリアではキニーネのシツォント作用と**プラスモヒン**のガメート作用の相違があれ程著明にあらはれたのに，カナリア鳥試驗に於てはそれが現はれて來なかつた。即ちキニーネと**プラスモヒン**とは鳥類マラリアに對しては根本的の相違を示さずして，只量的の效差を現すのみであつた。茲に於てゴドイ Godoy 及びラコルテ Lacorte の研究に倣ひ，吾社實驗室に於てはライスフィンケン Reisfinken（四十雀に似た小鳥）のヘモプロテウス（**Haemoproteus**）感染を利用し希望通りの實驗條件を發見した。**アテブリン Atebrin** と稱して治療に用ひられた合成アクリヂン化合體は實に吾人が永い間求めてゐたシツォント劑であることがわかつた。此實驗室内の研究に基きシオリ Sioli は**アテブリン**を麻痺狂患者の接種マラリアに就いて實驗してその有效なることを確めた。1930年マラリア流行地で初めて本劑を自然に感染した患者に用ひた或る實驗者は**アテブリン**の發見者宛に次の手紙を書いて總括的臨牀經驗を報告した。



Abnahme der Malaria-Erkrankungen und -Todesfälle auf Plantagen in Malacca durch Anwendung der synthetischen Heilmittel Atebrin und Plasmochin

» そこでシツォント劑が發見された。而して予は貴下に此最新の發見に對し喜悅を以て滿腔の祝意を表する次第である «

アテブリンの特色は作用が正確なるのみならず，忍容性の佳良なること，並にキニーネに比して治療日數の遙に短い點である。特に**アテブリン**は黑水熱やキニーネ特異質に對しても心配する必要なしに投與が出來且つ之等の症例に於て實に救命的に奏效する。更に特記す可きは**アテブリン**療法の再發率はキニーネ療法のそれに比し甚しく低く且つ**プラスモヒン**と併用すれば更に再發率を低下せしむることが出來ることである。されば吾人は今日此二つの合成治療劑**アテブリン**及び**プラスモヒン**を用ひて人類マラリアの如何なる病型をも治癒せしむることが出來るやうになつたのである。

アメーバ赤痢

Amoebendysenterie

アメーバ赤痢の治療も**ヤトレン Yatren** 及び**リヴノール Rivanol** なる二製劑によつて更に特效劑を增すに至つた。エメチン療法の效果は此兩劑の爲に著しく强化さるゝに至つた。**ヤトレン**にはアメーバを殺す作用以外に尙身體の防衛機能に對し間接の影響を及ぼす。然るに**リヴノール**は病原體に對する直接作用と同時に腸の痙攣を除きて腸管を鎭靜せしめ且つ鎭痛的に働く。

此二製劑が熱帶，亞熱帶に蔓延せるアメーバ赤痢に對する最新治療劑として如何なる意義を有するかは，ツァイス Zeiss 及ローデンワルド Rodenwald 著「衞生學及防疫學提要」(1937年) に掲げてある次の總括を見ても分かる。

» エメチン療法は根治を齎らすこと極めて稀なるに反し，此二新製劑を用ふれば急性アメーバ赤痢は速に根治する«

カラアザール

Kala-Azar

アンチモンを使用し出したのは古い昔のことで即ち 1604 年に發表されたバジリウス・ヴァレンチヌス Basilius Valentinus 著「アンチモン凱旋車」Triumphwagen Antimonii なる書は他の文獻以上にアンチモンの汎用を促すことに貢獻した。然るにアンチモンに對する興味

は其後次第に薄らぎ，1910 年に發行された或る權威あるアンチモン教科書中には

» 吐酒石は有效ではあるが，併し不合理な吐劑なれば無くもがな «

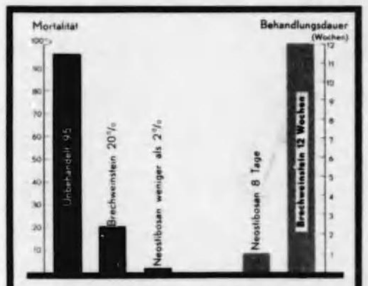
とすら書かれてある。

かくてアンチモンが近代的療法，即ち化學療法に使用され出したのは漸く 1907 年のことで，即ちトリパノゾーマで感染せしめたラッテに吐酒石を注射して，少くとも一定期間は寄生蟲を消滅し得ることを觀察したプリムメル Plimmer 及びトムソン Thomson の研究を以て嚆矢とする。その後間もなく吐酒石が人類睡眠病並に動物のトリパノゾーマに對し一定の治效力を有することが發見され（ブローデン Broden，マンソン Manson，ホルンビー Hornby），次で 1913 年ブラジルのヴィアンナ Vianna は其地方に流行してゐる皮膚ライシュマニア病が吐酒石によつて影響を蒙ることを發見した。1915 年ナポリのヂ・クリスチナ Di Christina 及びカロニア Caronia は小兒のライシュマニア病に對する治效に就き發表する處あり，同年ローゲルス Rogers からも本療法が英領印度のカラアザール大流行に用ひられた。その效果は大體に於て良好ではあつたが，併し吐酒石療法を行つたにも拘らず本病の死亡率は治療を受けた患者の十五~二十五%を上下する有樣であつた。その上斯くの如き療法は二~三ヶ月を要するのみならず吐酒石は多數患者の忍容する所とならず，假令治癒しても後に重い健康障碍を殘す狀態であつた。

吐酒石で數十萬の人々は假令救命されたとは言へ，併し尙數萬の人々は吐酒石療法を行つたにも拘らず或は死亡し，或は大量投與の犧牲となつて健康を害し癈殘の身となるに至つた。茲に於て合成化學の力により，治效力は吐酒石と同等であるが毒性や不快副作用の全くないアンチモン化合體を求めんとする希望が當然の歸結として起つた。

そこで數百種の有機性アンチモン化合體が吾エルバーフェルド研究所の化

學者シュミット博士 Prof. Schmidt によつて次々と試製された。そしてマウスのトリパノゾーマ感染に對し如何なる治療價を有するかが吾化學療法學者の手許で永い年月根氣よく試驗された。それまではカラアザールの病原體を用ふる模範的實驗は少しも行はれてゐなかつた。吾化學療法研究室では併しヤマネズミ (**Hamster**) が容易にライシュマニアに感染し，且つ新化學療法劑の效價檢定用に恰好の試驗動物であることを發見したので，此結果長年月に亘る成績體として遂に**ネオスチボザン Neostibosan** が發見されたのである。



Fortschritte der Kala Azar-Behandlung durch Einführung von Neostibosan

カラアザールに於ける**ネオスチボザン**の臨牀試驗は吾人が曩に研究室內實驗によつて抱いてゐた期待を裏切らなかつた。即ちナピーエル Napier は多年實驗の結果，カラアザールの最重症例ですら平均八～十回の注射により九十%まで治癒する。之に反して吐酒石では早い場合でも三十～四十回の注射，即ち約十週間といふ永い治療を要することを知つた。即ち往時悉く死の轉歸をとつたカラアザールに對する化學療法問題は合成工業の偉力により茲に全く理想的に解決を見た次第である。

ビルハルチア病

Bilharziosis

アンチモンを以てするビルハルチア病の治療的可能性が明かになつたのは比較的後のことであつた。その研究は特にマック・ドナーグ Mac Donagh の發表によつて促された。併し吐酒石療法が應用され出すや直ちに非常なる缺陷が曝露し，それが爲特にエヂプトでは從來八十%もの住民が感染してゐたが

それに對する大衆療法が困難となるに至つた。又長期療法は中毒症狀の爲と經濟的關係の爲に患者の一部分にしか適用されなかつた。然るに吾社の三價アンチモン化合體なる**アンチモザン Antimosan** を以てした實驗は可なり良好の成績を示したので之れに鼓舞され更に改良**アンチモザン**を作らんとし，殊に忍容性の改善に意を用ひ，遂に**フアヂン Fuadin** なる一新化合體即ち化學的にはアンチモン（三價）ビスブレンツカテヒンヂスルフォン酸ナトリゥムなるものを作つたが，そのものゝ長所は毒性に乏しきと筋肉內注射の可能なる點に於て從來の吐酒石に優り，特に經濟上重要な點は療期を著しく短縮せしめ得ることであつた。そこでエヂプトにとり特に重大な此研究成績に對しエヂプト國王ファード Koenig Fuad は多大の興味をもたれ，その成功を表彰する意味で，本劑に**フアヂン Fuadin** なる名稱を與ふることに同意されたのである。

之を要するに「**バイエル**」は熱帶病學界に於ても亦極めて重大な開拓者的研究をなし遂げたと僭越乍ら主張し得る次第である。併し又多年吾研究室と，熱帶醫學者，熱帶及び亞熱帶地方の醫師との間に緊密なる共同研究が行はれたればこそ，茲に貴重なる多數の治療劑が發見された次第でもある。

吾ホルモン

HORMONE

社ヘキスト工場で 1904 年に初めて成功した副腎髓質ホルモンの合成は續いて吾研究室に於ける新らしい研究領域を開拓した。即ち最初にホルモンを合成し得たといふ吾社の名譽は更に多數の他の重要なる成績體をも發見せしむるに至つた。**ズプラレニン Suprarenin** と稱し今日廣く應用されつゝある副腎ホルモンの合成史はホルモンの研究が如何に困難なものであつたかを吾々に示すものである。即ち副腎の內分泌的意義がアヂソン Addison によつて發見されてから 1895 年に至るまでの永い間にはオリバー Oliver 及びシェーファー Schaefer によつてその生理的作用が確實にされ，1901 年には高峰及びアルドリヒ Aldrich が該ホルモンを結晶體として得ることに成功した。之等の研究はその後の研究に對して全く新らしい途を開いた。それが爲多數の研究者はアドレナリン Adrenalin の構造式を決定し或は又合成をも企てた。然るに未だ何人も完全なる合成をなし遂げ得なかつた時に方り**ズプラレニン**を合成してホルモンの合成に最初の凱歌を擧げたのは實にヘキスト工場のストルツ Stolz であつた。

同樣に甲狀腺問題も早くから吾社に於て研究せられ，そこで初めて製られた製劑の一ッは單に甲狀腺を乾燥して作つただけの從來の製劑に比し非

研究實驗室

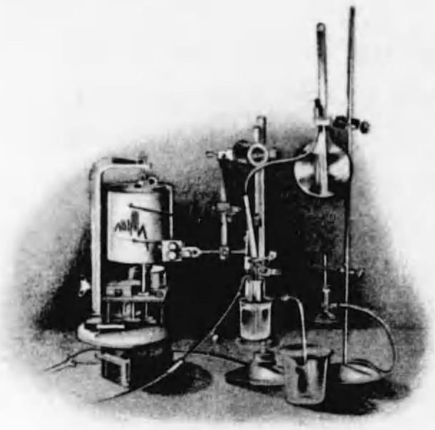
常に進歩したもので，それは最初バウマン Baumann が手をつけ，次で 1896 年吾エルバーフェルド工場に於て創製された**ヨードチリン Jodothyrin** であつた。その後ケンダル Kendall (1919年) によつてチロキシン Thyroxin が發見せられ，又ハリングトン Harrington (1926年) によつてチロキシンが合成され，それ等によつて甲狀腺問題は一大轉換を見るに至つた。然るに其後更に詳しく甲狀腺物質の藥物作用や臨牀研究が行はれてからチロキシンは確に重要な礎石 (**Baustein**) であるには相違ないが，併しそれは甲狀腺ホルモンの一部分に過ぎずして天然ホルモンの全的作用はないといふことが判明した。

茲に於て最近再び分子の高いチレオグロブリン類似物質に注意が向けられ，強力な水溶性チレオグロブリン體を甲狀腺の膠質成分 (コロイド) から分離することに成功したが，そのものは夾雜物が全くなく，忍容性もよく，力價も檢定せられ，又用量の正確をも期し得る甲狀腺製劑であり，**エリチーラン Elityran** なる名稱で實地臨牀に提供された。此強力甲狀腺製劑中には甲狀腺

全ホルモンが天然自然の形態 die native Form で存在するからして，恰も內分泌により血行內へホルモンが移行した時と同一狀態若しくはそれに近似した狀態を示してゐる。要するに**エリチーラン**の發見は吾人の考へでは，古いバウマン Baumann 及びオスワルド Oswald のチレオグロブリンから出發して先づチロキシンの合成を見更に再びチレオグロブリン體に歸つた興味ある研究の環を作つたものである。

即ちチロキシンは臨牀上の要求を完全に充たし得なかつたので，研究の方向は再びチレオグロブリンに向ひ，かくて生物學的實驗で得た力價標準法を利用して再び天然の總成分を捕捉せんとしたのである。

腦下垂體各種ホルモンに關する研究は吾工場に於て**ヒポフィジン Hypo-**



physinに關する研究で先づスタートを切つた。本劑は下垂體後葉の有效成分を含むものであるが，1929年に至り**ヒポフィジン**は二つの因子即ち**ムフィラン Muphyran**（獨逸名 **Orasthin**）と稱する子宮滑平筋に對してのみ作用する成分と，**トネフィン Tonephin** と稱する腸管並に血管の滑平筋に對して興奮的に作用し，尙其上水分排泄を抑制する二つの成分に分離された。**ムフィラン**の長所は子宮に對して撰擇的に作用するので產科に於ける陣痛微弱並に後產出血に應用せられる。その際他の後葉エキスに見るが如き血壓や腸蠕動並に利尿に對する副作用を呈することがない。即ち之等の副作用が完全に除去されてゐる。

吾エルバーフェルド工場で作られた**プロラン Prolan** 及び吾ヘキスト工場で作られた**プレロバン Preloban** が性的障碍の治療に用ひられてからは此領域の治療も全く革新を見るに至つた。**プロラン**には向生殖腺性ホルモン das gonadotrope Hormon が含まれ，その上尙他の有效成分即ち下垂體前葉全エキス中に含まれてゐる成分も含まれてゐる。**プロラン**の市販品は初めて正確な檢定法を發見したツォンデック Zondek 及びアシュハイム Aschheim の實驗に基いて力價が檢定されてゐる。

プロランは女性生殖腺の機能障碍に對して特殊の治療的意義を有するものであるが，其後の研究は更に下垂體と他の內分泌臟器との間の相互作用に關しても新知見を齎らした。それによれば下垂體前葉は向生殖腺性ホルモンの他に，向甲狀腺性，向副腎皮質性，向膵性及び發育性ホルモンをも含むものである。併し乍ら全オルガニスムスに對する之等前葉有效物質の影響に就いては未だ究明さるゝに至つてゐない。其上前葉の他の多くの機能は，そのメカニスムスが未だ充分に闡明されてはゐないし，尙又以上のものとは全く別個の特殊固有ホルモンも一部では存在してゐるであらうと考へられてゐる。

又前葉には恐らくホルモン性中樞臟器 ein hormonales Zentralorgan が存在するであらうと考へられてゐる。されば爾他內分泌腺に對する前葉の多面的關係に鑑み，**プレロバン**を特に注射の形式で與へる時，性的機能障碍や種々の代謝異常が最も好影響を蒙ることは明瞭である。

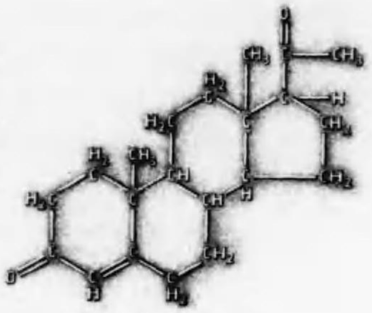
ホルモン研究の他の領域に於て急速な進步を遂げたものは恐らく女性生殖腺有效物質であらうと思はれる。又之れに關する實驗からホルモンの分離法や至純ホルモンの製造を效果的に行はしむる適當な檢定法も發達した。併し何と云つても卵胞ホルモンの確實な檢定法はアルレン Allen 及ドアジー Doisy の功績に歸せねばならぬと思ふ。それに反し卵胞ホルモンの構造式を決定したのはブテナント Butenandt の功績である。既に吾社が 1928 年に結晶として取出した純粹の卵胞ホルモン劑**ウンデン Unden** は國際聯盟衞生委員會規定の國際的標準物質エストロン Oestron 又はエストラヂオールモノベンツォアート Oestradiolmonobenzoat の效力と比較して力價の定められたもので，本劑は經口，經直腸並に注射劑として用ひられ，常に用量の正確を期し得る製劑である。

卵巢性諸障碍の治療に對し非常な進步を齎らしたのは吾ヘキスト實驗室で特殊の方法の下に合成された黃體ホルモン Corpus-luteum-Hormon である。殊に此**ルトレン Lutren** が合成されてからは從來比較的高價なりし藥物も著しく廉價に提供されるやうになつた。

特に**ルトレン**は流產の危險を防止する爲や，或は子宮粘膜の分泌相への移行變化が不完全の爲の婦人科的出血，例へば子宮出血，腺囊腫性增殖，靑年性出血等を惹起した場合に用ひられ，又二次的無月經にも好んで**ウンデン**と併

用される。

男性生殖腺障碍の治療にはヘキスト創製の**ゲラミン Geramin**（獨逸名 Erugon）が使用される。本劑は特殊の製法によつて得られた腺の完全エキスであつて其力價はペツァール Pézard の發見した鷄冠試驗法によつて鷄冠單位 Hahneneinheiten (H.E.) を以て表示されてゐる。されば本品の生理作用は確實であり，且つ常に同一なることが保證されてゐる。以前に尿からアンドロステロン Androsteron を得た時，人々はそれを以て男性ホルモンが發見されたと考へた。然るに其後研究が段々進んで行くうちに著しき相違のあることが發見された。即ち睪丸から作つた製品を尿から製した製品若しくは合成アンドロステロンと比較すると，化學的にも，將又生物學的にも之等の間に著しい相違のあることが分つた。



ルトレン

曾て吾研究室で得た所見にも之れと同樣にアンドロステロンは鷄冠に對して極めてよく作用するが，**ゲラミン**とは反對に去勢後に萎縮したラッテの精嚢上皮には餘り作用せず，詰り上皮をして最早完全に分泌期に移行せしめ得ないことを示した。されば腺製劑は少くともアンドロステロン以外に尙他の物質を含み，それが效價は鷄冠法では充分に認識することの出來ぬことが分かつた。茲に於て睪丸エキスから發見分離されたテストステロン Testosteron といふ成分が鷄冠に對して比較的强い作用を呈する傍ら更に去勢ラッテの精嚢に對しても極めて著明に作用して之を發育せしめ，此際アンドロステロンの凡そ五十倍も强力に働くことが分かつたのである。

併し乍らテストステロンはそれだけでは未だ完全な男性生殖腺作用を發揮

睪丸ホルモンの活性力價測定法

し得ない。然るに**ゲラミン**は從來の經驗によれば臨牀上頗る有意義な他の成分をも尙多く含んでゐる一種の腺複合製劑である。

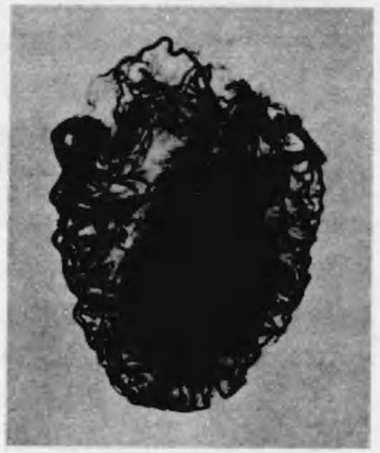
インシュリンの研究はヘキスト工場でも極めて熱心に行はれ，インシュリン製出法やその得量も年々改善されつゝあり，その結果インシュリン療法は低階級の患者，換言すれば凡ゆる階級の患者に對し普遍的且つ實際的に行はるゝに至つた。更に研究は一段と進歩しインシュリンを結晶として純粹に取出すことにも成功し，今日「**バイエル**」**インシュリン**の製造には凡て此方法が用ひられてゐる。遷延作用を有するインシュリンを得んとする吾社の研究は全然新らしい見地から最近其完結を見るに至つた。

副腎皮質ホルモンを得んが爲に副腎を處理する場合に，吾々は皮質の有效物質を髓質成分から完全に分離せんとして色々努力した。而して遂にヘキスト工場獨特の製法により**イリレン Iliren** なる製品を得ることに成功したが，此**イリレン**は經口的に與へられた場合でも皮質ホルモンの作用を完全に發揮し得るものである。何故かといふに，**イリレン丸 Iliren Pillen** には小腸で初めて溶解する特殊の人工被膜が施されてあるから經口的に投與されても其有效物質は胃で破壞されないからである。

又內分泌腺中には存在しないが，併し種々の臟器組織內に存在する身體固有の他の有效物質を系統的に檢査する研究に於ても吾研究室は非常な貢獻をなした。即ち吾ヘキスト工場では諸大家から記載された所謂心臟ホルモン

Herzhormon 即ち血管有效性ヌクレオシード分屑を抽出し，**ラカルノール Lacarnol** と命名して發賣したが，之のものは狹心症や種々の血管病若しくは神經痛等に盛に應用されてゐる。

治療上重要の役割を演じたのは數年前吾エルバーフェルド工場で製造された血行ホルモン Kreislaufhormon **カリクレイン Kallikrein**（獨逸名 Padutin）であつた。該ホルモンは血行中には活性狀態で循環するも，之のものは抗賦活體（インアクチバトール）の共同作用を受け其大部分が不活性狀態となる。併し**カリクレイン**には該ホルモンが活性狀態で含まれて居るから，その重要な特性，即ち最小末梢血管に對する擴大作用を完全に營むのであつて，それ故動脈性血行障碍は除去せられ，心臟の血液搏出量は增大し，分時搏出量も大となり，血行も速かとなり，血壓も下行する。從つて**カリクレイン**の適應症は頗る廣範圍である。併し初老期の循環異常や血行の不全に基く組織榮養障碍等，凡て斯かる種類の疾患に對して特に有效である。



肝臟造血物質の化學は未だ餘り知られてゐない。尙又肝臟エキスも其製法の如何により其效力も一定でない。吾**ナグラボン Nagravon**（獨逸名 Campolon）は注射用肝臟エキスの嚆矢であるが，此エルバーフェルド工場獨特の製法によつて作られた**ナグラボン**は肝臟療法の發見者ミノート Minot が作つた惡性貧血に有效な分屑 G（Fraktion G）の濃縮液である許りでなく，そのものよりも更に多くの肝臟特殊有效成分を天然自然の儘に含んでゐる多價臟器エキスと見做されてゐる。されば**ナグラボン**は

惡性貧血に有效なるのみならず，其他種々の原因から來る續發性貧血，就中マラリヤ，黑水熱，寄生虫病後の貧血や新陳代謝障碍，アレルギー性疾患，スプリュー病，其他病後の恢復期にも用ひられ，之れに關する業績は各國の專門雜誌に就いて見るに今日旣に三百に垂んとしてゐる。

此短稿は單に吾研究室內にて成功した多數の業績や，ホルモン研究に關する諸問題に關する管見に過ぎないが，然し乍らこれは多數の研究がホルモン若しくはホルモン樣物質領域に於ても如何に結實的治療效果を齎らしたかを知るに足る適切な例である。

ヴィタミン

VITAMINE

ホルモンと同様に驚異的大發展を遂げたのはヴィタミンである。茲に於ても亦吾社の研究はヴィタミンの化學やその生物學問題に寄與する處が甚だ尠くなかつたし尙又科學に基礎づけられた各種製劑によるヴィタミン療法の發達をも促した。實にヴィタミンは生命を保持する上に貴重な榮養に貢獻した許りでなく，それ以上更に重大な治療劑としての意義をも有してゐるのである。

ヴィタミンの研究は周知の如くアイクマン Eijkman の觀察から出發したものであるが，1897 年アイクマンは家鷄に脚氣に酷似した病氣の起ることを觀察し，その際米糠中に特異的四肢麻痺の發生を抑制し得るが如き物質の存在を證明した。此觀察は併し遙か後年ステップ Stepp，ホプキンス Hopkins 等の廣汎且つ組織的の榮養試驗により初めて正確なことが認められたのである。即ちこの研究に依つて食品中には人間や動物の發育上必要缺く可からざる他の未知の物質，詰りホプキンスの所謂「副養素」accessory food factors の存在することが判明した。

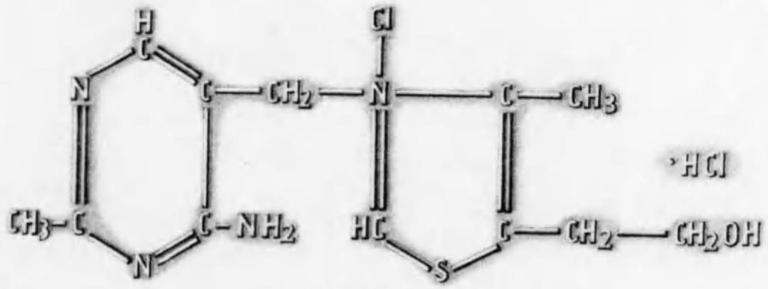
而して 1912 年にフンク Funk は米糠から實驗的鳩脚氣に對し非常に有效に働く物質を製出することに成功し，彼はこれをヴィタミン Vitamin と命名したが，フンクは併し此新しい生命保持上重要な物質が窒素含有の植物鹽基

エルバーフェルド工場內學術研究所

であると考へた。其後此命名は各種ヴィタミンの命名にも用ひられ，假令久しい以前から多數のヴィタミンがアミン級の物質ではないと言ふ事が知られてゐたとは謂へ，今日に至つても尙依然として此名稱が使用されてゐる。

ヴィタミン領域の研究は非常に盛ではあるが，それにも拘らずフンクの發見後漸く二十年を經て初めて吾生理學研究室に於てゲッチンゲン大學化學教室と共同的に研究し酵母からヴィタミンB_1を至純の狀態で取り出すことに成功した。併しそれはヤンセン Jansen 及びドナート Donath 兩氏 (1927年) が米糠から結晶として分離した後未だ間もないことであつた。

即ちアイクマンの記念す可き發見後四十年を經て漸くヴィタミンB_1の正しい化學構造式が吾エルバーフェルド工場に於て決定せられ，更に 1936 年の春該工場に於て此ヴィタミンが初めて人工的に合成せられ，茲に於て該ヴィタミンの化學研究が全く完成を告ぐるに至つたのである。此ヴィタミンB_1製劑なる**ベタキシン Betaxin** は脚氣に有效な許りでなく，それにも增して全然



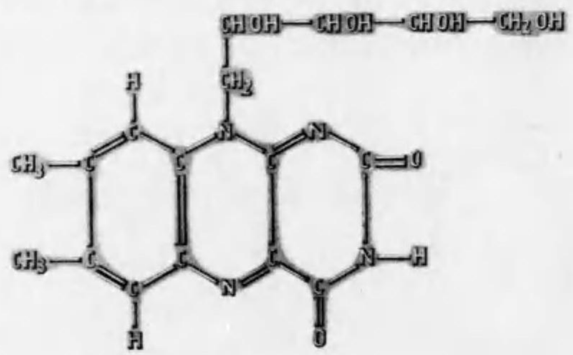
ベタキシン

新らしい適應領域を開拓した。

ヴィタミンB1低下症 B1-Hypovitaminose は他の疾病の爲にヴィタミンB1の消費が高まつたり，或は消化機能障碍によるヴィタミンB1吸收不良等の爲に起るものであるが，その症狀は食慾缺乏，筋肉薄弱，四肢痛，知覺異常，浮腫傾向，血壓低下，代謝障碍を呈し，更に此ヴィタミン低下症が持續すれば一層著明なヴィタミン缺乏症 Vitaminmangel の症狀を呈し，又多發性神經炎，神經痛，妊娠及產褥性神經炎，糖尿病，中酒性神經炎等をも併發する。

然るに**ベタキシン**は之等神經系の病的狀態を除去する上に頗る重要のものであり，殊に傳染病や惡性貧血の結果起る脊髓變性症（ミエローゼ）に有效である。**ベタキシン**に就て之れ迄知られた適應症は非常に多數あるが，それに依れば本劑の應用範圍が如何に廣汎であるか，且つ此ヴィタミンが純粹に作られてから日尙淺きに拘らず如何に重大の意義を有するに至つたかゞ分かるのである。

尙エルバーフェルド實驗室で盛に研究された他のヴィタミンB 族にヴィタミンB2がある。此ものは吾研究室では既に合成されて「**バイエル**」**ラクトフ**



「バイエル」ラクトフラヴィン

ラヴィンLactoflavin »Bayer« なる名稱の下に提供せらるゝに至つた。而して本ヴィタミンの化學的研究はその臨牀的研究に比すれば非常に進捗した。何故かと言ふと該ヴィタミンに對する確たる適應症は未だ決定されてゐないのである。

併し乍ら**ラクトフラヴィン**は黃色酸化酵素の礎石 Baustein des gelben Oxydationsfermentes 及び凡ての細胞內に存在する生理的還元酸化體 physiologischer Redoxkoerper と看做されて特殊の意義を有するから，**ラクトフラヴィン**の特殊適應領域も近き將來必ずや判明するに至るであらうと思はれる。之れは想像ではあるが，例へば索狀性脊髓變性症（**funiculaere Myelose**）や舞踏病の如き神經系の疾患にはヴィタミンB1缺乏が併發してゐる外更に恐らくは**ラクトフラヴィン**缺乏症も併存してゐるのではないかと考へられる。

既に 1906 年にホプキンス Hopkins は佝僂病と一定生活必樞物質との間には或關係が成り立つものと考へたが其後動物實驗より鷄に缺乏食を與へると其結果として佝僂病樣疾病の發生することが確められた。而して之のものは肝油の投與により抑止されるので人々は肝油は抗佝僂病性ヴィタミン das antirachitische Vitamin を含むものと考へた。

佝僂病

未治療　　ヴィタミンDにて治療

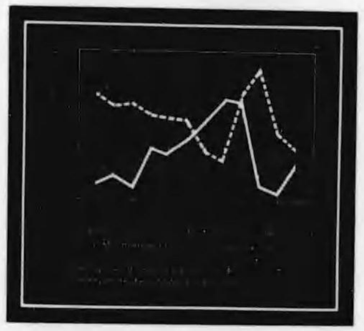
其後に於けるヴィタミンDの研究にヒントを與へたのは人間の佝僂病が紫外線の照射によつて治癒し得るといふことであつた。之れは又他の種々の物質を紫外線で照射する實驗の出發點ともなつた。その結果照射によつてヴィタミンに換るプロヴィタミン Pro

vitamin なる前階級物の存在が肯定された。此プロヴィタミンはステリン系の物質でエルゴステリン Ergosterin なることが發見された。エルゴステリン照射に於ける化學的機轉の闡明は實にウィンダウス Windaus の不朽の功績である。併し此研究こ純ヴィタミンの製造こは非常に困難な事業であつた。

然るに 1932 年に吾エルバーフェルド研究所ではヴィタミンDを純結晶物質こして製造するここに成功したのである。此ものが多數の他の照射成績體を含んでゐる爾他製品こ比較して異なる點は，純粹のヴィタミンD_2こ看做さるゝ點である。ヴィタミンDの治療及び豫防上の意義は吾人が既に極めて多數の文獻に就いて見る如く頗る重大なものであるが，併し茲には本劑に就いて詳述するここを省略する。

ヴィタミンDの研究に關聯して，照射の際に得られた中間成績體なる **A. T. 10** 號（**A. T. 10**）に就いても少しく述べて見やう。本劑はカルチゥム代謝に及ぼす副甲狀腺ホルモン作用を有するものであつて，從つて此ホルモンは副甲狀腺剔出後や其不全症に依つて基けらるゝ所謂缺落症狀の治療に或程度まで有效に用ひられるのである。

ヴィタミンAに關する研究はヴィタミンDに關する研究こ密接の關係を有してゐるが，併し久しい間肝油中に含まれてゐるヴィタミンAはヴィタミンDこ同一物質なりこ考へられてゐた。然るにバター及び肝油のヴィタミン含有量が比較定量された時，茲に初めて兩ヴィタミンの相違點が明確こなるに至つた。併しヴィタミンA研究上の困難は此ものを純粹に取出し得ざる點で



あつた。然るに此困難も解消され，非常に濃縮され且つ又力價の檢定されたヴィタミンA製品が吾社に於て作られ，**ヴォガン Vogan** こ稱して提供されたのである。

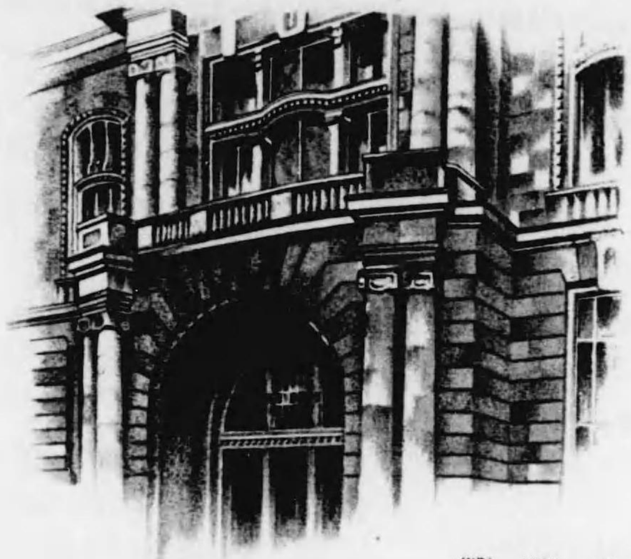
この「上皮保護」ヴィタミン „Epithel-Schutz"-Vitamin の化學構造の闡明に就いてはこれまでステーンボック Steenbock の研究が特に重要であつた。これに依れば植物中に含まれてゐるカロチン Carotin はヴィタミンAの母體即ち前ヴィタミン（プロヴィタミン）であるこいふのである。ヴィタミンA研究の當初には此ヴィタミンの治療的應用の可能性に就いては餘り多くの事柄が知られてゐなかつた。然るに其後に至り次第に大切な適應症が數々判明するに至つた。例へば夜盲症，上皮乾燥症，角膜軟化症，皮膚及び粘膜機能障害や，氣道の加答兒性疾患，或は又胃酸低下症だこか，輕度の甲狀腺機能亢進症等の適應症にヴィタミンAは有效であり，その他肥胖療法の目的にも用ひらるゝに至つたのである。

ヴィタミンCも亦吾社から化學的至純の狀態に合成せられ，**カンタン Cantan** なる名稱の下に發賣された。**カンタン**の特性は酵素性機轉に對する觸媒的影響であるが，此ものは只單に壞血病やメルラー・バロー氏病の如き本格的ヴィタミンC缺乏症に對してのみでなく，特に前壞血病性狀態や各種出血，出血性素質，貧血，小兒榮養障碍（ヂストロフィー），其他骨及び齒牙の鑛質代謝障碍にも有效である。又傳染性疾患の際に見るヴィタミンC缺乏狀態に本劑を用ふれば疾患の經過に好影響を齎らす。其他ヴィタミンCは卵巢黃體に對して或る種の刺戟作用を營むもので，妊娠惡阻や習慣性流產にも用ひられ，しかも極めてよく奏效するのである。

要するに之れ迄研究されたヴィタミンの悉くは吾社の研究によつても亦凡て治療劑こして應用さるゝに至つた。然し乍ら此種の研究は今日未だ其終局を告ぐるには至つてゐないのである。即ち新らしい問題は更に相繼いで起る

といふ有様である。申すまでもなくこのヴィタミン領域に於ても，他の凡ての領域に於けると同様に研究と臨牀とが緊密に握手して諸問題の解決に當らなければ赫々たる成果を見るには至らぬのである

レーベルクーゼンに於ける錠劑及びアムプーレ製造所



營業機構の發展

WERDEN DER ORGANISATION

今日の盛大なる吾工場及び研究所も最初は甚だ微々たるものであつたが，不斷の努力によつて斯くも發展して來たのである。之と共に吾營業機構も逐年擴張に次ぐに擴張を告げて，今や全世界を圍周する廣大な販賣網を張り廻らすに至つた。その結果醫師の診療上の便益は勿論のこと，之れと同時に尙病める同胞の厚生にも貢獻する處が甚だ少なくない。

今アジア又は南米の如き遠隔地の醫師が例へば敗血症に對する**プロントジル**の卓效を論文で讀んで，直ちに之を使用したいと言ふやうな場合に遭遇し

た時に，完備せる吾販賣網が之等醫師から如何によく利用されつゝあるか計り知れないのである。然らずして若し救急に特異血清の入手を必要とするやうな場合に何等かの理由によつて之れを入手し得ないか或は急場の間に合はぬ事がありとすれば，斯かる藥品配給上の缺陷が如何に大なる不便を使用者に感ぜしむるであらうか。それを考へると吾販賣網の完備が如何に重大な意義を持つかが分るのである。

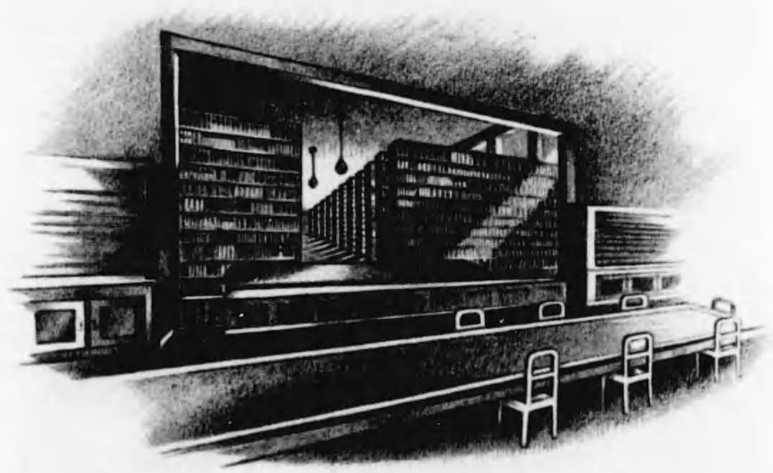
吾社製品は多種多數に上つてゐるので販賣事業も年々複雜を極めてゐる。殊に各國夫々の國內事情にもより，又醫師の要求や習慣も異なつて居りそれ等の點を顧慮する要もあるので，數十年間世界の各地から集まつた色々の經驗を基礎として之等の要求を充たす可く今日では全世界に支社八十が設けられて居り，之を通じて吾販賣品の全世界普及を計り，何時如何なる場合と雖も直ちに要求に間に合ふやうな機構を整備してゐる。

それが爲には最新技術の粹を遺憾なく應用し，尙專用の飛行機すら備へて，遠隔地の流行病に對し必要なる藥品の即時供給等に遺憾なきを期せしめてゐる。尙全世界に誇る之等「**バイエル**」の各支社は何れも皆其

首腦部に學者を持ち吾社製品に關する醫家，藥劑師等よりの質疑に應答してゐる。

この整然たる機構の中心は併しレーベルクーゼンの「**バイエル**」藥品部中樞である。そこには特殊部門があつて，多數の學術專門家や，醫師，齒科醫師，獸醫，藥劑師，化學者が働いてゐる。之等の社員は一方**イー・ゲー**の研究所や學術研究室とも協力し，他方には國內國外の各支社の首腦部とも緊密な連絡を保つてゐる。

「**バイエル**」中樞部の諸部門には補助學術部や，副工場等の部門以外に，更に文獻部，中央飜譯部，專門學術大圖書室（ケキューレ Kekulé 圖書室）もあるのであるが，この圖書室には化學者ケキューレの藏書が所藏され，その上圖書約



レーベルクーゼン製造所內學術圖書館

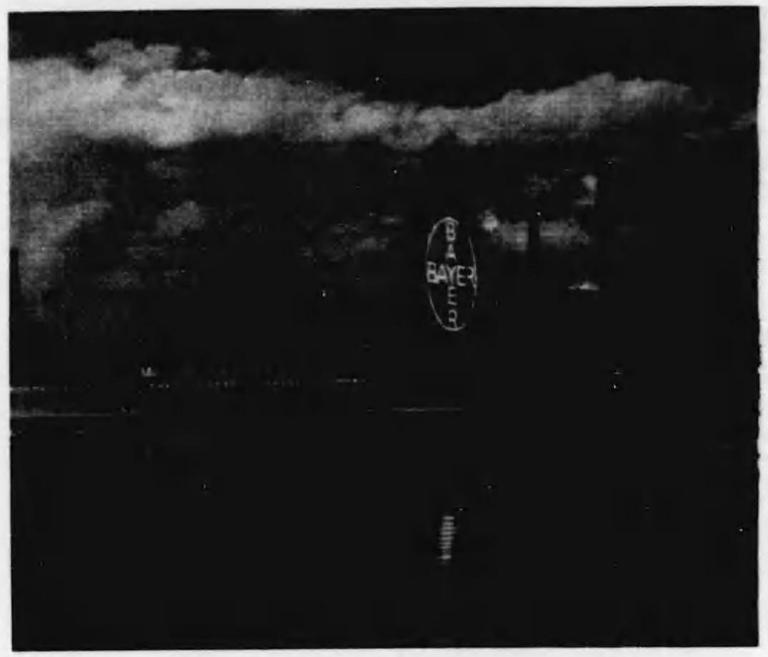
七萬五千卷とドクトル論文約三萬部も所藏されてゐる。

印刷部，牒報部，學術映畵製作部，貴重な學術陳列場等の他に，又トーキー裝置の設備された大講堂もあり，此所に於ては講演や學術講習會等が催されるのである。

斯くて業務は斷えず新方面にも進展し，各種の問題も益々多きを加へ，從つて個々の執務區域を擴張しても尙且つ手狹まであるので，今回新たに本館が建築せらるゝことになり，之れが落成も間近かに迫り記念す可き今年內には之れが完成を見る豫定である。

「**バイエル**」藥品には品質純良であり，精密科學的所產であり，且つ臨床檢査濟製品である等，吾社製品の效力の卓越と確實性に對する，信用の表徵並に商標としてその凡てのものに「**バイエル十字**」**Bayer-Kreuz** が冠せられてゐる。

又此シンボール「**バイエル十字**」は每夜世界最大の電光サインとしてライン河畔レーベルクーゼンに於ける大工場の空高く輝いてゐるが，このシンボール「**バイエル十字**」は又國內及び國外到る處の支社建造物にも使用せられ，本社との協力一致を表示してゐるのである。

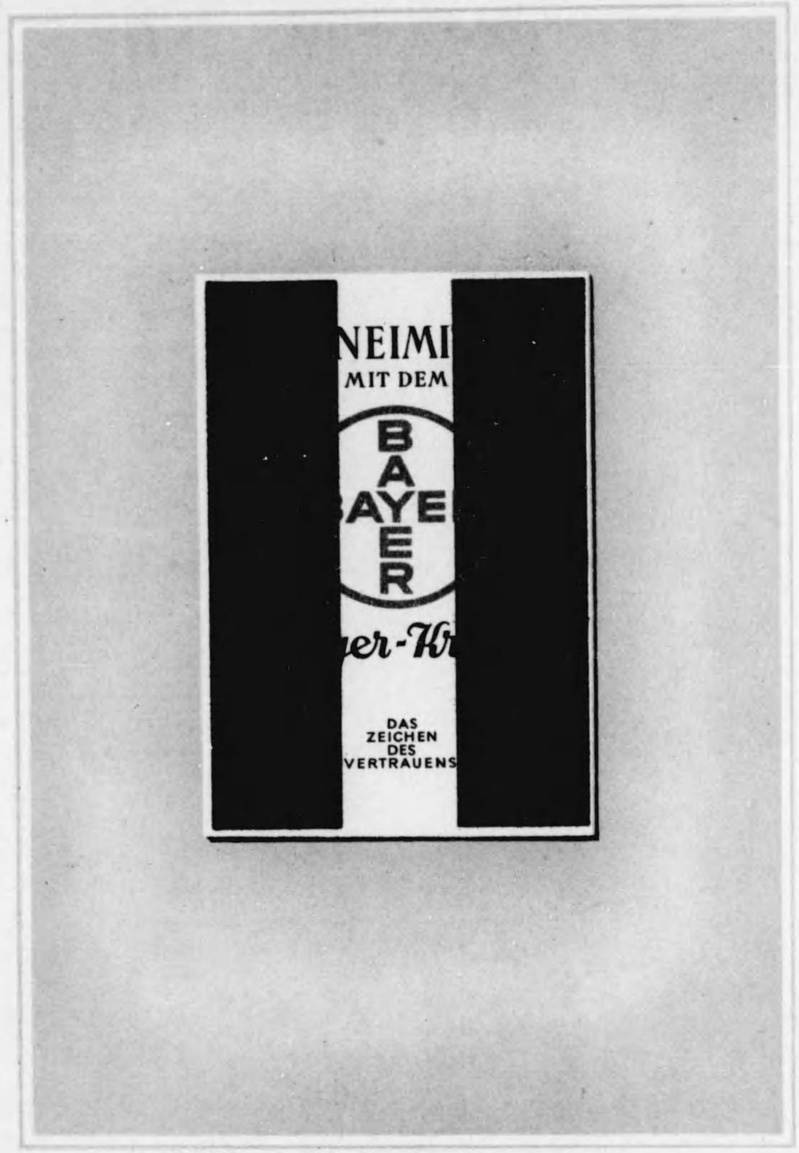


1936年獨逸にオリンピック大會のあつた時に全世界から訪獨された醫師及び學者の大部分は吾レーベルクーゼン工場をも參觀されたのであるが，「**バイエル**」藥品販賣部長は其際歡迎の挨拶をなし，且つ「**バイエル**」藥品部五十年の發展史に就いて次の如き一場の講演を試みた。

» 世界人類の厚生に寄與し，病める同胞を救ひ，病苦を治癒又は輕快せしめんが爲には科學の力に俟つ所頗る大なるものがある。醫學と化學の緊密なる協力の下に齎らされた吾「**バイエル**」研究所に於ける輝かしき業績は，今日如何に貴重なる全人類共有の至寶となるに至つたか，實に吾研究所こそは

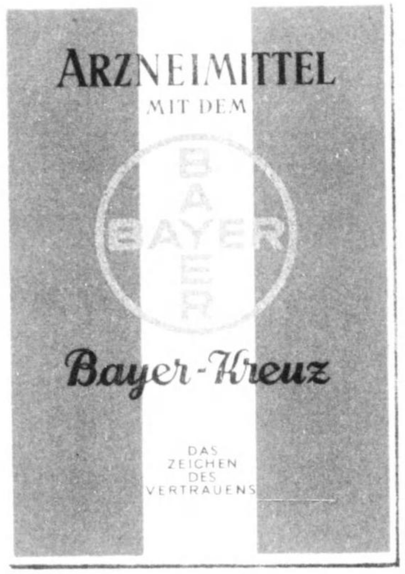
之れが成功を確認せしむる幾多の例を現實に提供したのである。

而してこの名聲並にこの傳統は吾社に對して更に重大なる義務觀念を植えつけ，それがため吾社は責任の愈々重大なるを自覺し，將來益々精進して吾社製品に對する信頼を高め，以つて「バイエル」»Bayer« の名に背かさらんことを誓はしむるに至つたのである«



«これら成功を確認せらるる幾多の例を現實に提供したいとある

例。ここの名聲亜にこの傳統は吾社に對して更に重大なる義務觀念を植え
つけてゐるため吾社は責任の愈々重大なるを自覺し、將來益々精進して吾
社製品に對する信頼を高め、以つて「バイエル」«Bayer»の名に背かざる
べきを誓はんとするに至つたのである»



»Bayer«
I. G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT
Leverkusen a. Rh.

バイエル創業五十年史　非賣品
昭和十三年八月五日印刷
昭和十三年八月十日發行
編輯兼發行人　フリッツ　フォン　ベーリング
神戸市神戸區榮町通一丁目住友ビル
印刷所,印刷者　合資會社　日本社印刷所
羽尾龍吳
大阪市西淀川區塚本町塚通一丁目十六番地
發行所　バイエル藥品合名會社學術部
神戸市神戸區榮町通一丁目住友ビル

Fünfzig Jahre

1888 BAYER 1938

ARZNEIMITTEL

敬愛する各位

「バイエル」藥品五十年記念に因み，茲に本書を謹呈申上げます。過去半世紀に於ける吾社業の成果をその學術上及び實際上の意義に於いて史的概觀せるもの即ち本書であります。去りにし此の年代に於いて公私診療との緊密なる提携が吾社の業績にとつて至大の意義を有しましたことは吾社の銘記して居るところであります。本記念書を送呈するに當りまして，將來一層の御愛顧を願ひ併せて日獨親善關係の益々高揚せられむことを冀ふ次第であります。

昭和十三年　　月　　日

»Bayer«
バイエル藥品合名會社學術部
神戸局郵便私書函一〇七番

終