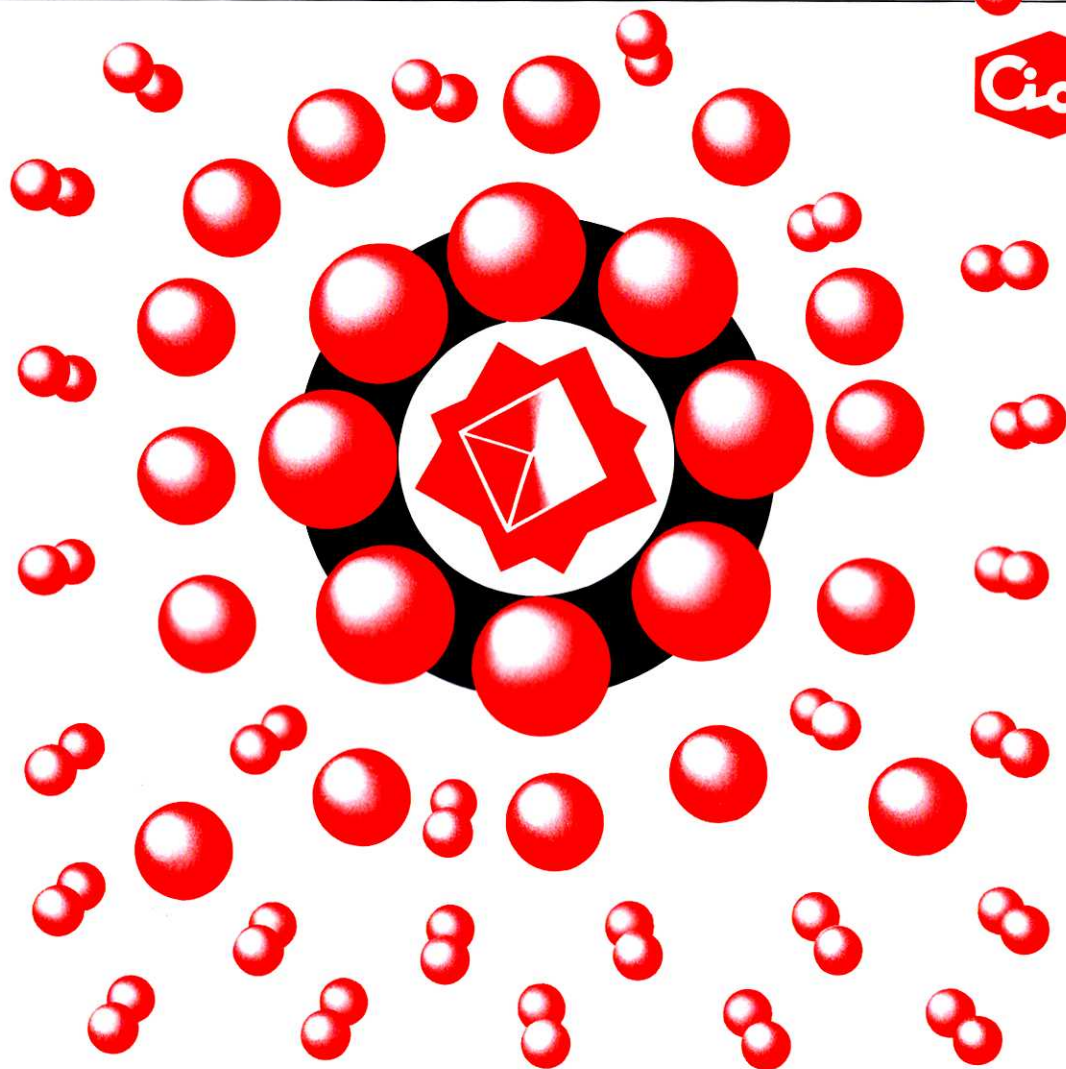


THE

ISSN 0285-2446
KANTO CHEMICAL CO., INC.

1995 No.3 (通巻157号)

CHEMICAL TIMES



目 次

電子材料と電子デバイス；研究開発とその成果	三宅 清 司	2
マイクロエレクトロニクスとその工業的發展(Ⅲ)		
ダルムシュタットのJ. リービッヒの生家<続き>	原 田 馨	9
臨床化学並びに臨床化学検査への接近	佐々木 禎 一	13
13. Glucose その他の糖—生体液中の諸糖—		
くすりの文化交流(33)	根 本 曾代子	22
時代の推移		

編集後記		24
------	--	----

電子材料と電子デバイス；研究開発とその成果

マイクロエレクトロニクスとその工業的發展(Ⅲ)

元帝京大学教授 理学博士 三宅清司

1. まえがき

小型真空管の多量生産から始まった近代の技術革新は、単純化、標準化、および、分業化を通じ発展してきた。しかし、その限界は設計技術者の思考力の貧困を招く結果となってあらわれた。それは、知識の専門化、能力の格一化となり、分業化は担当技術に対する無責任化につながった。以前は、技術分野の如何を問わず、その技術の全般に通じる熟練技術者が居た筈である。

初期の半導体工業も、現在の自動車工業同様、手作業に頼る工程が数多くあった。少なくとも、量産工業である限り、その種類の如何に拘らず、製造の速度を決めている工程、すなわち、律速段階が何の工程にあるかを知らず、その製品の設計をすべきではない。最先端に行く技術を担当していると自負している技術者も、その製品が作られている全工程について熟知していなければ、質、量ともに優れた製品の設計をする事は困難である。

他方、その製品に関連する技術、並びに、材料についての最新の知識、および、現在に至る発展過程の知識の両者に基づき、自らの製品、技術のビジョンを常に持つ事が極めて大切である。エレクトロニクスにおいては、二次大戦直後、米国ベル研究所の人達による半導体材料とそのダイオードの見直しがゲルマニウム・トリオードの発明につながり、シリコン・プレナートランジスタ、モノリシック集積回路へと発展したのである。

電子管材料とその製造技術、特に、電子管の消費電力の無駄と信頼性に限界がある事に気付いた彼等の先見性は素晴らしいものがあつた。同様の事が、今から35年余り前、米国陸軍の通信研究所(U. S. Army Signal Research and Development Laboratory)の研究者達によって行なわれた調査研究についても云える。彼等の得た結論のうち、その一つを除き現在のマイクロエレクトロニクスに通じるもので、その先見性も極めて優れたものであつた。すなわち、現在のモノリシック集積回路に相当する固体回路(solid-state circuitry)は超小型化の究極技術であり、その応用製品も画期的なものとなると述べている。¹⁾

他方、計算機メーカーのIBM(社)の技術者達は、1964年、現在の厚膜混成集積回路に発展した技術を、さらに、1967年、現在のモノリシック集積回路に発展したシリコントランジスタの複合化を実現している。^{2,3)} 1970年以降は、中規模の集積化を行ったモノリシック集積回路を使用した計算機、IBM/370系を完成した。^{4,5)}

混成集積回路の中で、薄膜技術を利用したものが、厚膜技術を使用したものに先行し研究開発されたのは、電子管の製造技術として利用された薄膜製造技術、つまり、金属などの真空蒸着技術があつたからである。IBM(社)の厚膜混成集積回路技術(Advanced Solid Logic Tech.)より10年以上、薄膜回路技術が先行したのもそのためと推測される。しかしながら、今なお、薄膜の能動素子の特性は不十分であり、研究開発が続けられているが、厚膜の混成集積回路と共に、それらは完成はされてない。

現在の半導体デバイスも、電子管が二極管、三極管、さらに、複合管へと発展したと同様、点接触のダイオード、トリオード、次いで、pn接合のトランジスタ、複合素子、次いで、小規模の集積回路へと発展したが、プレナー技術を利用したシリコンを材料とするモノリシック集積化の技術的進歩も、1970年以降、その速さは鈍った。

混成集積回路の製造技術では、薄膜回路と厚膜回路とでは極めて著しい差異があり、後で延べるように、IBM(社)の現在の厚膜回路も生産性については疑問がある。回路設計技術者が生産性に関連し材料と製造技術についての諸知識を持つ事は極めて大切であり、製造工程、工作技術に関する知識の習得に努力する必要がある。

2. 超小型電子回路実現への予測

先に述べたように、電子回路の超小型化(microminaturization)として最初に実用化されたものはマイクロモジュールであつた。⁶⁾ それは軍用の電子機器として、また、計算機用の電子回路として応用された。何れも1960年代の始めから半ばまでの事である。その当時、多くのエレクトロニクスメーカーが、小出力、または、中出力の無線通信機等のアナログ電子機器に、あるいは、計算機等

のデジタル電子機器に超小型電子回路としてマイクロモジュールの使用を試みた。それが最適であるとの結論が得られていたからである。^{1,7)}

このような結論は、Danko, et al により発表されたものであるが、そのための調査研究は1957年に始められ、当時の能動素子、受動素子、および、その他の技術を利用し、小電力、中電力の超小型電子回路システムを実現するための方式として幾つかの予測が得られた。マイクロモジュールはその中の一つの方法であった。

すなわち、この調査研究を行なう前提条件として、第一に、従来の有機材料ではなく、無機の材料を基板に用い、その上に如何なる技術を使用し電子回路を作るか (depositing or integrating)、第二には、如何に固体物理 (solid-state physics) の新しい応用を実現するか、を考慮するかであった。さらにまた、回路の組立方法、あるいは、構成方法 (construction system) としては、過去に逆り、工業的経験 (industry's experience) をも充分に参考とし結論を導く事としたのである。

表1はその結果の概略を極めて簡単にまとめたものであって、超小型電子回路を実現するには、当時の技術水準からすると、マイクロモジュールの可能性が最も大きく、それは、(i) 形状の小型化 (size reduction)、(ii) 機能の質 (quality of performance)、および、(iii) 機械による生産性 (machine producibility) の三つの条件を充分満足しているとしている。ところで、この調査研究が発表されたのは1959年の5月であって、その時点では、現在のモノリシックICに関係するFairchild (社) のR.N. Noyceによる特許 (1961年登録) も、Texas Inst. (社) のJ.S. Kilbyによる特許 (1964年に登録) のいずれも公表されていなかった。にも拘らず、表1の5) の方式はモノリシックICに発展する技術として“solid state circuitry”なる項目として掲げられ、この技術は開発の初期段階にあり、10～15年の後には極めて広範囲の応用が期待される超小型化の究極的技術 (the ultimate technique for microminaturization) であるとしている。

表1. 小電力および中電力モジュール回路システムの組立方式*

回路システムの組立方式	モジュールの相対的大きさと素子密度 (parts/cub.ft)	回路素子と回路組立上の諸問題
1) 有機物基板上の従来素子の回路組立	200; 5×10^4	従来部品による回路の超小型化は不可能; 機械による組立は不可能
2) 無機物基板上の素子の製作 (integrated circuits)	10; 1×10^4	回路の超小型化は可能; 能動薄膜素子の開発が必要、受動素子には特性上に限界がある
3) マイクロモジュール	20; 5×10^5	標準化された回路部品の使用による超小型化は可能; 機械による組立可能**
4) 単結晶基板上の素子の製作	2; $\leq 5 \times 10^6$	回路の超小型化は極めて良好; 方式2) と理想的固体回路方式5) と共に今後の開発が必要
5) 固体回路 (solid-state circuitry)	1; $\geq 1 \times 10^7$	回路の超小型化は極めて良好; この方式は開発着手段階にあり、10年～15年後に実用化する

* 3) のマイクロモジュール方式は米国陸軍が採用したもので、米国海軍が試みた同様の方式は実現の可能性が低いと判断したので省略した。

** 原論文ではマイクロモジュールの機械による組立は可能とされているが、マイクロエレメントの相互接続は困難を伴う。

他方、表1の4) の方式は単結晶基板が現在のモノリシックICの表面酸化膜を持つシリコン単結晶基板を意味し、その上に作られた受動素子を意味するならば、この予測も正しいと云う事になる。⁸⁾ また、方式2) は当時進められていた薄膜部品の集積化と回路の研究を根拠とすると考えられ、能動素子としては、R.K. Weimer により薄膜型の電界効果トランジスタの開発が進められていたものと推測される。⁹⁾ したがって、表に示された電子回

路の超小型化に関する予測は、既に述べたIBM (社) の混成厚膜集積回路は別として、マイクロモジュールを除き、現在のマイクロエレクトロニクスに発展し、それらは正しかったと云う事になる。云いかえると、この先見性ある調査研究が如何に優れたものであり、近代のマイクロエレクトロニクスを産み出す契機となった事は注目に値する。

現在のエレクトロニクスに関する研究者のみならず、

一般に、設計技術者に最も無視され勝ちな製品の生産技術的知識、例えば表1に示した回路システムの機械による製造を考慮した研究開発が如何に重要であるかはマイクロモジュールの例で明らかである。特に、多量生産の対象となる製品の場合、設計の段階で既に自動製造(automated production)を考慮したものであるべきである事は言うまでもない。

3. プレナーシリコン半導体装置の連続自動製造

先に述べたマイクロモジュールは、1960年当時、電子回路の超小型化の手法の一つとして、米国、英国の多くのメーカーにより試作または実用化されたが、数年の後に姿を消した。その決定的理由は、電子回路としての生産性の低さであった。すなわち、回路を形成するための個々の素子の電気的相互接続(interconnection)は極めて複雑であって、標準化されたセラミック基板の上に作られた個々の素子、マイクロエレメントを電気的に接続し、回路としての機能を持たせる作業を機械化する事は極めて困難であって、上に述べた機械による生産性の低さであった。

他の重大な欠点は、組立てられた電子回路、モジュールで消費される電気エネルギーが熱となり回路機能の低下を招く、つまり、個々のモジュールで発生する熱エネルギーの放散の困難さであった。マイクロエレメントを組立て三次元の電子回路をモジュールとする試みは、何れも、無理であって、その事に気付いたIBM(社)の研究者達が熱放散を考慮したモジュールを試みたのは当然の事であり、それはやがて、熱伝導モジュール(thermal conduction module)の開発につながった。^{3,10)}

超小型電子回路の実現には、それを構成する素子の小型化が不可欠であることは言うまでもないが、その回路素子のうち、抵抗やコンデンサー等の受動素子の小型化は、トランジスタ等の能動素子の小型化に比較すると、技術的にはそれほど困難ではなかった。また、その機械による製造も同様であり、薄膜部品は真空蒸着装置により、また、厚膜部品はスクリーン印刷とその焼成により多量生産は可能であった。

しかしながら、トランジスタは、ゲルマニウムを材料としたものである限り、そのマイクロエレメントを機械により多量生産する事すら不可能に近かった。¹¹⁾ この技術的困難さを解決する糸口を与えたのが、1958年、J.A. Höerniにより発表されたシリコンを材料とするプレナーシリコントランジスタである。¹²⁾ このトランジスタの持つ平面構造と、チップの表面を酸化シリコン膜でおおったトランジスタの信頼性を利用し、機械による連続自動

製造を目的としたレジンモールド・シリコントランジスタの開発がHITACHI(社)のK. Miyakeにより着手されたのは1963年の始めの事である。^{13,14)}

写真1はトランジスタの連続自動製造に使用する事を目的に試作された多連リードフレームを示したものであって、開発当時に使用したリードフレーム(lead frame)の原型である。¹⁵⁾ 使用したシリコントランジスタチップはプレナー構造であり、トランジスタとしての形状を成型する方法、つまり、モールドイング(moulding)の方法として、エポキシレジンのトランスファーモールド(transfer mould)が採用された。トランジスタとしての外部形状は成型のとき使用するモールド用金型により決まり、その金型の使用により多数のトランジスタを一度に成型することが出来る。個々のトランジスタの三つの電極から出る3本のリード線になるものが写真に示したフレームの縦に3本ずつ束となった線(lead)である。

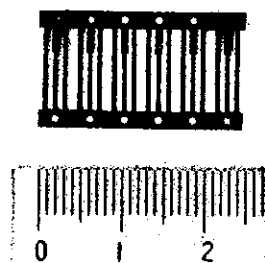


写真1.

トランジスタの連続自動製造に使用した多連リードフレームの原型。上下の枠の小孔はリードフレームを機械的に移動するためのもの。三本のリードの中央のリード上の黒いチップはプレナー型シリコントランジスタ。

フレームを形成する上下のバンドにある一定間隔毎の小孔は、多連リードフレームを長さ方向に一定の間隔で移動するためと、特定の工程の自動装置でフレームを決められた位置に固定するために用いる孔である。この孔は、連続自動製造装置に対するリードフレームの位置決めには不可欠なものであって、これにより、特定の作業を特定の機械がする、例えば、トランジスタチップをリード線の決められた位置に熔着する機械で、その作業の間リード線を固定するために不可欠なものである。

トランジスタとしてレジンをうい成型する方法は他にもあるが、¹⁶⁾ 機械による生産性は、言うまでもなく、トランスファーモールド法が極めて優れており、現在、モノリシック集積回路を含む多くのレジンモールドされた半導体装置の成型に多連リードフレームと共に用いられている。写真1に示すリードフレームは金メッキされ、3

本の束のリード線の1本の上に、黒く見えるプレナー・トランジスタのチップが熔着されている。

他の二つのリード線は、トランジスタのベースおよびエミッタからの金の細線、コネクター・リード (connector wire) により、それぞれ、電気的に接続される。小孔のあるフレームの上下の部分はモールド後切断されレジン・モールドトランジスタとしての外形が得られ完成される。試作されたトランジスタは写真2に示すような外形を持ち、その大きさは3mm角の程度であった。写真1, 2, とも、スケールの一目盛は1mmである。

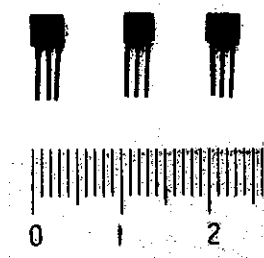


写真2.
多連リードフレームを使用し最初に試作されたトランスファーマールドシリコントランジスタの外観。

1960年当時、通常、半導体メーカーは、個々のゲルマニウムトランジスタチップを小型真空管の製造と同様の考えで、小型の金属キャップとステムを用い、吸湿性材料と不活性ガスを封入しトランジスタとしたのであるが、プレナー構造のシリコントランジスタチップはpn接合が表面酸化膜でおおわれ不活性 (Chemically passivated) であるため、チップの表面を不活性ガスでおおう必要もなく、レジンでトランジスタとしての外形を保つ事が可能である。

現在、モノリシック集積回路を含む多くの半導体装置がエポキシレジンを用い成型されているが、レジンが水分を吸収し、さらに、水分がレジンの層を通り抜ける透水性を持つ事は本質的な性質であって、¹⁷⁾ それを防ぐため、シリコンチップの表面に撥水性のレジンを塗布、アンダーコートし、トランジスタとしての特性の劣化を防ぐ必要がある。¹⁸⁾ 写真3に示した多連リードフレームは、写真4に示した現在使用されている集積度の低いモノリシック集積回路に用いられているもので参考のために示した。

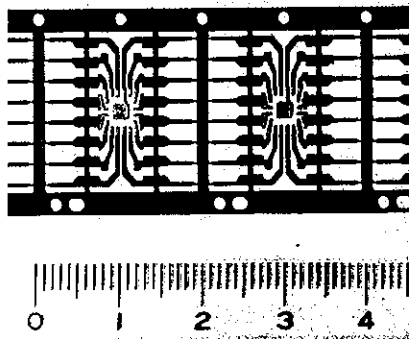


写真3.

モノリシック集積回路に使用されている多連リードフレームの一例。

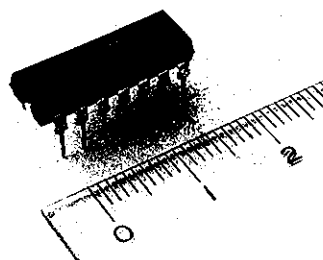


写真4.
多連リードフレームを使用した集積度の低いモノリシック集積回路の一例。

4. 固体回路素子の複合化と集積化

電子機器が真空管回路で構成されていた時代、その最も大きな問題は真空管からの発熱であった。小型化を必要とする機器は、特定分野に使用されるものに限られており、その最たるものは、軍用であったと考えられる。電子機器の発達には電子回路の構成が電子管主体から半導体素子主体となるに従い、その小型化、小電力化は自然の結果として得られた。

これに対し、電子回路の超小型化、マイクロエレクトロニクスは、その次の発展段階として必然的に生じたものと云える。マイクロエレクトロニクスは固体電子工学、応用物理学を基礎とし発展したものであるが、1960年当時、在来個別半導体装置はゲルマニウムを材料としたものであって、工業的には発展過程にあり、間もなく、工業的規模での生産性とトランジスタとしての信頼性の立場で行き詰まった。これらの重大な困難さを解決したのが、云うまでもなく、プレナーシリコントランジスタの発明である。

電子管の発達、中でも、通常の電子機器に使用される電力消費の少ない受信用真空管の発展過程は、特性と信頼性の向上の努力が第一であった。三極管の特性改良は必然的に電極の多極化をもたらし、次いで、一つの管球内での機能の複合化に発展した。すなわち、1900年の始め、ダイオードからトリオード、三極真空管への発展と増幅器の発明があった。さらに、多極化が進むと共に複合化の努力が行なわれ、例えば、整流作用と増幅作用を一つの真空管内で行なう双二極三極管へ発展した。

他方、小型真空管の生産性向上のための製造の機械化が進み、ガラス管球内を真空中に排気する工程と、管球を個々の真空管とする封止工程の両工程を機械化した自動排気封止装置 (sealex machine) の使用により生産性は向上し、真空管工業が戦後初めて多量生産工業として位置づけられるようになった。¹⁹⁾ 此の間、管球の小型化は、電極の製造、組立技術の改良と共に進み、いわゆる、ST管 (standard tube) から GT 管 (general tube) となり、最後に MT 管 (miniature tube) とその大きさは当初の大きさの数分の一にまで縮小した。²⁰⁾ 他方、1960年代の半ばには、多くの電子機器の回路が個別半導体素子 (discrete semiconductor devices) で構成されるようになり、電子回路の小型化は必然の結果として進みはじめた。その発展は、云うまでもなく、プレナーシリコントランジスタの使用によるものである。

半導体素子が現在の集積回路を主体として構成されるようになったのは、上に述べたように、電子機器が真空管の発達により必然的に機能が向上し、小型化も進展し、その発展過程を半導体素子の進歩が追隨し、一方では素子の複合化が、他方では回路素子の集積化が進んだためである。かくして、固体電子回路の超小型化の目的であった、(i) 小型化、(ii) 高信頼化、および、(iii) 機械による製造は、その事が唱えられて後、30数年を経て略々完成した事になる。

さて、半導体素子の複合化は、前にも述べたように、一つのシリコンチップを用い、その一表面上に能動素子、受動素子の数個からなる半導体装置を始めて実現したのは Noyce であるが、それは、1959年の事である。図1は、その断面構造を示したものである。²¹⁾ Noyce の発明により示された半導体装置は電子回路の基本的機能である検波、濾波、および、増幅の各作用を有する回路であって、極めて簡単であるが、基本的回路であり、モノリシック集積回路の原型である。その製法は、プレナーシリコントランジスタの製法と基本的に同じである。¹³⁾

このモノリシック集積回路が工業的に発展し始めたのは1960年代の半ば頃であって、能動素子、受動素子の複

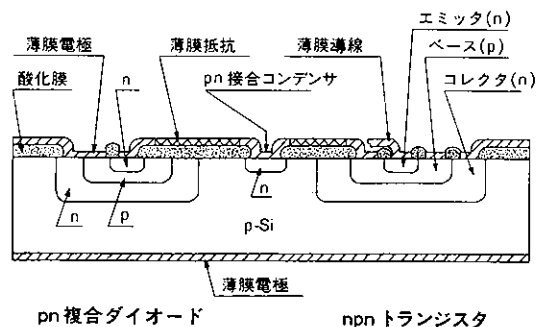


図1. R. N. Noyce による最初のモノリシック集積回路の一断面。p 型シリコン基板にトランジスタ、ダイオード、抵抗、および、コンデンサを含む回路

合化が進み、一つのシリコンチップの上に 100 個未満の回路素子が集積化されるようになった。²²⁾ これ以上の集積密度のモノリシック集積回路の製造を可能としたのは、製造装置の精度の改良と精密加工技術の向上によるものである。

他方、固体電子回路の集積化が試み始められたのは、その超小型化の目的のもとに開発された薄膜素子を用いたマイクロモジュールであることは前にも述べたが、それが実用された期間は極めて短く、1964年、IBM/360 系計算機に初めて試みられた厚膜素子に引継がれた。IBM (社) の計算機用集積回路の設計思想は厚膜混成集積回路の設計思想の一つとして現在なお生きているが、その基本思想はマイクロモジュールの思想であって、1990年代半ばの現在、通常の厚膜混成集積回路のそれとは異なる。²³⁾

写真5は試作された初期の厚膜集積回路を示したもので、集積度は低く、個別素子であるレジン封止された1個のトランジスタと5個の厚膜抵抗とからなるものであることが判る。²⁴⁾ このような混成集積回路は、用途によっては、現在でもなお実用されているもので、厚膜の混成集積回路に関しては、集積の度合がその進歩の度合を示す事にはならない。

図2はトランジスタおよび複合化されたトランジスタの金属ケースを示したもので、図2(a)は単体のトランジスタのケース、図2(b)は数個のトランジスタを複合、または、集積化したシリコントランジスタのケースの一例であって、複合化または集積化の度合により図に示すリード線の数を決まる。少なくとも、後者のケースで判るように、開発当初では集積回路も連結自動製造の概念はなかった。²⁴⁾

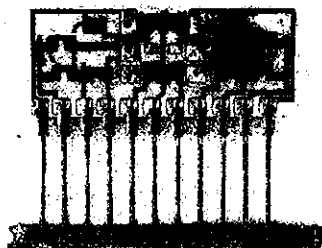


写真 5.

セラミック基板上に複合、集積化された初期の混成集積回路、基板の右端にレジン封止のトランジスタが取付けられている。

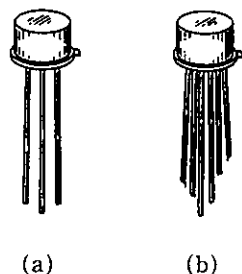


図 2. (a) 従来のトランジスタの外観の一例、(b) 複合化したトランジスタの一例の外観。

厚膜集積回路より先に開発着手された薄膜集積回路は、抵抗、コンデンサーなど受動素子とその相互接続導線の製作は絶縁物基板の上に真空蒸着等の機械を用い製作することが出来、その複合化、集積化は比較的容易であった。しかし、トランジスタなどの能動素子を受動素子と同様の方法で作る事は薄膜からなる素子を実現する以外に方法は無かった。その薄膜の能動素子の開発を試みたのが、先に述べた Weimer である。彼は絶縁基板の上に受動素子と同じ技術を使用し、薄膜の混成集積回路を作る目的で薄膜電界効果トランジスタ (Thin-film transistor; TFT) の開発に努力した。1962年の事である。⁹⁾

現在、シリコンの非晶質薄膜を用いたトランジスタが表示装置の一つである液晶表示装置の表示パネルの画素

と共に、そのスイッチとして利用されている。しかし、能動素子としての特性は、結晶を用いたバルク (bulk) の能動素子に比較すると可成り劣り、今後の研究開発に期待することが多い。他方、薄膜を用いた能動素子は、Weimer が発表した素子は硫化カドミウムを材料としたものであるが、受動素子として用いた材料はチタン、タンタルなどであり、それらの製作方法に相関性が薄い。したがって、薄膜集積回路については、発展過程を含め統一的立場からの技術的検討が必要であり、稿をあらためる。

5. あとがき

現在の集積回路に発展したマイクロエレクトロニクスを理解する上で、電子回路を構成する能動素子と受動素子の集積化の前段階に、それぞれの複合化があった事を知ることが最も大切であると考えられる。1960年から70年にかけての10年間に、この複合化と集積化とが順次、行なわれた。それは、混成、モノリシックの両集積回路についても同じである。前回、IBM (社) の技術者達が、厚膜混成集積回路の研究開発を進める途中で、モノリシック集積回路の重要性に気付いた事にふれた。

他方、電子管の複合化と同様、モノリシック集積回路の発展は、その前段階に、電力消費量の大きいパワートランジスタの複合化の先例があった。²⁵⁾ 電力消費の小さいトランジスタと電気抵抗の複合化は数年遅れ、本格的なモノリシック集積回路が実現したのは1970年以降の事と思われる。²⁶⁾ これに至る1960年代の10年間は、マイクロエレクトロニクスの開発に携る研究者、技術者は、恐らく、1959年に発表された Danko, et al. の先見性ある研究報告の把握に苦しみ、大局的見地での研究開発を誤ったと推定される。その大きな原因が工業的立場での検討不足であって、その結果が、電子回路のマイクロモジュールによる超小型化の失敗であった。

筆者、Miyake がトランジスタの工業生産、つまり、合金接合型ゲルマニウムトランジスタの多量生産の現場を眼にし、その手工業の実態を知ったのは1960年の半ばであった。その状況は近代工業以前のもので、極めて多くの人手による作業が必要であった。また、残念ながら、Danko et al. の論文も、筆者は眼にはしていなかった。筆者がトランジスタ工業を近代化するためにはゲルマニウムを材料とする限り不可能に近いと考えていた時、Höerni によるシリコンプレナートランジスタの発明を知ったのである。

当時、企業に在った筆者がレジンモールドシリコントランジスタの開発に着手したのは、それが表面不活性、

平面構造である事により、少なくとも、自動組立は可能であると考えたからである。プラスチックを用いたモールドは、多数、同時成型可能なトランスファーマールド法の採用が合理的であり、個々のトランジスタを連続的に製造するには、多連リードフレームは不可欠と考え採用したのである。写真1に示したトランジスタは $3 \times 3 \times 2$ mmの大きさであった。その詳細については稿をあらためる。

なおまた、用いたシリコンプレナートランジスタチップの自動製造のため、不純物ガス中でシリコンウェハーを連続熱処理し、不純物拡散法で自動製造する試みも同時に着手したが、周囲の理解が得られず実現しなかった。IBM(社)のP.E. FoxとW.J. NestrokがIBM/370系計算機に使用した電子回路の設計に関する論文と、⁴⁾大規模自動製造(largescale automated production)に適した回路の相互接続とパッケージング(packaging)の開発を考慮したと述べているが、その基本概念は、前に述べたマイクロモジュールの思想であり、筆者の発想であるプラスチックでモールドする半導体デバイスの自動製造を目的とした設計思想とは全く異なる。なお、モノリシック集積回路を含む現在のレジンモールド半導体装置の自動製造に関する着想も彼等より10年近く早い事であった。

さらにまた、同計算機に用いた回路部品を基板上に組立てた集合体(complete substrate assemblies)はアルミニウムの罐(a protective aluminum can)に収められ、基板上のシリコントランジスタチップや、それを取付ける薄膜状の個所(pad)はその耐腐蝕性(corrosion resistance)を増加するため、撥水性のあるシリコン(silicone)で包まれていると記されている。つまり、筆者の発明によるシリコンを用いるアンダーコートをしていることになる。¹⁸⁾

参考文献

- 1) S. F. Danko, et al, Proc. IRE, Vol. 47, p. 894, (1959).
- 2) E. M. Davis, et al, IBM Jour. April, p. 102, (1964).
- 3) R. H. F. Lloyd, IBM Jour. Vol. 11, p. 86, (1967).
- 4) P. E. Fox & W. J. Nestork, IBM Jour. Res. Develop. Vol. 15, p. 384, (1971).
- 5) E. J. Rymaszewski, et al, IBM J. Res. Develop. Vol. 25, p. 603, (1981).
- 6) K. Miyake, The Chemical Times, No. 1, p. 15, (1995).
- 7) J. M. Carroll, Electronics, Vol. 34, No. 39, p. 89, Sept. 29, (1961).
- 8) W. W. Gartner & Schuller, electronics, July 19, p. 47, (1963).
- 9) P. K. Weimer, Proc. IRE, Vol. 50, p. 1462, (1962).
- 10) A. J. Blodgett & D. R. Barbour, IBM J. Res. Develop. Vol. 26, p. 30, (1982).
- 11) K. Miyake, The Chemical Times, to be published.
- 12) J. A. Höerni, U. S. Patent, 3,025,589. (Mar. 20, 1962).
- 13) K. Miyake, The Chemical Times, No. 4, p. 7, (1994).
- 14) K. Miyake, ibid, to be published.
- 15) K. Miyake, Japan Patent, 1,067,103. (Sept. 30, 1981).
- 16) 渡辺寛, 他, 日立評論, Vol. 50, p. 1126, (1968).
- 17) 鈴木宏, 他, 日立化成テクニカルレポート, No. 19, p. 23, (1992).
- 18) K. Miyake, et al, Japan Utility Model, 860,502. (Dec. 13, 1968).
- 19) K. Miyake, The Chemical Times, No. 4, p. 80, (1993).
- 20) 坂上巖, 私信, Subminiature tube は MT の約半分の大きさ, MT 管は直径 17 mm, 高さ約 40 mm.
- 21) R. N. Noyce, U. S. Patent, 2,981,877, (1961).
- 22) J. Millman, "MICROELECTRONICS", Prologue xxiv, McGraw-Hill Book Company, New York, (1979).
- 23) K. Miyake, The Chemical Times, to be published.
- 24) D. L. Schilling & C. Belove, "Electric Circuits: Discrete and Integrated", p. 326, McGraw-Hill Book Company, New York, (1968).
- 25) J. M. Carroll, electronics, Vol. 34, No. 39, p. 89, Sept. (1961).
- 26) P. A. Totta & R. P. Sopher, IBM. J. Res. Develop. Vol. 13, p. 226, (1969).

シリコン樹脂溶解剤 KSR-1, KSR-2

(一般用) (高硬度用)

KSR はこれまで溶解除去が困難だったシリコン樹脂を
常温で浸漬するだけで簡単に除去できます。

特徴

- ☐ 塩素系溶剤を含みません。
- ☐ 室温で使用できます。
- ☐ 金属、ガラス、ガラスエポキシ等の各種基板を侵しません。

用途

- 電子部品の修理や部品交換。
- 金属やセラミックス等に付着したシリコン樹脂の除去。
- 電子部品の劣化分析、品質管理。
- 貴金属の回収。



関東化学株式会社

電子材料事業本部 〒103 東京都中央区日本橋本町3-11-5

TEL. 03-3667-6811 FAX. 03-3667-0440

ダルムシュタットのJ.リービッヒの生家〈続き〉

筑波大学名誉教授 松蔭女子学院短期大学教授 原 田 馨

本誌の1994年度 No. 2 (通巻 152 号) でドイツの化学者 J. リービッヒの生家についてその建物の構造、間取り、博物館の設立などについて紹介した。この生家の建物の骨組みは1600年代のものと考えられているが、この古い建物は1920年代のはじめ頃保存のためダルムシュタット市により買収されて建て直され、1920年代の終り頃から小さな化学産業博物館として一般に公開された。しかし残念なことにこのリービッヒの小化学博物館は第二次大戦末期の連合軍による爆撃で完全に破壊されすべてが失われた。前稿において破壊される前のリービッヒの生家について述べたが、本稿ではリービッヒの生家のあった場所が現在どのようになっているかを紹介したい。

ダルムシュタットのリービッヒの古い生家の番地はグロッセカブラナイガッセ (Grosse Kaplaneigasse) 30番地であり、この通りと交差するクライネカブラナイガッセもあった。現在の市街地図にはカブラナイガッセ (Kaplaneigasse) と云う通りがあるが、これが昔のグロッセカブラナイガッセにあたる。一方クライネカブラナイガッセに相当する小さな道は無くなったようだ。このカブラナイガッセは市の中心部のルイーゼンプラッツ (Luisen Platz) の東に位置する旧ヘッセン大公の宮殿 (Schloss) の前を通り、更に東へ進む大通りを右折した所にある小さな通りである。大通りを右折するとその入口にカブラナイガッセの標識がある (図1)。その道を100m ほど南に行くと左手に赤褐色のレンガで出来た昔の市壁が見える (図2)。このレンガの高い壁は昔ダルムシュタットの旧市街を囲っていた防壁の一部である。ドイツの殆どの都市は19世紀のはじめ頃まで、このような防壁で囲まれていた。その後これらの市壁は都市の発展の障害になるので取り払われ、現在は大きな通りになったり、グリーンベルトに変わっているものが多い。グロッセカブラナイガッセのそばの市壁は市当局により記念のために残されたのであろう。

この市壁のそばにリービッヒの生家があった。この市壁の辺りは昔のダルムシュタットの下町の職人街で

あった。同じダルムシュタット出身の化学者 A. ケクレ (A. Kekule, 1829-1896) はヘッセン大公国の高官の息子であったのでこの町のネッカー通りと云う高級住宅街に住んでいた。ケクレ家のすぐ隣には伯爵一家が住んでいたが、このケクレとリービッヒの生家は大きな対象をしている。リービッヒの父親はこのグロッセカブラナイ



図1. 現在のカブラナイガッセの標識



図2. リービッヒの生家近くの古い市の防壁

KAORU HARADA

Doctor of Science, Professor, Shoin Women's College;
Professor Emeritus, University of Tsukuba.

ガッセ30番地の家で色々な物を造る材料屋を営み、母親はこれとは別に商売を営んでいた。少年時代のリービッヒは自分の家の中庭（前稿通巻172号の家の見取図を参照）で父親が色々な物を造る仕事ぶりを非常な好奇心を以て眺め、化学への道を進んだと云うことである。リービッヒの生まれたグロッセカブラナイガッセ30番地附近には古い建物は全く無い。

このあたりは爆撃により破壊されてから、再開発され生地にはユスタス・リービッヒ・ハウス (Justus Liebig Haus) と云う建物が建っている(図3, 4)。この建物は鉄筋2階建て、床面積も相当大きい。カブラナイガッセの方から見ると内部に本棚が並んでいるのが見える。入口横に貼ってある集会の広告ビラなどからこのリービッヒ・ハウスは図書館であると共に、色々な催し物をする一種の公民館のようなものであると思われる。玄関横の掲示を見ると開館日は月、火、水、金曜で土曜日は午前中のみとある(図5)。建物の中へ入ろうとする20歳代の女性にこのリービッヒ・ハウス内に何かリービッヒの記念碑のようなものがあるかと尋ねたところ、反対に「リービッヒとはどのような人か」と聞かれてしまい、それ以上質問も出来ずガックリとなる。しかしこの建物は市立の図書館、公民館であり、内部にリービッヒを記念するものは無いようであった。ユスタス・リービッヒ・ハウスの横の市壁のあたりは筆者が訪ねた時には開発工事中で、古い建物を取り壊して住宅造成が進んでおり柵がしてあるので壁まで近付くことが出来なかった。

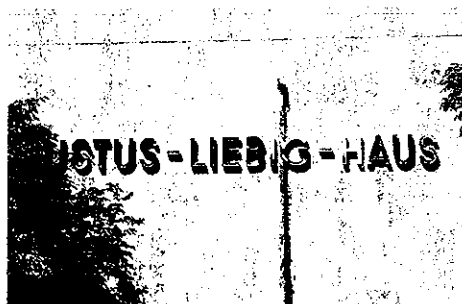


図4. ユスタス リービッヒ ハウスの標識

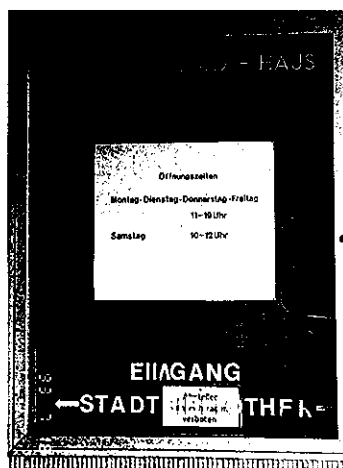


図5. ユスタス リービッヒ ハウスの開館時間帯

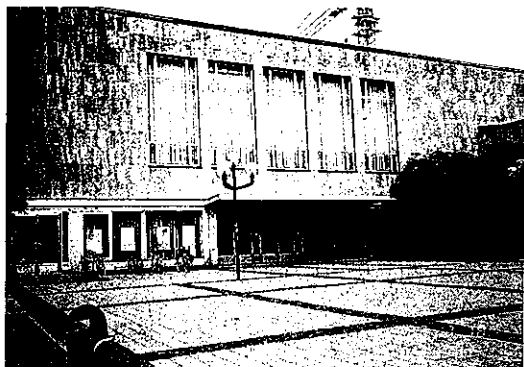


図3. リービッヒの生地あとに建つユスタス リービッヒ ハウス

リービッヒ・ハウスの前にいくつかの大形の面白いブロンズ像がある。リービッヒ・ハウスは現在図書館でもあるので、書物に関係する一つの像を紹介しよう。この像を後ろから見れば何かを持った手であり(図6)、横と前から見れば本を抱えた人像である(図7, 8)。見る方向により対象が変わって見えるトリッキーなブロンズ像である。

グルムシュタット市の中心にあるルイーゼンプラッツには前稿で述べたようにヘッセン大公ルードウィッヒ一世の高い像がそびえているが、同じ広場の東北の角にエンゲル・アポテーケ (天使薬局, Engel Apotheke) がある(図9)。その名の通り、薬局の前には石の天使の座像がある。この薬局は一見普通の薬局と同じようであるが、実は世界的に知られた大薬品、化学会社「E. メルク (E. Merck)」の生まれ故郷である。創始者 H. エマニュエル



図 6.



図 7.



図 8.

ユスタス リービッヒ ハウス前にある書物を持つ奇妙なブロンズ像

メルク (H. Emanuel Merck, 1794-1855) はエルフルト大学で J. トロムスドルフ (J. B. Trommsdorf 1770-1837) に薬学を学び、次いでシュトラスブルクで実習を行い、更にベルリンでクラップロート (M. H. Klaproth, 1743-1817) のもとで化学を学んだ人であった。父の死により学業を断念し、1816年に薬局を創業したが、E. メルクは彼の学んだ化学及び薬学の知識を利用して初めて薬品製造を行うようになった。特にアルカロイドの抽出と精製について研究を進め E. メルク社の企業としての基礎をつくった。エマニュエルは若くして大学教授となった同じダルムシュタット出身のリービッヒと交流し、アルカロイドなどの薬品を供給している。エマニュエルの息子のゲオルグ (Georg Merck) はリービッヒのもとで化学を学び、更にリービッヒの弟子であるホフマン (A. W. Hofmann, 1818-1892) のもとでロンドンで化学の研究をしている。リービッヒとメルク家の交流は長く続き、1920年代にリービッヒの生家が博物館になる折りに、また第二次大戦後ギーゼンでリービッヒ博物館が再開されたおりにも経済援助を行っている。

ルイーゼン・プラッツの「天使薬局」は1836年以降同じ場所にあると云う。第二次大戦末期の爆撃で建物は焼け落ちたが、店の前の天使像は無事であった。「天使薬局」は前と同じ場所に再建され、現在も昔と同じようにつつましく、商売をしている。この薬局が「E.メルク社」



図 9. ダルムシュタットのルイーゼン プラッツにある「天使薬局」

への発展の源であり、E.メルク社にとっての発祥の地である。リービッヒとの交流を偲ばせるものとして、天使像の下正面に右を向いたリービッヒの大きなレリーフがあり(図10)、その横には実験室で指導するリービッヒ像が刻まれている。

ダルムシュタットはリービッヒの生まれた町であるが、リービッヒを記念するものの大部分が失われた。現存しており私達が見ることができるリービッヒに関連するものは生地に立つ 1)「リービッヒ・ハウス」、2)「天使薬



図10. 天使薬局前に立つ石造の天使像及びリービッヒのレリーフ

局の天使像の台座に刻まれたリービッヒ像」と3)旧市街にある「リービッヒ通り」の標識、及び4)少年時代のユスタスが毎日眺めそのあたりで遊んだ「レンガの壁」くらいのものである。但し、E.メルク社の文書館にはリービッヒのE.メルク宛の手紙など貴重な文書類が多数保存されている。

これについては後ほど紹介する予定である。

謝辞

本稿を書くにあたりリービッヒの生家についての小冊子(Justus von Liebig's Geburtshaus)のコピーを恵与されたシュトゥットガルト大学のヘルマン教授(Prof. Armin Hermann)に感謝します。

KANTO CHEMICAL CO., INC. 食品分析用標準品

動物用医薬品は畜水産経営における生産性向上、家畜や魚の感染症予防対策や治療の目的で使用されていますが、食品として加工された畜水産物への残留が懸念されています。弊社ではこれらの分析用標準品を多数揃えております。

【サルファ剤分析用標準品】

スルファクロルピリダジン標準品
スルファジアジン標準品
スルファジメトキシ標準品
スルファメラジン標準品
スルファメトキサゾール標準品
スルファメトキシピリダジン標準品
スルファモノメトキシ標準品
スルファキノキサリン標準品
スルファチアゾール標準品
スルフィソミジン標準品

【抗生物質分析用標準品】

オキシテトラサイクリン標準品

【キノロン剤分析用標準品】

エンロフロキサシン標準品
フルメキエイン標準品
ナリジクス酸標準品
オフロキサシン標準品
オキシリン酸標準品
ピロミド酸標準品

【抗原虫剤分析用標準品】

アンブロリウム標準品
ピリメタミン標準品
エトパベート標準品
ナイカルバジン標準品

【フラン剤分析用標準品】

フラゾリドン標準品
ニトロフラゾン標準品

【寄生虫剤分析用標準品】

イベルメクチン標準品

【その他】

カルバドックス標準品
クロビドール標準品
くえん酸モランテル標準品
オラキンドックス標準品
チアンフェニコール標準品
トリメトプリム標準品

今後も順次品目を追加して参ります。リスト以外の品目についてのご要望、ご不明な点は弊社までお問い合わせください。



関東化学株式会社 試薬事業本部

〒103 東京都中央区日本橋本町3-11-5 03(3663)7631
〒541 大阪市中央区瓦町2-5-1 06(222)2796
〒812 福岡市博多区山王1-1-32 博多堀池ビル 092(414)9361

臨床化学並びに臨床化学検査への接近

13. Glucose その他の糖—生体液中の諸糖—

札幌医科大学附属病院 検査部 非常勤講師 佐々木 禎 一

I. はじめに

われわれが扱っている臨床化学検査も、日常多数の検体について実施しているものもあれば、限られた数の検体で行っているようなものもある。そして共に診断上重要なことは変らない。

前回解説した生体試料中の glucose の測定は、前者の典型的例であり、今回述べる予定の各種の糖は後者の例である。従って日常実施する頻度はかなり少ないが、矢張り重要な診断的価値を持つものである。

解説の内容は、生体試料液中の galactose, mannose, xylose, 果糖 fructose, fucose, maltose, lactose, sucrose の他、最近糖尿病用の検査として注目されている 1, 5-anhydroglucitol, および inulin, glycogen, hexosamine 並びにムコ多糖体についてである。紙面の関係でこれらについての生理的並びに診断的意義について簡単に述べ、各糖の測定法、特に最近の酵素的測定法等について解説したい。

II. Galactose

1. 生理的並びに診断的意義:

(1) Galactose の含量—

健康成人の血中 galactose の濃度は $< 1 \text{ mg/dl}$ とされ、極めて低い。一方尿中濃度は 5 mg/dl 程度とされている。しかしこれ等の従来の値は、特異性も感度も劣る古い測定法によるもので、信頼性に乏しい。このため従来健康人の尿中 galactose の濃度は、galactose 負荷試験, galactose 血症や、或いは肝疾患（一部の）の場合以外は、galactose 陰性（—）と理解されてきた。ただし galactose の酵素的測定法が開発され、しかも検出感度も上昇し ($> 0.7 \text{ mg/dl}$)、低濃度の galactose も比較的正しく測定できるようになった。

(2) Galactose の代謝—

galactose は、例えば摂取したミルク中の乳糖 lactose が、腸上皮の lactase (β -galactosidase, EC 3.2.1.23) により加水分解されて生ずるが、その量は矢張り少ない。この galactose の90%以上は、肝臓で galactokinase (EC

2.7.1.6), galactose-1-phosphate uridylyltransferase (EC 2.7.7.10), phosphoglucomutase (EC 2.7.5.1) 等の働きで glucose-6-phosphate となって、解糖系に入るとされている。

(3) Galactose 負荷試験—

肝機能検査の目的で以前から利用されているテストである。galactose を経口投与、或いは静注負荷すると、45 分後や90分後の血中の galactose 濃度は高くなる。肝疾患患者では尿中の galactose 濃度も高くなっている。

(4) Galactose 血症の診断—

この疾患は galactose の代謝に関与する酵素の欠損による糖代謝異常で、血中の galactose 濃度が上昇する。現在 galactose-1-phosphate uridylyltransferase の異常症, galactokinase の異常症、および uridyldiphosphate (UDP)-glucose-4-epimerase (EC 5.1.3.2) の異常症等が知られている。

2. Galactose の測定法:

(1) 従来の測定法—

galactose の測定法としては、当初は還元法, orcinol 法の様な furfural 法、等が用いられていたが、矢張り galactose 以外の糖（特に glucose）や、還元性物質の影響が大きく、通常 glucose が多く共存する生体試料では、問題の多い測定法であった。このため共存する glucose を glucose oxidase (GOD, EC 1.1.3.4) で処理してから比色測定する方法も、考察されていた。

これ等に対して column chromatography による測定法は、混存する他の糖も併わせて同時測定できるメリットがあり、尿試料の場合等に利用され、かなり信頼性の高い好結果が得られている。

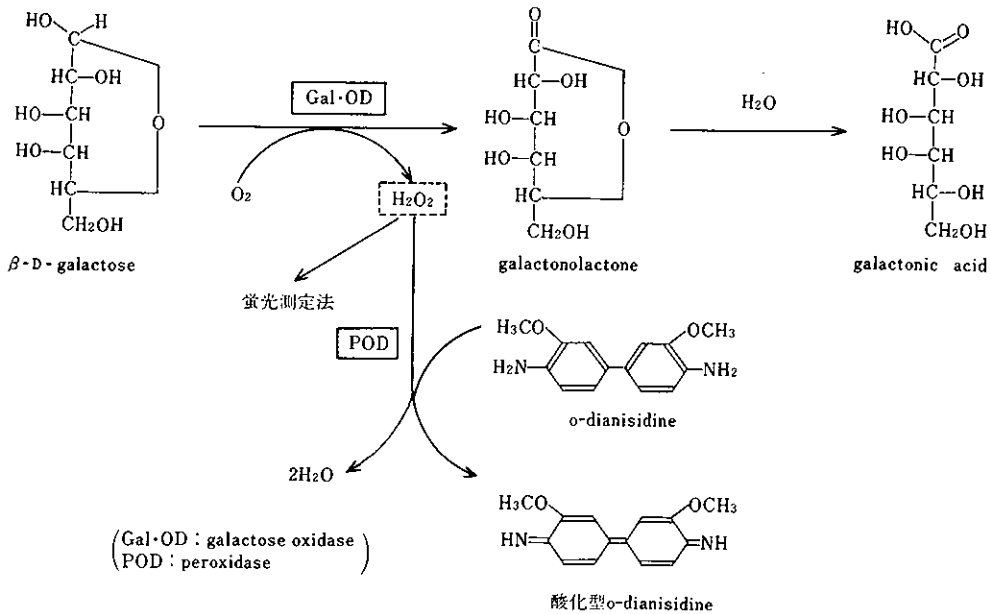
(2) 酵素的測定法—

酵素を用いる galactose の測定法は、数種類報告されているが、一般に従来法に比べて特異性も感度も高い。

① galactose oxidase (Gal. OD, EC 1.1.3.9) を用いる測定法: この方法は β -D-galactose に Gal. OD を働かせ、galactonolactone（これは galactonic acid となる）と H_2O_2 とを生成させる。生成した H_2O_2 を蛍光測

定系に導くか, peroxidase (POD, EC 1.11.1.7) の存在下で o-dianisidine を働かせ、生じた酸化型キノン色素を比色測定する方法である(図1 参照)。

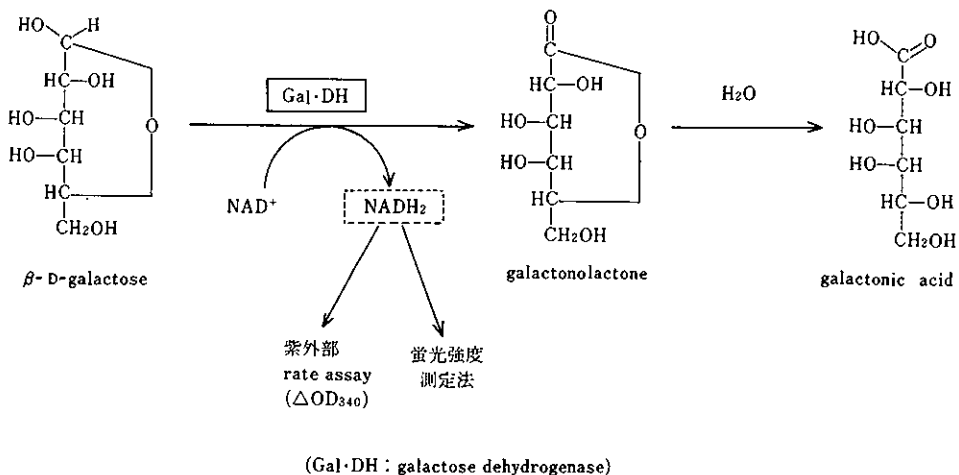
図1. Gal-OD を用いる galactose の蛍光および比色測定法



② galactose dehydrogenase (Gal. DH, EC 1.1.1.48) を用いる方法: 図2に示したのは, Gal. DH を用いる紫外部 (UV) 測定法と, 蛍光測定法の反応原理である。すなわち β-D-galactose に, NAD^+ の存在下で Gal. DH を

働かせると, $NADH_2$ と galactonolactone とを生成し, 後者は galactonic acid となる。 $NADH_2$ は 340 nm に特異吸収を有し, また蛍光も示すので, この反応で生成した $NADH_2$ の量を, UV 法または蛍光法で定量する。

図2. Gal-DH を用いる galactose の UV および蛍光測定法



また図3に示した様に、同じく Gal·DH 反応で NAD^+ に H^+ を渡して生じた NADH_2 から, alcohol dehydrogenase (Alc·DH, EC 1.1.1.1) の働きによりさらにこの H^+ を, CH_3CHO に与えて $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ とし, 同時に共役する NAD^+ に渡して NADH_2 とし, 次いで resazurine (青,

A 630) に渡して resorfin (赤, A 550) とする。最後にこれは tetrazolium の iodonitrotetrazolium (INT) を還元して, 赤色の INTH_2 (formazan) を生成する。従って 500 nm 近辺で吸光度測定をして, galactose 量を知ることができる。

図3. Gal·DH/Alc·DH/ NAD^+ /resazulin/INT 比色法による galactose の測定法

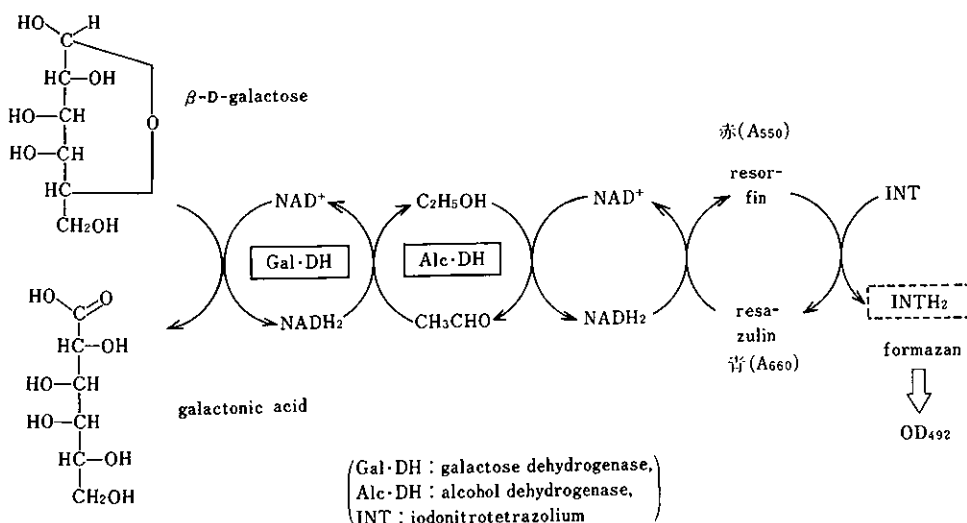
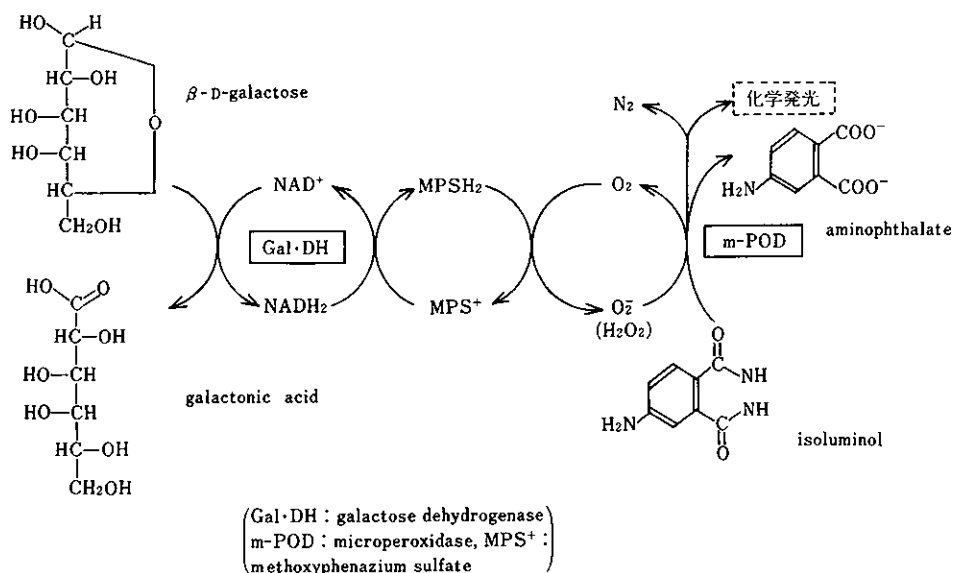


図4. Gal·DH/ NAD^+ /MPS $^+$ /m-POD/isoluminol を用いる galactose の測定 (化学発光反応法)



Gal. DH を用いるもう一つの galactose 測定法を図4に紹介した。この方法では Gal. DH 反応で生じた NADH_2 から、 H^+ を順次 methoxyphenazium sulfate (MPS^+)、次いで O_2 に渡して還元の結果、それぞれ MPSH_2 および O_2^- を生成し、最後に microperoxidase (m-POD) の存在下で、アルカリ性下で isoluminol と反応させて amino-phthalate とし、その際の化学発光反応時の化学発光量を知り、galactose を求める方法である。

もう一種の Gal. DH を用いる測定法 (図5参照) があり、これは galactose-1-phosphate (Gal-1-P) にも利用される。すなわち Gal-1-P はまず alkaline phosphatase (ALP, EC 3.1.3.1) で遊離の galactose とし、それから Gal. DH を働かせる。この時共役する $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}_2$ で得られた NADH_2 から H^+ を、diaphorase (Diaph., EC 1.8.1.4) を介して INT に渡す。その結果得られた赤色の formazan INTH_2 の量を、500 nm で吸光度測定する。これにより試料中の galactose および Gal-1-P の量を知ることができる。

III. Mannose

1. 生理的並びに診断的意義：

mannose の量は、例えば血清中 $1.15 \pm 0.22 \text{ mg/dl}$ (chromatography による) と極めて少なく、その量は血糖値の約 1/100 程度に過ぎない。

生体内では fructose-6-phosphate から D-mannose-6-phosphate, D-mannose-1-phosphate, および GDP (guanosine diphosphate)-mannose を経て合成される。

mannose を経口投与しても、肝臓で貯蔵されたり腸粘膜での能動的移動も、腎での再吸収もない。静脈内に投与する時 (0.5 g/kg/3分)、60 分以内にその 35% が尿中に排泄されるという。尿毒症や糖尿病患者での mannose 値は、健常者と大差がないが、コントロール不良患者では血中濃度が高目となる。

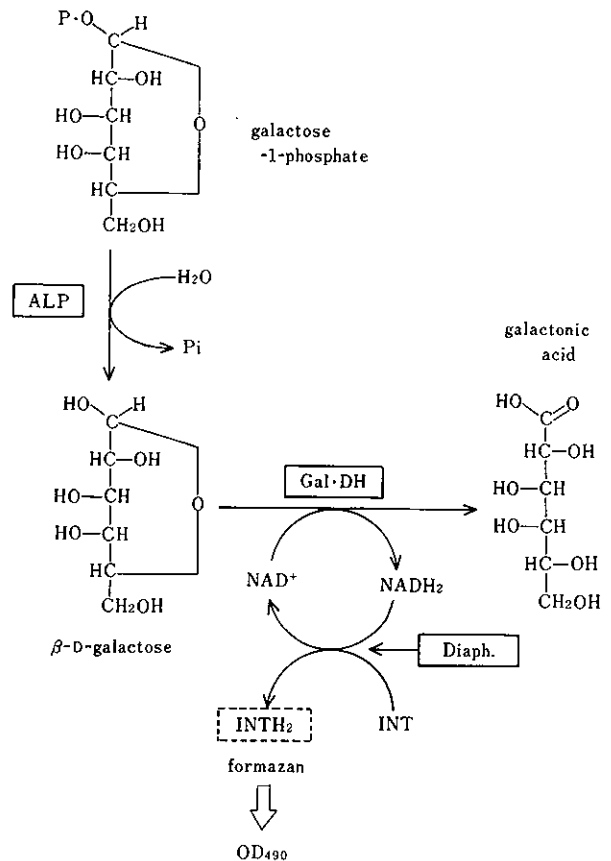
また最近 Candida 感染症等深部真菌症では、血清 mannose 値が $2.8 \sim 8.0 \text{ mg/dl}$ と、高目となることが指摘されている。また lysosome の酸性 α -D-mannosidase, EC 3.2.1.25) の欠損が原因となっている尿中ムコ多糖体陰性の症例も知られている。

2. Mannose の測定法：

生体試料中の mannose の測定は、特異性および感度の面から、従来は gas chromatography による本格的分析に頼っていた。しかし mannose も、図6の様な酵素的測定法が開発されてから、微量測定も容易となった。この測定法は、図6の様に D-mannose は HK (EC 2.7.1.1) により D-mannose-6-phosphate となり、さらに D-M

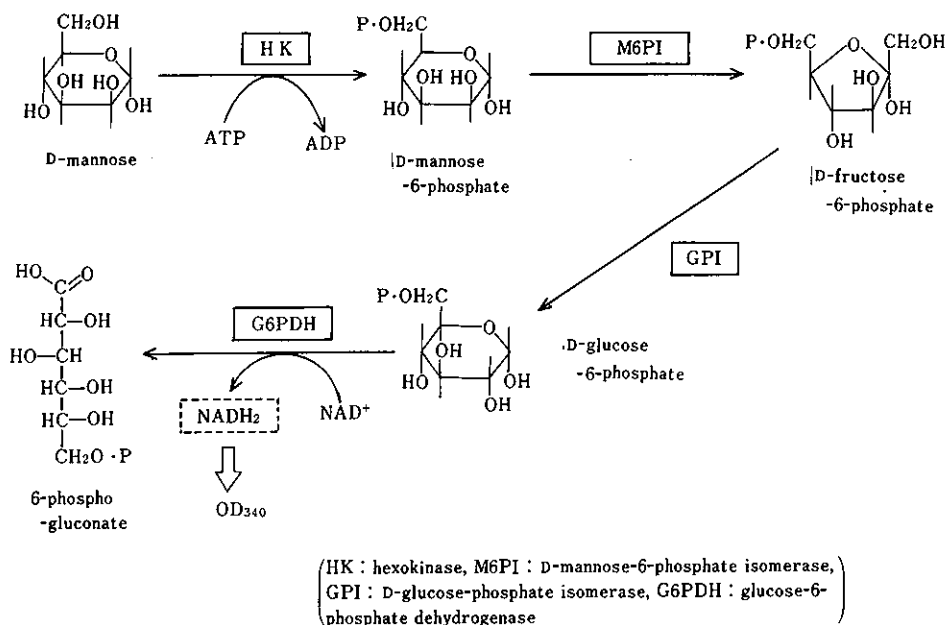
6PI (D-mannose-6-phosphate isomerase, EC 5.3.1.8) で D-fructose-6-phosphate とし、続いて GPI (glucose-phosphate isomerase, EC 5.3.1.9) により D-glucose-6-phosphate とし、最後に G6PDH (glucose-6-phosphate dehydrogenase, EC 1.1.1.49) により 6-phosphogluconate とする。この際共役する $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}_2$ の反応での 340 nm の吸光度のモニターして、mannose 量を知ることができる。

図5. Gal·DH/ NAD^+ /Diaph./INT 比色法による galactose ならびに galactose-1-phosphate の測定



(ALP : alkaline phosphatase, Gal·DH : galactose dehydrogenase, Diaph. : diaphorase, INT : iodonitrotetrazolium)

図6. Mannoseの酵素的測定法の反応原理



IV. Xylose

1. 生理的並びに診断的意義:

xyloseはaldopentoseであるが、通常生体試料中にはほとんど含まれていない。消化不良症候群の際のD-xylose負荷試験で、尿中xylose排泄量を測定することがある。

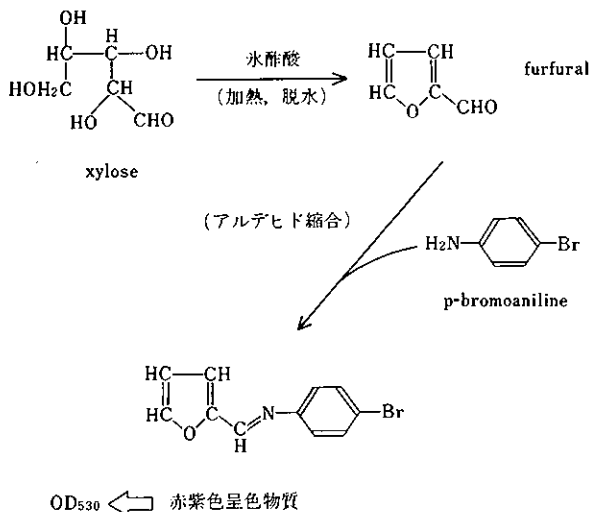
生体内での代謝をみると、xylulose, xylitolとして五炭糖リン酸経路(pentose monophosphate経路, Warburg-Dickens回路)に関与し、この面での脂酸の合成や核酸の生合成に間接的に繋っている。

2. xyloseの測定法:

古くは重量法は旋光法も用いられていたが、その後酸と加熱して生成したfurfuralを、phenolやaniline誘導体と縮合させて比色する方法が、実用的な測定法として利用されてきた。例えばp-bromoanilineを用いるKerstell法が、最も広く普及していた(図7参照)。

しかし著者が考案したthioglycollic acidを添加したo-toluidine-ホウ酸(o-TB/TG)法は、pentoseが445nmに吸収極大を有する特異発色するので、445nmで吸光度分析する高感度測定法である。しかしglucoseも干渉するので、補正することが必要である。

図7. p-Bromoaniline縮合反応によるxyloseの比色測定法



V. Fucose

1. 生理的並びに診断的意義:

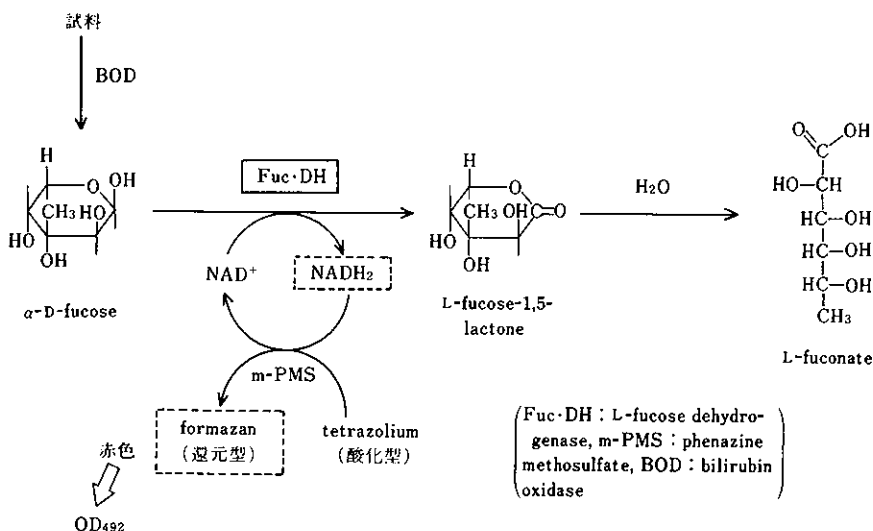
われわれの血液型多糖類や、人乳オリゴ糖中に methyl-pentose である L-fucose が、構成成分として含まれている。また fucose は腺癌中の糖脂質や ceramide 中に含まれること、および macrophage 遊走阻害因子の受容体や、肝臓への血清タンパクの取り込みに関与していることが知られている。

酒井等 (1990) は、後述の様な L-fucose の酵素的測定法を開発し、この方法で尿中 L-fucose 値を測定し、或る種の癌や胃潰瘍、或いは肝疾患の一部で高値となることを指摘している。

2 L-Fucose の測定法:

尿中 L-fucose は Fuc. DH (L-fucose dehydrogenase, EC 1.1.1.22) を用い、図 8 の様な反応で酵素的に測定できる。すなわち α -L-fucose は NAD^+ の存在下で、Fuc. DH により NADH_2 と L-fucose-1,5-lactone を生成し、後者は L-fuconate となる。一方 NADH_2 は m-PMS (phenazine methosulfate) を介して、 H^+ を tetrazolium に渡し、赤色の還元型 formazan を生成するので、500 nm 近辺で吸光度測定をして fucose 濃度を求める。なお試料を BOD (bilirubin oxidase, EC 1.3.3.5) で処理することが奨められている。

図 8. L-Fucose の酵素的測定法



VI. 果糖 Fructose

1. 生理的並びに診断的意義:

fructose は生体に摂取されたショ糖が、小腸で saccharase (EC 3.2.1.26) により加水分解されて生成される。glucose と fructose 各 1 分子を生成するが、後者の方が早く代謝される。fructose は glucose に転化されて、或いは解糖系に入って代謝されるが、健康人では空腹時の血清中および尿中の fructose は、それぞれ $0.56 \pm 0.01 \text{ mg/dl}$ および $0.26 \pm 0.14 \text{ mg/kg/24 hrs.}$ との報告がある。

良性の果糖尿症 benign fructosuria, 遺伝性果糖不耐症, fructose-1,6-diphosphatase (FDPase) 欠損症の場合、果糖負荷試験をする。通常 0.25 g/kg 程度の fructose を静注して、経時的に血中の fructose, glucose および Pi, 並びに尿中 fructose の量を調べる。

2. Fructose の測定法:

fructose の測定法は、以前から主に農学分野で種々開発されてきたが、矢張り古典的な還元法から各種の furfural 生成比色法、さらに臨床分野で一時 thiobarbiturate 比色法が、果糖やその重合体である inulin の測定に用いられたこともあった。

しかし特異性、感度、正確度および操作面等の理由から問題も多く、現在では下記の様な 2,3 種類の酵素法が用いられている。すなわち

- ① sorbitol dehydrogenase (Sor. DH, EC 1.1.1.14) 法 (図 9 参照)
- ② HK (EC 2.7.1.1) 法 (図 9 参照)
- ③ fructose dehydrogenase (FDH, EC 1.1.99.11) 法 (図 10 参照)

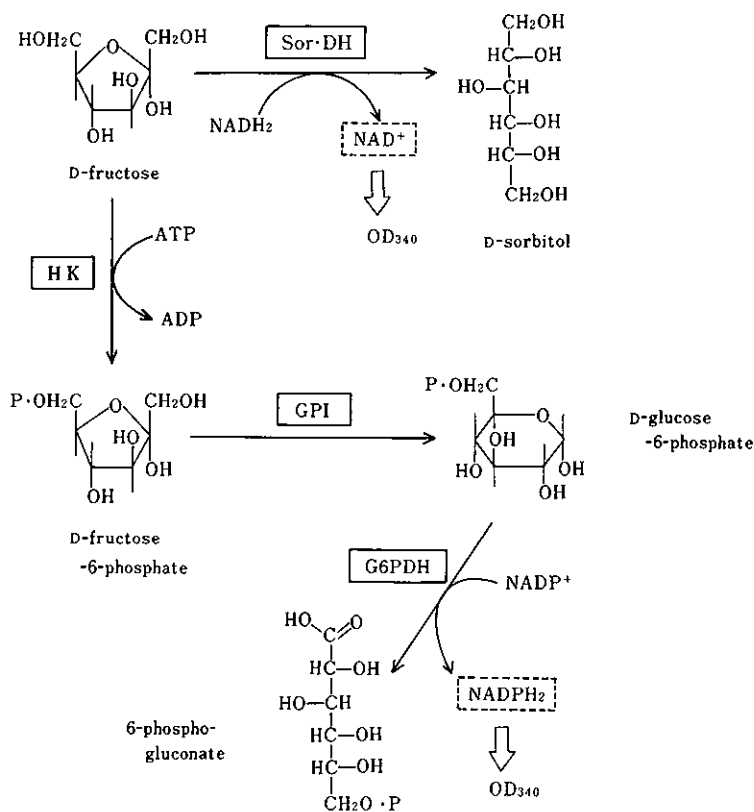
④fructokinase(FK, EC5.3.1.9)法(図11参照)が利用されている。

図9に Sor. DH と HK とを用いる fructose の測定法を示した。D-fructose は Sor. DH により D-sorbitol を生成するが、その際の共役反応 $\text{NADH}_2 \rightarrow \text{NAD}^+$ に伴う OD_{340} の減少を解析する方法と、D-fructose を HK で D-fructose-6-phosphate, 次いで GPI (glucose phosphate isomerase, EC 5.3.1.9) で D-glucose-6-phosphate とし、最後に G6PDH (glucose-6-phosphate dehydrogenase, EC 1.1.1.49) により 6-phosphogluconate とし、その際の OD_{340} の増加 ($\text{NADP}^+ \rightarrow \text{NADPH}_2$ 反応) を追跡する方法とがある。

FDH を用いる方法は、図10に示した様に、FDH 反応と共役する $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}_2$ の反応から、 H^+ を PMS (phenazine methosulfate), ついで O_2 に渡して H_2O_2 を生成させ、これを POD, 4-AA, TOOS を用いる酸化縮合反応により、540nm で吸光度分析するのが、その測定原理である。

FK を用いる測定法(図11参照)は、fructose から FK により fructose-6-phosphate とし、次いで GPI により glucose-6-phosphate とし、さらに G6PDH により 6-phosphogluconate とする。その際の NADPH_2 の増加を 340 nm でモニターする。

図9. Sor-DH 法と HK 法とによる fructose の測定



(Sor-DH : sorbitol dehydrogenase, HK : hexokinase, GPI : glucose-phosphate isomerase, G6PDH : glucose-6-phosphate dehydrogenase)

図10. FDH 法による fructose の測定法

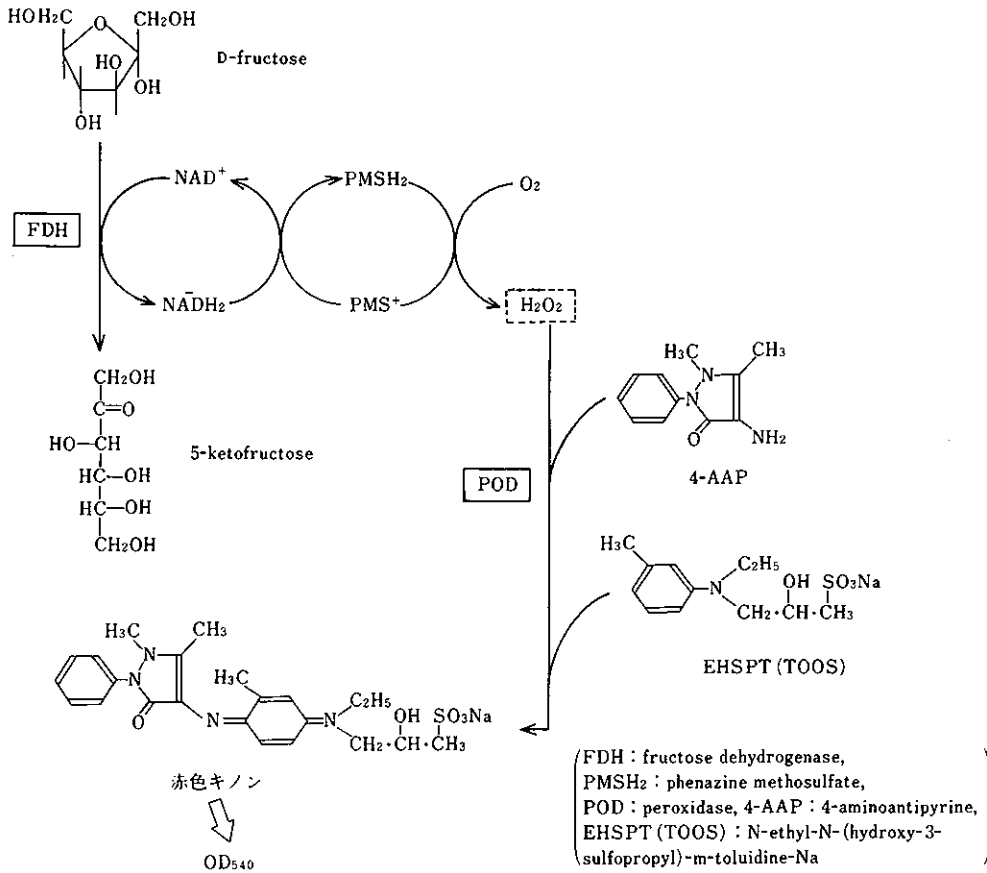
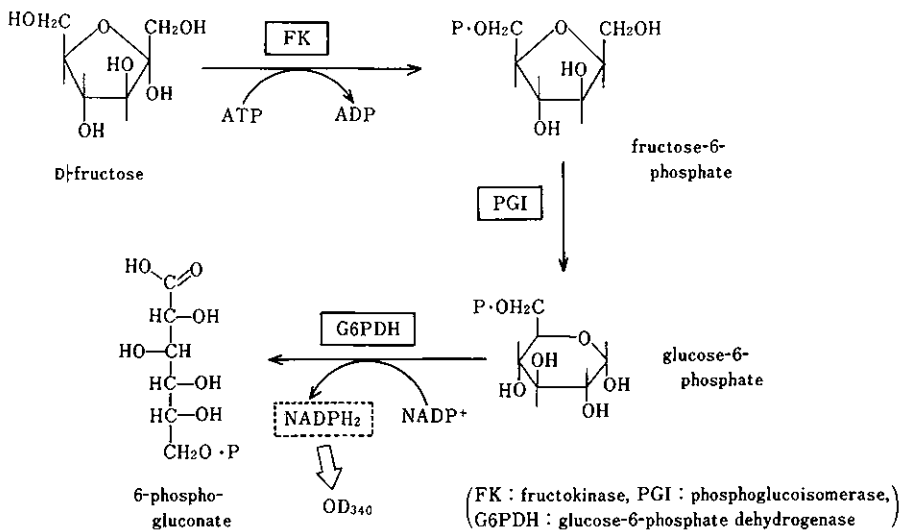


図11. FK を用いる fructose の測定



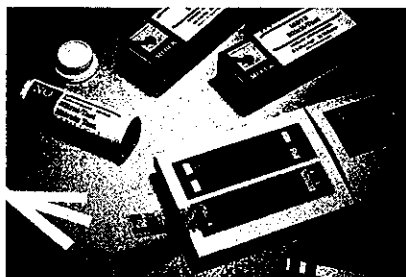
<続く>

反射式光度計

RQフレックス

Reagents

MERCK



反射式光度計 RQフレックス

専用のリフレクタント試験紙を用いるポケットサイズの高精度な反射式光度計です。検量線をバーコードで入力し、検水に試験紙を浸し、RQフレックスに挟み込むスリーステップ操作で、どこでも迅速・正確な分析結果が得られます。

(特長)

- 1) 呈色した試験紙の反射光の強さをもとに、試料中の目的物質の濃度を測定できます。
- 2) 測定は常に2回行なわれ、平均値が高精度で表示されます。

■ 応 用 例

☆農作物の栄養診断

☆水耕栽培の養水の診断

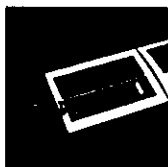
☆金属処理液の分析

☆土壌の分析

☆食品の成分分析

☆定着液の分析

■ 測定方法



1. バーコードを記憶させるSTARTボタンを押す。



2. 試験紙を試料に浸すと同時にもう一度STARTボタンを押す。



3. 反応時間終了5秒前を知らせるアラーム音が鳴ったら、試験紙をアダプターにはさみ込む。



4. 測定結果が液晶画面に表示される。

■ 測定項目

アンモニウム (20-180mg/ℓ NH_4^+)カルシウム (2.5-45mg/ℓ Ca^{2+})定着液 (0.20-5.00g/ℓ Ag^+)鉄 (20-200mg/ℓ Fe^{2+})モリブデン (1.0-45.0mg/ℓ Mo^{2+})硝酸 (5-225mg/ℓ NO_3^-)過酸化物 (0.2-20.0mg/ℓ O_2^{2-})カリウム (0.25-1.20g/ℓ K^+)アンモニウム (0.2-7.0mg/ℓ NH_4^+)クロム酸 (1.0-45.0mg/ℓ CrO_4^{2-})ホルムアルデヒド (1.0-45.0mg/ℓ HCHO)鉛 (20-200mg/ℓ Pb^{2+})ニッケル (10-200mg/ℓ Ni^{2+})亜硝酸 (0.5-25.0mg/ℓ NO_2^-)

pH (pH4.0-9.0)

亜硫酸 (10-200mg/ℓ SO_3^{2-})

アスコルビン酸 (25-450mg/ℓ)

銅 (5-200mg/ℓ Cu^{2+})鉄 (0.5-20mg/ℓ Fe^{2+})マンガン (0.5-45.0mg/ℓ Mn^{2+})硝酸 (3-90mg/ℓ NO_3^-)

過酢酸 (1.0-22.5mg/ℓ)

りん酸 (5-120mg/ℓ PO_4^{3-})コバルト (25-450mg/ℓ Co^{2+})

関東化学株式会社 試薬事業本部

103 東京都中央区日本橋本町3-11-5 マルサンビル 2F 03(3663)7631
 541 大阪府中央区瓦町2-5-1 06(222)2796
 812 福岡市博多区山王1-1-32 博多堀池ビル 092(414)9361

くすりの文化交流(33)

時代の推移

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

近代化の転機

わが国の近代製薬工業の歩みをふり返って、今日の盛況をもたらした要因は、基礎薬学研究の進歩にともなう、広範にわたる応用薬学研究の領域が、化学工業との連携によって、いわゆる産学協同の形で、実績が積み上げられていった発展過程にはかならない。

旧来の手工業的な製薬技術の域から脱却して、明治初期以来の懸案であった医薬品合成の近代化を迫られた接点は、図らずも偶発した第一次世界大戦が導火線となった。

当時、日本は日英同盟の関係から、必然的に連合軍に合流して、大正3年(1914)8月23日、ドイツに対し、宣戦布告する事態に直面したのであった。

折しも、多量の医薬品、染料その他の貨物を満載したドイツ船ゼネガンビア号が、門司港に入港して来た。直ちに本国から、「日独国交断絶、輸出禁止令」の無電を受信するや否や、積み荷もろとも引き返してしまったのは、むしろ当然の報復手段であったと言えよう。

当時の薬業界は、ドイツ製医薬品の輸入に依存していたので、不可抗力的な戦争によって、輸入が全面的に停止されると、たちまち在庫不足の窮地に直面した。

必然的に価格が急騰するとともに、薬品市場の混乱は甚だしく、治療界の危機に直面した。

第1次世界大戦の波紋

政府は緊急対応策として、東京帝国大学の医学、薬学、工学部の各教授及び有力薬業家の協力を要請して、未発の合成医薬品及び染料等の国産化の調査、研究、実施の奨励に力を注ぐことになった。

東大薬学教室では各教授が製薬研究に対応された。薬化学教室の近藤平三郎教授(文化勲章受章、1958年)は、学外に私設研究所を設置して、製薬者の実地指導に努めた。時に大正4年(1915)の干支に因んで、「乙卯研究所」と命名して、新薬開発に労を惜しまれなかった。

政府も急遽、事務局に対応して、当時、内務省所管であった東京と大阪の両衛生試験所に、重要医薬品の調査試験を命じた。

東京衛生試験所(現国立衛生試験所)長の田原良純博士(フグ毒成分テトロドキシンの発見で、帝国学士院賞(1921)に次いで帝国学士院会員に列する。)の指名で、適任の薬品調査委員が数名選ばれた。

特に所長が要望されたのは、当時、生薬学教室(担任:朝比奈泰彦教授、昭和18年文化勲章受章)の助手であった村山義温博士(後の東京薬科大学長)が製薬部長に抜擢された。ちなみに、帝大は、大正8年に助教授が制度化するまで、教授と助手の体制であった。



田原良純博士

製薬研究の実地指導

村山義温博士の回想録(昭和41年)によれば、当時の重要医薬品に数えられたものは、アルカロイド類のモルヒネ、コカイン、アトロピン、キニーネ等の塩類、石炭酸、サリチル酸、クレオソート、グアヤコール等であった。

これらの医薬品は皆輸入品であったから、その途絶は医薬界の脅威であった。

特にサリチル酸は当時、清酒の必須の防腐剤であったから、酒造家の脅威でもあった。そのような重要性から急速に調査を進めた結果、モルヒネ類と共にそれらの製造法が第一番に完成された。

阿片アルカロイド、キナアルカロイド、アトロピン塩、クレオソート、グアヤコール類など、それぞれの担当者によって製造法が発表されると共に薬業家の実地指導の労が称賛された。

村山部長は青山部員の協力で、塩酸コカインの製造を担当した。コカ葉からコカインを純製するのは困難であったので、エグゴニンからコカインを合成する半合成法を適用して、コカインを純製した。

アメリカの近代薬学発展

Prof. Dr. G. Urdang によれば、建国以来、19世紀半ば頃までのアメリカ合衆国は、ヨーロッパの悪徳商人どもによって、本国では見向きもされない粗悪薬品や贋薬が氾濫していた。このような人命に危害を及ぼす薬品を排除して、その立法化に成功したのは、アメリカの薬学者の力量によるといわれる。

最初に着手したのは、国民保健上、医療の安全性と製薬工業発展を期して、医薬品の純度に対する基準を定める法令として、1820年、第1版アメリカ合衆国薬局方(U. S. P)が公布された。

世界国定薬局方発行年代順は第7位である。局方名はアメリカのみ異例で、他の各国は、ラテン名を用いている。

翌1821年には、建国ゆかりの地、フィラデルフィア市に、薬品市場を監視するための新しい組織として、フィラデルフィア薬剤師会が設立された。同年、有能な薬剤師養成を目的とするフィラデルフィア薬科大学を創立している。

1852年に設立された全国薬剤師会の憲章の主旨は、「粗悪薬品の輸入を防ぎ、国内の偽造を摘発し、薬品市場を規制」するもので、厳守された。

アメリカ初期の製薬工業は、19世紀初めに著名なドイツのメルク、シェーリング両社が進出している。

フィラデルフィア薬科大学卒業生たちも、大規模な製薬工場や製薬会社を設立して、製薬工業発達に寄与している。

薬局から出発して大成した代表的な例として、1866年に創立したデトロイトのパーク・デビス社がある。南北戦争後の1876年、陸軍大佐エライ・リリーがインジアナポリスに建てた小規模の薬局が、やがて有数の同名製薬会社に発展する基礎となった。

アメリカは開拓時代を経て、19世紀後半には西欧と並立する先進国に進展して、日米通商条約調印はヨーロッパ諸国の機先を制した。しかし、製薬工業の歴史の浅い医薬品の輸出は、西欧に遅れをとった。

近代日本の医薬品開発の試練

開国後の横浜、長崎の各開港場には、各国商館が争っ

て居留地に進出して、近代文明所産の目新しい多種多様の物資が輸入された。

しかし、貿易に不慣れた日本商人は、未知の舶来商品に対する認識不足に乗じて、その虚を虎視眈眈と覗く悪質外商の術中におちいることは、洋薬の場合も例外でなかった。

特に、生命や病氣への危険がともなう未知の洋薬に対する不安や不信感は、無視すべき事態ではなかった。

そのような混乱事態を黙視するに忍びずとして、不良薬品の取締り対策を長崎税関に陳情したのは、同地在留の良心的を以て任じるオランダの貿易商であった。

税関長は、異邦人の厚意に感謝するとともに、その対策について、当時長崎医学学校予科教師のオランダ人ヘルツ A. J. Geerts に、贋薬や不良薬品の鑑定と、防止対策について諮問した。

Geerts は、オランダではこのような対応には、薬品試験官が薬店の検査に当たるという取締規則を答申した。

外国人によって指摘された保健衛生問題は、教育および医薬行政を管轄する文部省が対策を講じることになった。

折よく欧米視察から帰朝早々の長与専斎医務局長は、速やかにドイツ規則を準用して、薬舗の改善、薬品試験所の開設、製薬学校設立及び日本薬局方制定等の計画を着々実現に移した。

すでに幕府が主宰したオランダ系医学所は、政府顧問フルベッキの提言によって、ドイツ医薬学に準拠する日独政府の方針が確立していた。

オランダ流からドイツ医薬導入

旧幕がオランダ流を導入して、西洋医学の官学とした主な使命は、重要な惨状を及ぼす天然痘予防を主眼としていた。

旧幕の西洋医学所を明治政府が継承したが、その可否について、政府顧問のフルベッキに諮問すると、医薬学については、ドイツが最も学術が優れており、オランダはその亜流であるとの見解に従って、ドイツ医薬学の導入に決した。

日独両政府の間で、明治3年(1870)2月、ドイツ医薬導入の定約書が交わされて、ドイツから医学教師招致の件が確約された。

折しもドイツはフランスと戦争中で、ドイツが大勝するまで、来任が遅れた。こうして明治4年(1871)8月下旬、医学教師のドイツ陸軍1等軍医正少佐ミュルレル L. Müller (外科)と、海軍軍医正少尉ホフマン Hoffmann T. E. (内科)が、それぞれ夫人同伴で、神田和泉町の大名屋敷跡の医学校に着任した。

ミュルレルは、オランダ流の旧医学体制を視察して、教場と病院の施設が不備かつ不衛生な実情を指摘して、改善を求めた。帰国後著わした“回想録 Tokio Igaku”(1888)、(石橋長英氏ら訳)に據る。

ミュルレルはドイツの医科大学方式に改革するため、日本人教授の首位に立つ権限を要請した。

応対する大木文部卿は38歳、太政大臣(最高長官、後の総理大臣)三条実美は34歳で、政府首脳は気鋭の士で構成されていたが、未知のドイツ医学には反論の余地がなかった。

政府はミュルレルの要請に応じて、定約書を次のように約定した。

一、ミュルレル、ホフマン両氏は共に学校教育の全権を保有すべく、その階級は等しく文部卿の下に立つこと。

二、両氏に共に月給1ヶ月メキシコ洋銀、6百枚と定める。

(注) この月給は、太政大臣に次ぐもので、右大臣岩倉具視と同額で、文部卿よりは上で、外国人教師の最高給である。

着任1ヵ月後の9月末には、旧体の医学校を一時閉鎖して、全員を退学させた。

その間に、旧態の寺小屋式の床に座る教室の障子やふすまを取りはらって、板戸に取り替え、机は腰掛式に改装する工事が進められた。

学則を定めて、これまで自由であった入学年齢を14歳から19歳までに制限するとともに、修業年限は予科2年、本科5年と規定された。

服装もまだ帯刀の侍姿が多く、雑然としていたが、洋式の制服着用には制定された。

明治4年(1871)12月、学力試験を行い、59名の入学

が許可された。約半数が本科編入を認められた。本科の授業は、ミュルレルとホフマンが分担した。

予科は専任教師が来着するまで、シモンズがドイツ語、ラテン語、ワグネルが物理、化学を教えた。

これは応急の措置で、ミュルレルらは本格的な教科課程を編成するため、予科3名と本科の教師2名を申し入れたが、財政の苦しい政府にとって、高給の外国人教師の経費の超過は当惑を禁じ得なかった。

明治天皇の親政

明治天皇は16歳で明治維新の動乱の情況の中で、理智の慧眼をもって、難局に対処され、五箇条の御誓文に象徴される日本の将来を明示せられた。

天皇が明治5年(1872)、国民に率先して迷妄の牛肉を召し上がられたという伝説は、ドイツ医師、ホフマンの進言を聴許された知性が窺知される。

東京大学薬学部の発祥

明治初年、欧米の医学研究の留学から帰国した長と専齋は、特に先進の医業・衛生行政を視察して、明治5年帰国早々、医務局長に指名された。

すでにミュルレル、ホフマンによって、近代医学教育の基礎が確立した時点で、化学技術を要する新時代に即応して、製薬学の近代教育研究の急務を痛感した。

近代薬学に対する知識が無く、唯漫然と輸入に仰ぐ無知による被害を防ぐためにも、薬学知識の素養は緊急の課題であるとして、製薬学校設立案を当局に提出して許可された。

長と局長の要請で、ミュルレル、ホフマンが起草した“製薬学校設置案”は実現の運びとなった。明治6年(1873)9月、大学医学校付属として発足した。医科生と同様、全寮制で、明治10年(1877)創設の東京大学医学部製薬学科(現在の薬学部)の基礎が築かれた。

<編集後記>

気象庁による梅雨入り情報は、今年から日付を特定しないこととなり、6月上旬と発表されました。うっとうしい天気が続いておりますが、雨に濡れて咲く紫陽花の美しい季節でもあります。

化学薬品を悪用した事件には、化学に携わる者の一人として非常に残念に思います。一日も早い解決を願って止みません。

この号には、従来からご執筆いただいている4人の先生方からそれぞれの専門分野より興味ある玉稿を頂戴いたしました。先生方には、心からお礼申し上げます。

本号から、前任者にかわり、私が編集を担当することとなりました。1950年3月創刊以来、ケミカルタイムス45年の伝統を引き継ぎ、さらにご愛読いただけるよう努めますので、今後とも前任者同様温かいご支援を賜りますようお願いいたします。

<青井記>



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号
電話 (03) 3279-1751

編集責任者 青井 克夫 平成7年7月1日 発行