

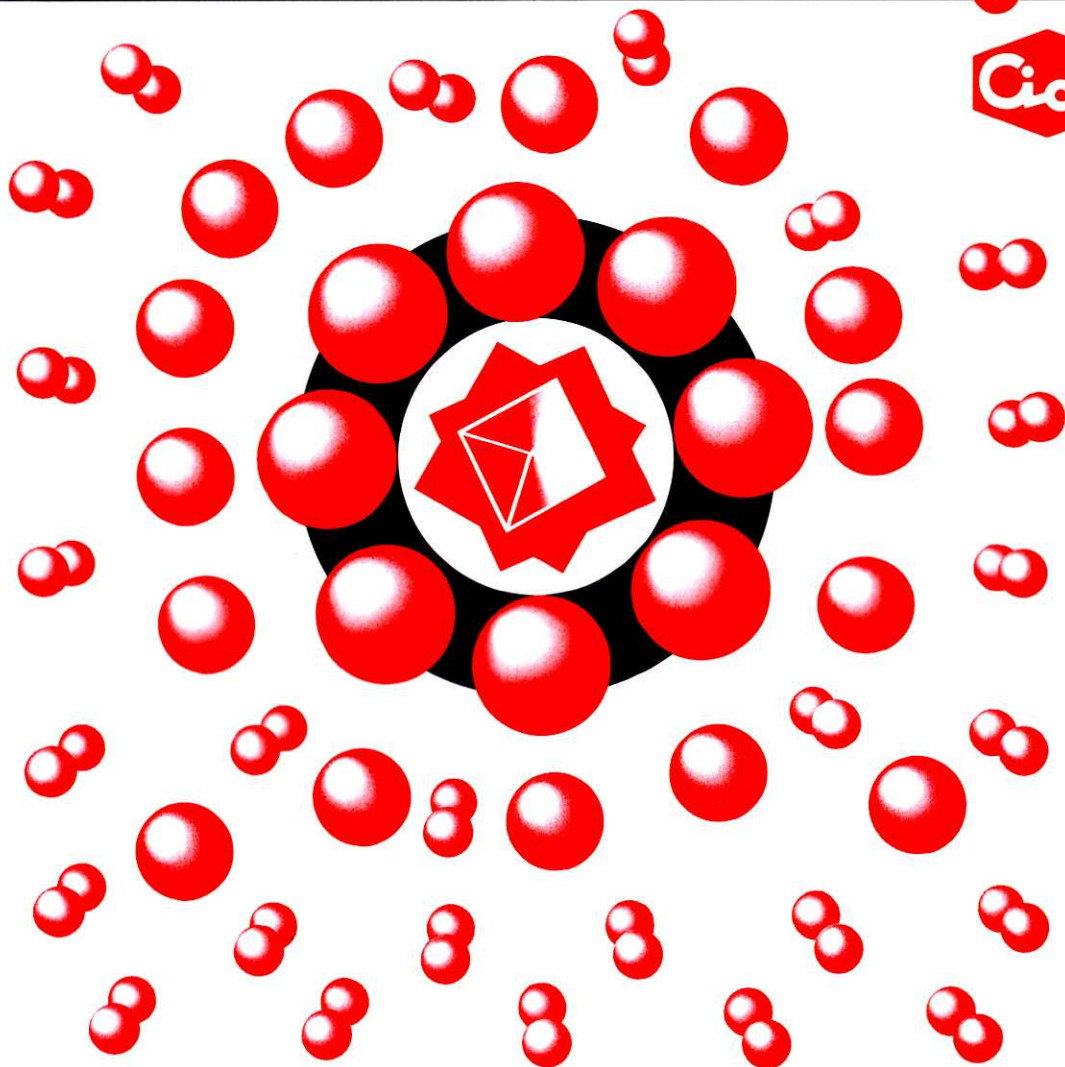
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1995 No.4 (通巻158号)



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(Ⅳ)	
ダルムシュタットの E. Merck 社.....原田 馨..... 8	
臨床化学並びに臨床化学検査への接近.....佐々木 禎一.....18	
13. Glucose その他の糖—生体液中の諸糖—〈続き〉	
くすりの文化交流(34).....根本 曾代子.....22	
藍(インジゴ)の回想	

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発展(Ⅳ)

元帝京大学教授 理学博士 三宅清司

1. まえがき

筆者が上記の主題で、エレクトロニクスに関心を持つ方々に、少しでも、その理解を深めて頂くつもりで、副題をかえながら筆を執っているのであるが、思わぬ事情が次々に生じるため話を進める順序が前後してしまうようになった。誠に残念に思う次第である。

そもそも、現在のエレクトロニクスで用いている半導体とそのデバイスの知識は、電気的絶縁物であるハロゲン化アルカリ、特に、より高い純度の NaCl を用い、その光学的、電気的性質が、通常の純度のもののそれらに比較しどう異なるか。その結晶の完全性との関係がどうであるか、を明らかにした研究に負うことが多い。それは、B. Gudden と R. W. Pohl によるものであって、1937年の事である。¹⁾

また、E. Koch と C. Wagner は、AgCl, AgBr の電気抵抗が、少量の CdCl₂, CdBr₂ を、それぞれ、添加する事により、その抵抗値が減少する事を見出した。この事実も1937年に確められた事である。²⁾ これらの研究によって得られた知識は、1936年当時、A. H. Wilson が半導体の性質を理解する上で極めて重要な示唆を得る事となり、人為的に半導体の電気的性質を制御し、電荷のキャリアの異なる p 型、n 型の半導体を作る切っ掛けとなった。³⁾ さらに、半導体デバイスに発展した pn 接合は人為的に作る事を知るその10年前に、自然に出来た接合の整流性と光起電力の発生は観察されていたのである。⁴⁾

少なくとも、現在の半導体とそのデバイスは、1900年の初めより続けられていた無機材料の研究と電子管の発達によりその発展の契機が得られたのであって、突然、半導体デバイス、つまり、トランジスタが発明されたわけではない。その発明者である G. L. Pearson と W. H. Brattain が1955年に発表した“半導体の歴史”(History of Semiconductor) なる論文には、その発展過程が詳細に記されている。⁵⁾

科学技術の発展は極めて多くの人達の努力の積み重ねにより得られるものであって、特定の人達の天才的発想

や予期されない発見などによるものではない。科学 (science) は芸術 (arts) ではないのである。有名な理論家、W. Shockley により1949年に発表された pn 接合の一製法である成長接合 (grown junction) 法の発明により製した p-n-p, n-p-n 接合トランジスタは彼の理論と共に有名ではあるが、その製法の工業的価値は極めて低い。⁶⁾

Shockley によるトランジスタの発明に至るまでには、二次大戦前から半導体に関係し如何に多くの研究者達が努力をしていたかは、彼の著書、“Electrons and Holes in Semiconductors” を見るだけでは知る事は出来ない。⁷⁾ 多量生産工業の一つとして、真空管工業に代り半導体工業が発展する切っ掛けとなった発明は、生産性において桁はずれに高い合金接合型ゲルマニウムトランジスタの発明であって、それは J. E. Saby によるもので、前にも述べた。しかし、この事は余り知られていない。^{8,9)}

他方、1970年代の初めより現在および将来に亘りマイクロエレクトロニクスの主流となったシリコンモノリシック集積回路は、シリコンプレナートランジスタが J. A. Höerni により発明され、¹⁰⁾ その技術的発展と、先端技術の駆使が近代的量産工業につながった。その端緒となったのが R. N. Noyce によるモノリシック集積回路の発明である。それは1961年の事である。¹¹⁾ Saby, Höerni, および、Noyce の発明による技術が工業的立場で極めて高い価値を持つ理由は、その生産性の高さである。つまり、シリコントランジスタは単結晶をウェハー (wafer) の状態で多数のトランジスタチップを作る事であって、¹⁰⁾ 特許としては基本的なものである。

さて、前回のべた固体回路素子の複合化と集積化の項は、従来の個別素子 (discrete device) が、それぞれの過程を経て現在のモノリシック、または、ハイブリッドの集積回路に発展したことを説明したもので、具体的には、バイポーラ半導体素子でその例を示した。しかし、ユニポーラ (unipolar) 素子、特に、MOS (metal-oxide-semiconductor) FET の複合化等にはふれなかった。また、集積化とその回路構成については、その説明に回路

素子とその表示記号、および、回路の図示方法について述べる必要があった。今回はこれについて前以てふれる事にする。

2. 回路素子の表示記号と回路図

電子回路を構成するものは、トランジスタ、ダイオードなどの能動素子、抵抗、コンデンサーなどの受動素子、これらを接続する導線、並らびに、能動素子を含め回路が一定の機能で動作するための電源である。回路に外部から電気、光、などのエネルギー、つまり、入力エネルギーを回路の機能で処理し、その回路より外部に電気、光、機械などの出力エネルギーとして取り出す。このような機能を果すのが電子回路である。

電子回路には、従って、能動素子、受動素子、接続導線、および、電源が不可欠であって、電子回路の機能としては、例えば、弱い電気信号を強い電気信号に増幅する機能などは、その基本的なものであって、1900年の初め、三極真空管とその増幅作用が D. Forest によって発明されている。¹²⁾

回路素子を接続しその機能を果すことを図で示す事を目的とし、能動素子、受動素子などを記号で表示し、相互の接続を線であらわしたものが回路図(circuit diagram)である。回路素子と回路図の表示方法は世界共通の約束として決められてはいるが、その細部の表示記号は技術の進歩と共に新しく加えられ、また、変更されることもある。先に示した Noyce の発明によるモノリシック集積回路は断面形状の一部を示したものであって、電子回路としては回路図であらわす事が出来る。¹³⁾

図1は、電子回路を図示するとき、基本となる表示記号を示したものである。その(a),(b),(c),は回路図の中で、回路素子を接続するための導線とその役割を示したものであって、(a)は2つの導線が交叉していても、その間には空間、または、電気的絶縁物が介在し両者の間に電気的導通が無い場合を意味する表示である。これに対し、(b)は両者間に何等かの電気的導通があり、その間の電気的抵抗は無い事を意味した表示である。

これに対し、図1の(c)は、通常、アースと称している表示であって、電子回路、および、電子機器の電位(electric potential)の浮動を避けるため、それらの何れかの位置を大地に導線で接続してあることを表わしているもので、回路で取扱っている電気エネルギー、あるいは、電流が小さい場合は、この接地のある無しは、回路機能の良否に極めて重要な影響を持つ。なお、電位は自然界における水位に相当するもので、一般には、海拔数メートルと称する土地の高さの表現を類推してよい。

図1の(d),(e),および、(f)は受動素子である電気抵抗、電気容量(コンデンサー)、および、電磁コイル(インダクター)を示す記号である。従来の個別素子を用い小型化、標準化したマイクロモジュールではインダクターを含む電子回路を組むことが出来るが、¹⁴⁾モノリシック集積回路ではインダクターを組み込む事は不可能である。したがって、マイクロエレクトロニクスにおいては、インダクターを含む回路は混成集積回路でのみ可能である。なお、回路図に示した導線の電気抵抗は、通常、零であるとしている。

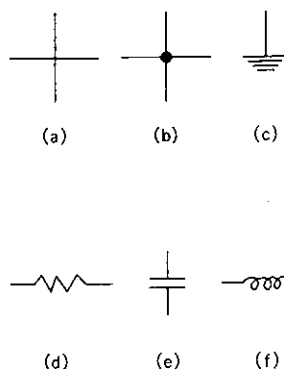


図1. 電子回路の図による表示に使用する記号。(a)導線の交叉で縦横の導線が絶縁されている場合、(b)交叉する導線で電気的導通がある場合、(c)回路の電位を決めるため接地してある事を示す、(d)電気抵抗、(e)電気容量、(f)電磁コイル

図2はpn接合ダイオードの電圧印加と電流の方向、および、ダイオードの表示記号を示したものである。図の(a)はpn接合のp型領域を正(positive),n型領域を負(negative)になるよう電圧を印加するとき、図に示す矢印の方向に電流が流れやすく、pn接合面を横切る電荷は両方の領域の多数キャリアである正孔と電子である。電流値は極めて大きく、その電流を順方向電流と呼んでいる。

図の(b)はp型領域、n型領域に、(a)の場合とは逆に、それぞれ、負(negative),および、正(positive)になるよう電圧を加えた場合であって、pn接合面を横切る電荷は両領域の少数キャリアである電子と正孔であって、その数は極めて少ない。したがって、その流れである電流の値は極めて小さい。この方向の電流を逆方向電流と呼んでいる。

上の二つの場合の電圧印加の仕方をp領域はp,n領域はnとすると順方向、p領域をn,n領域をpに印加すると逆方向であることとなる。図の(c)は、ダイオードを示す記号であって、順方向電流は図に示すように表示したとき、電圧の印加を上述のようにされると順方向

に流れることを意味する。なお、前に述べたように、p 領域の多数キャリア正孔は半導体の充満帯にある電子が抜けた結果として生じたもので、n 領域の導電帯にある多数キャリアの電子と pn 接合で結合し電流となってあらわれる。

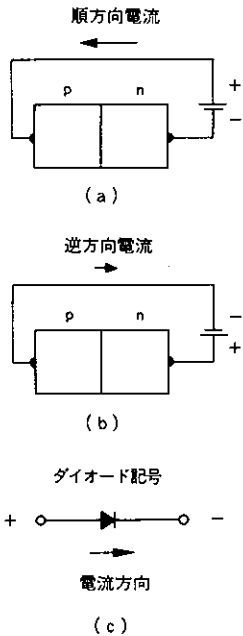


図 2. pn 接合型半導体ダイオードの電圧印加とダイオードの表示記号; (a) 順方向電圧印加の場合, (b) 逆方向印加の場合, (c) 半導体ダイオードの表示記号; 順方向に電圧が加えられた場合の記号のみでダイオードの存在を示す。

3. トランジスタの表示記号

図 3 は pn 接合型バイポーラートランジスタの表示記号を示したものであって, (a) は npn 接合バイポーラートランジスタ, (b) は pnp 接合バイポーラートランジスタの表示記号である。また, E はエミッター, B はベース, C はコレクターの各端子を意味する。pnp 接合型と npn 接合型のトランジスタは, 何れも二つの pn 接合からなるが, その差異を示す記号はエミッターを示す矢印であって, エミッターを流れる正電荷の移動する方向であらわす。

バイポーラートランジスタの 3 つの電極に対し, 電圧を印加する仕方には, エミッター, ベース, コレクターを, それぞれ基準として電位を与えるエミッタ共通, ベース共通, コレクター共通の 3 つの電圧印加の方法がある。¹⁵⁾ 現在の pn 接合型バイポーラーシリコントランジスタの場合, エミッター共通の電圧印加の回路が一般的であって, この場合の電圧の印加の様子を回路図で示すと図 4 のようになる。図から判るように, npn 接合トランジスタ, pnp 接合トランジスタの何れの場合も, エミッターを基準としてベースに印加されている電圧 V_{BB} は,

コレクターに印加される電圧 V_{CC} より小さいので, エミッタ・ベース接合は順方向に, ベース・コレクター接合は逆方向に印加されていることになる。

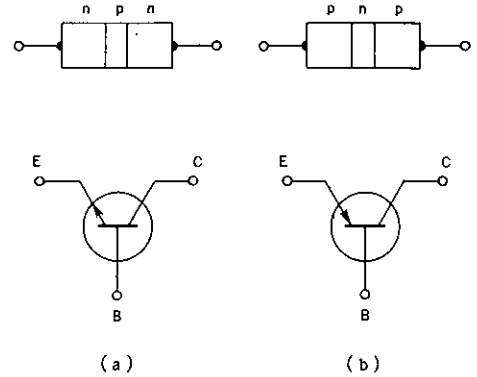


図 3. pn 接合型バイポーラートランジスタの表示記号; (a) npn 接合トランジスタ, (b) pnp 接合トランジスタ

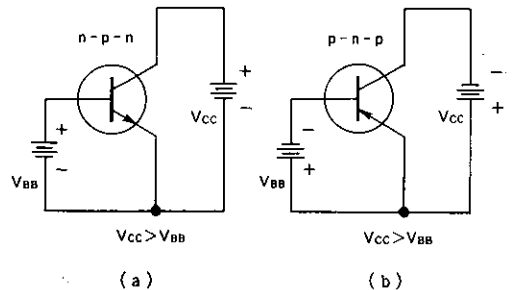


図 4. pn 接合型バイポーラートランジスタのエミッタ共通回路の電源と電圧印加方法; (a) npn トランジスタ, (b) pnp トランジスタの場合。

例えば, 図 4 (a) で, n 領域のエミッターは負, つまり, n は negative に, (n 領域は n に), また, p 領域のベースは正, つまり, p は positive に, (p 領域は p に), 電圧が加えられ, 接合は順方向に電圧が印加されていることとなり, pn 接合ダイオードで述べたように, npn 接合, pnp 接合の何れのトランジスタでも, エミッタ・ベース接合を横切るキャリアは多数キャリアである。

また, ベース・コレクター接合は $V_{CC} > V_{BB}$ のように印加されるから, 逆方向に, つまり, npn 接合トランジスタの場合は n は positive に, (n 領域は p に); また, pnp 接合トランジスタの場合は p は negative に, (p 領

域は n に), 印加され逆方向である。バイポーラートランジスタなど, 個別素子の動作の詳細については別途のべる。

図5は MOS (metal-oxide-semiconductor) 構造の電界効果トランジスタの断面図と表示記号を示したものである。電界効果トランジスタには3つの種類があり, マイクロエレクトロニクスに使用されているものはすべて MOS 型のものであると云ってよい。薄膜型の電界効果トランジスタは, 現在, 僅かながらフラットパネル (flat panel) 型の液晶表示装置に使用されているに過ぎない。残る1つは, pn 接合型電界効果トランジスタ junction field-effect transistor; JFET) であるが,^{15,16)} この型のもはマイクロエレクトロニクスには使用されていない。

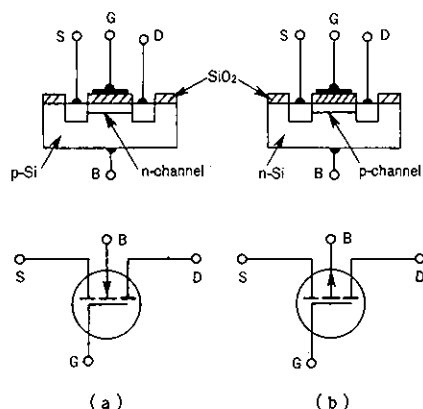


図5. MOS 型電界効果トランジスタの断面構造と表示記号; (a) n チャンネル型, (b) p チャンネル型。

電界効果トランジスタは, 前にも述べたように, バイポーラートランジスタと異り, 一種類のキャリアが利用されるユニポーラートランジスタである。MOS 型電界効果トランジスタ (MOSFET) は, 初めに述べたように, シリコンの基体とその表面の酸化シリコン膜との境界に, 自然に, 生じたチャンネル (channel) と呼ぶ基体と反対の電荷のキャリアを含む境界層 (interface) の導電性を利用し, その導電性をチャンネル上に作った酸化シリコン膜上の金属電極を用い制御するものである。¹⁷⁾

図5 (a), および (b) は, それぞれ, 基体が p 型, および, n 型のシリコンを使用した MOSFET の断面図である。(a) はチャンネルが n 型, (b) は p 型, つまり, 電子, および, 正孔により, それぞれ, 導電性が得られたものを示す。ソース (source) 領域とドレイン (drain) 領域との間に, 電極, S, および, 電極 D を用い電圧を加える

とチャンネルを電流が流れる。その電流の大きさを制御する電圧を加える電極が, 図に示すゲート (gate) 電極, G である。

B は基体シリコンの電位を保つためのベース (base) 電極である。ゲート電極とベース電極とを短絡するとき, ソースとドレインの両電極間の導電性は極めて少なく絶縁性がある。しかし, ベース電極に対しゲート電極を正に保つと, 図5 (a) の n チャンネル型 FET の場合は導電性が高くなる。若し, ソースとドレインの両電極間にドレインを正とした電圧を加えれば, チャンネルを通して電流が流れる。その大きさは, ゲート電極の電位が高いほど大きい。

このような性質を持つ n チャンネルの FET を n チャンネルエンハンスメント (n -channel enhancement) 電界効果トランジスタと呼んでいる。図5 (b) は p チャンネルの MOSFET を示したもので, エンハンスメントモード (enhancement mode) を示す MOSFET の表示記号はベース電極を示す矢印の方向が異なるだけである。これに対し, エンハンスメントモードの性質と反対の特性を持つデプリーションモード (depletion mode) の MOSFET もある。

すなわち, MOSFET には, 図5に示したチャンネルがシリコン酸化膜と基体シリコンの境界の性質として, 自然に出来たものと, 薄いチャンネルを不純物の拡散により作るものの二つがあり, 後者をデプリーションモードの FET と呼ぶ。この型の FET は, 一般に, エンハンスメントモードと反対に, ベース電極に対しゲート電極を負に保ちソース電極とドレイン電極の間の導電性を制御する事が出来る。なお, ゲート電極と基体シリコンの間は, 一般には, 絶縁物でよく, 通常, 絶縁ゲート (insulated gate) FET と総称している。¹⁸⁾

4. ユニポーラートランジスタと薄膜 FET

半導体の電気伝導にあづかる電荷担体には電子と正孔とがある事は先に述べた。その二つの種類の担体を利用した半導体デバイスが, 通常, トランジスタと呼ばれているものであって, これをバイポーラートランジスタと呼んでいる。これに対し, 半導体デバイスの中には, 電荷担体, キャリアとして, 電子または正孔の何れか一つの種類のキャリアのみがデバイスとしての機能に役立っているものがある。これを, 前にも述べたように, ユニポーラートランジスタと呼んでいる。

ユニポーラートランジスタには三つの種類があり, 原理的には, 何れも, 電界効果トランジスタである。¹⁷⁾ すなわち, pn 接合 FET, 絶縁ゲート FET (insulated gate

FET;IGFET), および、薄膜 FET (thin film FET; TFT) である。TFT は他の FET とは異なり、電界効果トランジスタとしての電流は絶縁物の基体上に薄膜製造技術を用いた半導体の薄膜を流れるものであって、接合型や MOS 型の FET のように、基体としての半導体、つまり、バルク (bulk) の半導体結晶にあるチャンネルを流れるものではない。しかし、その電流を制御するものは、他の FET と同様、ゲート電極である。(図 6 参照)。

JFET は、1952 年、W. Shockley が提案し、¹⁶⁾ 翌年、G. C. Dackey & I. M. Ross により試作発表されたもので、¹⁹⁾ 基本的には電圧制御抵抗 (voltage controlled resistor) であって、MOSFET の一部と同様、マイクロエレクトロニクスの範囲外のエレクトロニクスの分野で現在でも使用されている。したがって、本副題の下では、これらについての記述は省くことにする。

これらに対し、薄膜 FET、つまり、TFT は、研究開発の歴史が古いにも拘らず、1995 年の現在においてもなお完成したとは云い難い。1962 年当時、TFT の発明者である P. K. Weimer が指摘しているように、能動、受動の両素子を含む薄膜回路 (thin film circuit) を絶縁物基板の上に同一技術で作る事が困難であるのがその一因であるとは云える。しかし、Weimer は、それ以前の研究結果を考慮し、基板の上にすべての部品 (all components) を真空蒸着法により作る技術を開発している。

図 6 は Weimer が発表した TFT の断面構造と、その表示記号を示したものである。^{20, 21)} すなわち、MOSFET や JFET のチャンネルに相当するものが半導体薄膜であり、ソース、ドレイン、および、ゲートの各電極は何れも金属薄膜である。チャンネルの電気伝導を制御するゲート電極は絶縁物膜でチャンネルと絶縁されている。図の (a) に示すように、用いた半導体薄膜は多結晶の硫化カドミウム (CdS)、その厚さは 1μ 以下である。

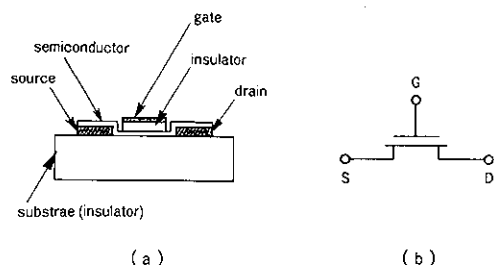


図 6. 薄膜電界効果トランジスタの断面構造と表示記号;
(a) 断面構造, (b) 表示記号

ソース、ドレイン、および、ゲートの各電極は金 (Au) の蒸着膜であり、ソースとドレイン電極の間隔は $5\sim 50\mu$ である。また、ゲート電極と半導体膜の間の絶縁物膜は酸化シリコン (SiO) である。なお、TFT の電極の配置、半導体薄膜との相対的構成には幾つかの試みがなされているが、現在に至るまで決定的な TFT の構造は無い。恐らく、薄膜集積回路の使用目的、機能、および、受動素子を含み、使用する薄膜材料により決まるものと考えられる。^{9, 20)} 図の (b) は TFT の表示記号であるが、回路図での表示の仕方は、現在、必ずしも、一定の表示がされていない。特に、構造を示す意味での記号はない。

また、硫化カドミウム (CdS)、セレン化カドミウム (CdSe) などの薄膜は多数キャリアが電子であり、その TFT は n 型である。しかし、ユニポーラートランジスタとしての TFT には p 型、つまり、多数キャリアが正孔のものも研究されている。すなわち、Weimer は図 5 (a) と同様の断面構造を持つ p 型の TFT の製作を試みた。始めに Au のソース、ドレインの両電極を基板上に作り、その上に半導体膜としてテルル (Te) を用い、次いで、ゲート電極との間の絶縁膜に SiO と CaF₂ を重ね用い TFT とした。²²⁾

Te の膜は極めて薄く、 $150\text{ \AA}$ 程度の厚さである。得られた TFT はキャリアが正孔である事に伴う印加電圧の極性を徐いて上記 CdS 膜の TFT と同様の特性を示した。膜厚が薄く、通常、Te の膜は非晶質である事から、この TFT の膜も非晶質であると推定される。これに対し、単結晶膜を用いた TFT も報告されている。すなわち、絶縁物基板として岩塩の壁開面 (cleaved rock-salt) を用い、その上に PbTe の蒸着膜を作り単結晶膜とした。²³⁾

単結晶膜の PbTe 膜の厚さは $200\sim 500\text{ \AA}$ 、また、各電極は Au とした。半導体単結晶の PbTe 膜とゲート電極との間の絶縁物膜は NaCl、または、CaF₂ である。PbTe 膜はホール効果の測定により p 型、正孔が電気伝導に寄与している事を確めた。しかしながら、これら初期の TFT の研究結果は現在の TFT の研究が実用化研究に重点が置かれているためか、余り参考にされていない。

なお、我が国における薄膜能動素子に関する具体的研究はタンタル (Ta) 蒸着膜、²⁴⁾ ゲルマニウム蒸着膜に関し 1964 年以後発表されている。^{25, 26)}

5. あとがき

1959 年、米国陸軍の通信研究所の研究者達が電子回路の超小型化についての予測をした時、彼等は、必ずしも、能動素子についてバイポーラ素子、ユニポーラ素子の区別をしてはいなかったように思われる。モノリシッ

ク IC、ハイブリッド IC の区別には気が付いてはいたようではあるが、結果として、電子回路とその部品の小型化と標準化を進める事とし、マイクロモジュールの形で実用化にふみきった。

しかしながら、回路の組立と部品の多量生産を如何に実現するか、あるいは、調査が不十分であったため、RCA (社) のマイクロモジュールも発展しなかった。これに対し、IBM (社) の技術者達は、IBM 360 系計算機に用いたマイクロモジュールの開発途中でシリコンプレナートランジスタの複合化に気が付き、IBM 370 系計算機以後の計算機にハイブリッド IC を三次元とした変則的電子回路を使用することとなった。

その後、IBM (社) の技術者達が多くの技術的困難を解決せざるを得なかった一因は、その変則的な電子回路の設計思想が基本的にはマイクロモジュールの思想であったからであると推察される。その結果が回路ブロックで発生する熱エネルギーの放散処理の問題である。これを解決する手段として考えられたのが熱伝導モジュールであろう。²⁷⁾ しかしながら、三次元の小型電子回路を工業生産、特に、連続自動生産を行なうには困難な製造技術が必要である。

さて、前回、バイポーラーモノリシック IC に発展したバイポーラートランジスタの複合化について述べたが、その回路を示し説明しかねた。回路図の読み方など、これまで述べていなかったからである。また、今回、ユニポーラーモノリシック IC に発展した MOS トランジスタの複合化、および、薄膜トランジスタを用いた初期の薄膜回路についても述べる予定であったが、長くなり過ぎるので稿をあらためる事にした。

現在までの調査によると、MOS トランジスタの複合化は Fairchild (社) の C. Sah が早く、²⁸⁾ 集積化は Sah と、当時 Hitachi (社) に在った筆者、K. Miyake とが全く別個に、公的研究費を使用し、開発に着手した。量産製品として Hitachi により公表されたのは 1970 年より可成り前であったが、現在のところ、それを立証できる資料が入手できていない。

なお、本文の執筆にあたり、貴重な資料と示唆を頂き、より正確な参考文献を得る事が出来たのは、浅川俊文博士、桶田吉紀氏、および、内山敬雅氏のお陰である。心からの謝意を表したい。

参考文献

- 1) R. W. Phohl, Proc. Phys. Soc., Vol. 49, p. 3, (1937).
- 2) E. Koch & C. Wagner, Zeit. f. Phys. Chem. (B), Vol. 38, p. 295, (1937).
- 3) K. Miyake, The Chemical Times, No. 3, p. 14, (1994).
- 4) E. F. Kingsbury & R. S. Ohl, Bell System Tech. Jour., Vol. 31, p. 802, (1952); U. S. Patent 2, 402, 662. Filed May 27, 1941.
- 5) G. L. Pearson & W. H. Brattain, Proc. IRE, Vol. 43, p. 1794, (1955).
- 6) W. Shockley, U. S. Patent, 183, 600, June 26, 1948.
- 7) W. Shockley, "Electrons and Holes in Semiconductors", Van Nostrand Company, Inc., New York, (1950).
- 8) J. E. Saby, Proc. IRE, Vol. 40, p. 1358, (1952).
- 9) S. M. Sze, "Physics of Semiconductor Devices", p. 78, John Wiley & Sons, New York, (1969).
- 10) J. A. Höerni, U. S. Patent, 3, 025, 589, Mar. 20, 1962.
- 11) R. N. Noyce, U. S. Patent, 2, 981, 877, Apr. 25, 1961.
- 12) K. Miyake, The Chemical Times, No. 4, p. 80, (1993).
- 13) K. Miyake, The Chemical Times, No. 3, p. 6, (1995).
- 14) K. Miyake, The Chemical Times, No. 1, p. 15, (1995).
- 15) H. A. Romanowitz & R. E. Puckelt, "Introduction to Electronics", 2nd Edit. p. 169, Wiley International Edit., printed in USA, (1976).
- 16) W. Shockley, Proc. IRE, Vol. 40, p. 1365, (1952).
- 17) K. Miyake, The Chemical Times, No. 4, p. 7, (1994).
- 18) E. A. Parr, "Electronics Pocket Book", 4th Edit., p. 29, Bulterworth & Co. Ltd. (1981).
- 19) G. C. Dackey & I. M. Ross, Proc. IRE, Vol. 41, p. 970, (1953).
- 20) P. K. Weimer, Proc. IRE, Vol. 50, p. 1462, (1962).
- 21) B. J. Lechner et al, IEEE, Vol. 59, p. 1566, (1971).
- 22) P. K. Weimer, Proc. IEEE, Vol. 52, p. 608, (1964).
- 23) J. F. Skalski, Proc. IEEE, Vol. 53, p. 1792, (1965).
- 24) S. Nanba, 応用電子物性分科会, 昭和39年2月18日, (東京).
- 25) S. Nanba et al, 全上.
- 26) J. Ohwada et al, 電通学会論文誌, Vol. J 72-C-11, p. 943, (1989).
- 27) A. J. Blodget & D. R. Barbour, IBM J. RES. DEVELOP. Vol. 26, p. 30, (1982).
- 28) C. Sah, Proc. IEEE, Vol. 76, p. 1280, (1988).

ダルムシュタットのE. Merck 社

筑波大学名誉教授、松蔭女子学院短期大学教授 原 田 馨

はじめに

ダルムシュタットはドイツのヘッセン州の南部に位置する都市である。この町はライン川、マイン川及びネッカー川で囲まれた地域の中、オーデンワルト山地の西にあり、フランクフルト・アム・マインの南方約30kmに位置している。ダルムシュタットはかつてヘッセン・ダルムシュタット大公(Grossherzog)国の主都であり、今もその宮殿(Schloss)は博物館として残っている。現在ダルムシュタット市はヘッセン州南部の交通、経済の中心地であり、多くの製造業(化学、ガラス、光学機械、機械、電器、印刷業)が市の周りに分布している。それらのうち化学工業の代表であるE. Merckと化粧品会社のWellaは日本でもよく知られている。ダルムシュタット工業大学もよく知られた存在である。町の中心部は第二次大戦末期に連合軍の爆撃により破壊され、他のドイツの都市と同様に戦後新しい建物が建設され面目を一新したが、この町の歴史を示す古いものの殆どが失われた。しかし郊外のマチルダの丘には最後の大公エルンスト・ルードヴィッヒの援助により19世紀末から興ったユーゲントスチール(アール・ヌーボー)の芸術運動の跡を見ることができる。現在この町の人口は約15万である。以下簡単にダルムシュタットの歴史を振り返りながら、E. Merck社発展の様子を見ることにする。

ダルムシュタットとメルク家の歴史

ドイツはオットー大帝以降形式的には神聖ローマ帝国皇帝により統治されたことになっているが、帝国内部では諸侯の力が強く、19世紀後半にドイツ統一が達成されるまで一度も強力な中央集権の統一国家として存在したことはなかった。14、15世紀の南方でのイタリア・ルネッサンスの影響を受けドイツの商工業は確実に発展していった。例えば北方ドイツのハンザ同盟、南ドイツのフッガー家にみられる商業、鉱山業の発展などがそれである。しかし17世紀はじめから始まった国際的宗教・政治戦争であった30年戦争により大きな打撃を受け、ドイツ

はその後も領邦国家の集まりとして分断されたままとなった。それ故産業・商業及び政治システムの発展はフランス・イギリスに較べ後進国の状態に留ることになった。

30年戦争でドイツは甚大な人的、物的、文化的損害を受けた。ドイツの人口は30年戦争開始の1618年の1700万人から戦争の終わった1648年の700万人にまでに減少し、甚大な人的損害を蒙った。ダルムシュタットの人口は30年戦争が終わった時、僅かに141名の市民権保有者と50人の寡婦のみであった。その後のダルムシュタット市民の復興への努力は市の歴史記録から辿ることができる。30年戦争の終わった翌年の1649年、町の長老たちは市の公会堂を大学の建物として提供することにより同じヘッセンにあったギーゼンの大学をダルムシュタットに誘致することを試みたが、この誘致運動は失敗した。市民の努力により次々と家が建ち町並みが生まれ人々の生活は次第に普通に行われるようになっていった。



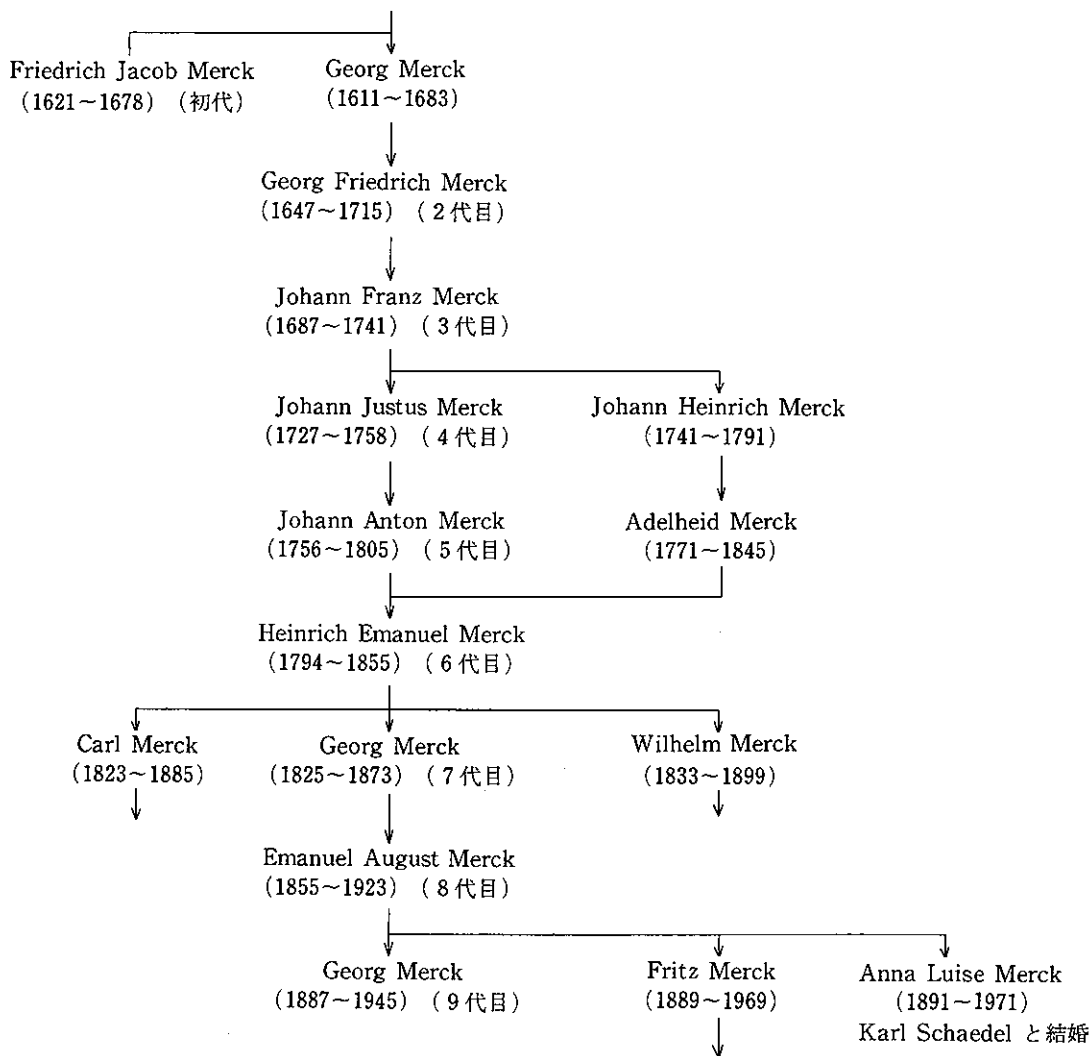
18世紀のダルムシュタット⁵⁾

1654年薬剤師のサミュエル・ボックラー(Samuel Bockler)は官許を得て「天使薬局」(Engel Apotheke)と云う薬局を開設した。しかしこの薬局は1968年に薬剤師フリードリッヒ・ヤコブ・メルク(Friedrich Jacob Merck, 1621~1678)が買い取って商売を続けたが、彼が死んだ時、子供が居なかったのでこの薬局は彼の甥のゲオルク・フリードリッヒ・メルク(Georg Friedrich Merck, 1647~

1715) により遺産相続された。このようにしてダルムシュタットの「天使薬局」は現在のメルク家の祖先の所有となり、それ以降ダルムシュタットにおけるメルク家の歴史が始まった。

E. Merck 家の家系 (初代より 9 代目まで)

「天使薬局」の所有者



1660年代になると次第に市の復興が進んだ。記録によると1660年には市で花火大会が行われた。また夜警制度が生まれ夜間ラッパを持った夜警が市内を定期的に

巡回することになった。1664年宮殿の大建造が行われ、数年後に町の塔にはチャイムが取り付けられ(1671)市内の時計はすべてこのチャイムの鳴る音に合わせるこ

になった。1680年代の終りからフランスの東方進出の一環として始まったプファルツ戦争(1688~97)によりヴォルムス、シュバイエル皇帝の墓はフランス兵により荒され、ハイデルベルク城は廃城になった。1674年ダルムシュタットはフランス軍の進攻を恐れ、市を囲む城壁を強化した。市のチャイムは時間ごとに「神の栄光とダルムシュタット市民の喜びのために」と鳴り続けていたが、1693年このチャイムはフランス軍の進軍から守るためにフランクフルトに送られた。この鐘はプファルツ戦争が終った翌年の1698年にダルムシュタットに戻ってきた。

このプファルツ戦争は単に軍事的、政治的影響のみならず、大きな文化的影響をダルムシュタット市民に与えた。太陽王ルイ14世の軍隊は日常生活の様式の手本をドイツ人に示し、これがダルムシュタットで流行した。帽子を一寸上げて挨拶すること、またまげた腕で帽子を挟んで持ちこぶこともフランス式であった。紳士はカフスのついた袖に腰のくびれたフロックコートを着、女性は張りの入ったスカートををはき、細い胴着をつけるようになったのもフランスの影響であった。紳士達は人がかつぐ輿(肩輿)に乗りようになりフランス人の職人がダルムシュタットにきてこの輿を製造していたと云う。これらのことを見ると当時の戦争は主権者の軍隊同志の戦いであって、市民はこの戦の外におかれたのんびりとした戦争であり、現代の国家間の総力戦とは異なるものであったことが理解できる。フランスの軍隊が侵攻してきた為にフランス文化が伝来したが、これらのことから17世紀から18世紀のはじめにおけるフランス文化の先進性を見ることができる。

1700年にはダルムシュタットの人口は1900人であったが、20年後の1720年には人口は3000人を数えた。このようなダルムシュタットの発展により建設が盛んになると作中に事故も起ることになる。1717年に梁から落ちて怪我をした大工の治療費として次のような記録がある。すなわち 1) 外れた肩を治すのに 6 フローリン、2) 折れた 2 本のあばら骨の治療に 5 フローリン、そして 3) 額の怪我の治療に 2 フローリンとある。これは外科医ヨハン・マルティン・トーゼル(Jahann Martin Toser)の1717年11月10日づけの請求書に記載の金額である。当時西ヨーロッパにおいて外科医は理髪師と同列の職業であり、医者とは考えられていなかった。しかし16世紀に現れたA. パレ(Ambroise Pare, 1517~1590)が外科医の地位を高め、次第に外科医は医者として認められるようになっていった。しかし18世紀のはじめにおいても外科医は未だ散髪屋の組合に属していた。

17世紀終りになると多くの薬品が薬局で売られるよう

になっていた。18世紀のはじめに(1705)胆石の手術が成功するようになるまで医学は進歩し、医者と薬剤師はインチキ治療を防ぐために厳しい試験が課せられることになった。そして「傷を治す外科医」である散髪屋も年々奉公を終了したことを示す証明書を持たねばならなくなった。18世紀の後半になると化学は薬学と医学の領域における重要な学問となり、植物起源の生薬が薬として効果的に用いられていた。この時代になると錬金術により「哲学者の石」を探すよりも人々は自然の探求においてより現実的な研究方法をとるようになり、錬金術は最終的に化学を生むことになった。「天使薬局」のメルク家初代の薬剤師フリードリッヒ・ヤコブ・メルクに与えられた免許状(ライセンス)には法令に合致する良質の新鮮な治療に役立つ欠点の無い医薬品を揃えていなければならないことが明記されていた。また17世紀の薬剤師は薬品に関する書物を備えていなければならなかった。ダルムシュタットのあるヘッセン領の医学法令は1639年に公布され18世紀になり(1717)種々の進歩に対応するために改訂された。

ヨーロッパにおける18世紀は市民の自由と理性の価値が最終的に確立された啓蒙主義の時代であり、多くの人々が歴史の舞台に演じた。この時代に3人の女性が彼女らの国に決定的な影響を及ぼしていた。それはフランスのポンパドール夫人、オーストリアの女帝マリア・テレジア及びロシアの女帝エカテリナ2世であった。ルソーやヴォルテールのような人々の思想が人々に影響を及ぼし、最初文学や芸術が論じられた思想が、政治の問題となり、遂にはフランス革命を引き起こした。ヨーロッパ中の人々は期待と恐れを抱いてこの社会の変動を眺めていた。

「天使薬局」2代目のゲオルグ・フリードリッヒ(1647~1715)はプファルツ戦争(1688~1697)を経験した世代にあたるが、3代目ヨハン・フランツ(Johann Franz Merck, 1687~1741)の時代にはダルムシュタットは立派な地方都市に発展していた。ヨハン・フランツの息子のうち兄のヨハン・ユスタス(Johann Justus Merck, 1727~1758)が「天使薬局」の4代目を継ぎ、弟のヨハン・ハインリッヒ(Johann Heinrich Merck, 1741~1791)は軍事顧問官となった知識人であった。彼はパリにおける市民の峰起を目撃した人の一人であった。このヨハン・ハインリッヒは後ほど述べるエマニュエル・メルク(Heinrich Emanuel Merck, 1794~1855)の祖父の弟であり、18世紀の後半ダルムシュタットの知的サークルのメンバーの一人であった(系譜図参照)。彼は著者、翻訳家、芸術批評家であり、また自然研究家でもあり、J. W. ゲーテ(Johann Wolfgang v. Goethe, 1749~1832)やT.G. ヘルダー(Jo-

hann Gotthfried v. Herder, 1744~1803) らと交流し、方伯夫人カロリーネのサークルに加わっていた人であった。ゲーテの「ベルリッヒングンのゲッツ」(Gotz von Berlichingen)の初版は1773年に出版されたが、この出版に際してゲーテは紙代を出し、J. H. メルクが出版費用を支払ったと云う。このメルク家の文化人は当時ダルムシュタットに住んでいた批評家の一人でありこのようにこの町は知的な城下町であった。



ヨハン・ユスタス・メルク⁴⁾
(「天使薬局」4代目)
1727~1758



ヨハン・ハインリッヒ・メルク³⁾
1741~1791, Kriegsrat

ハイリッヒ・エマニュエル・メルク (Heinrich Emanuel Merck) とその後の発展

ヨハン・ユスタス・メルクの子ヨハン・アントン・メルク (Johann Anton Merck, 1756~1805) は同様に薬剤師となり「天使薬局」の5代目を継いだ。彼は軍事顧問官ヨハン・ハインリッヒ・メルクの娘アデルハイド・メルク (Adelheid Merck, 1771~1845) と結婚して「天使薬局」6代目となるハインリッヒ・エマニュエル (1794~1855) が生まれる。初代以来「天使薬局」を守るメルク家の当主たちはすべて薬剤師であった。ハインリッヒ・エマニュエルの時代になるとメルク家は大きな飛躍を遂げるので彼はメルク家中興の祖と云うことができる。19世紀のはじめは未だナポレオン戦争の余塵が収まっておらず、ドイツの社会は不安定であった。1810年16才のエマニュエルはエルフルト (Erfurt) の J. B. トロムスドルフ教授 (Johann Bartholomäus Tromsdorff, 1770~1837) のもとで薬学を勉強した(1810~1811)。彼のパスポートには彼は卵形の顔をし、真直ぐの鼻を持ち、暗褐色の髪青年であると記されている。トロムスドルフ教授は当時の高名な化学者・薬学者であり、彼はエルフルトにおいて多くの(300名内外)薬剤師を教えている。桂皮酸、フランの発見、糖の硝酸酸化によるシュウ酸、リンゴ酸の

発見は彼の研究によるものであった。多くの著作及び雑誌 (Journal für Pharmacie für Ärzte) の発行は研究者としてまた教育者として彼の資質を示している。エルフルトにおける彼の授業は午前6時には始まり、実験学習は午後2時から6時または8時まで行われた。19世紀はじめにおけるドイツの化学教育はこのように早朝から行われたようである。ギーセンにおけるリービッヒの化学教育も同様に午前6時から行われた。E. メルクは更にアイゼナハ(1812)、及びフランクフルト・アム・マイン(1813)に学んだ。1813年ロシア、プロシア及びオーストリアの連合軍はロシアから敗退したナポレオン軍と戦い(ライプツィヒの戦い)勝利を得た。メルクはこの時ストラスブルクの薬局ヒルシュ (Hirsch) に移って薬学の勉強を続けていた(1813~1814)。しかしストラスブルクに



ヨハン・アントン・メルク⁵⁾
(「天使薬局」5代目),
1756~1805

ヨハン・アントン・メルクの妻、アデルハイド・メルクはヨハン・ハインリッヒ・メルクの娘(系譜図参照)



ハインリッヒ・エマニュエル・メルク⁶⁾
(「天使薬局」6代目、医薬品の工業生産会社 E. メルク社の創始者), 1794~1855



ダルムシュタットのシュロッスグラーベンにあった「天使薬局」17世紀の薬局の絵であるが、実際に画かれたのは19世紀との事である。⁵⁾



ダルムシュタットのライン・シュトラッセにあった「天使薬局」(1860~1905)⁴⁾



ダルムシュタットのルイーゼン・プラッツの「天使薬局」(1905年以降)⁴⁾



ルイーゼン・プラッツの現在の「天使薬局」⁶⁾

も戦火が近付き、十分防備されていたこの都市へ流れこむ避難民の数が増大し、遂には手に入る食料はキャベツ、ジャガイモに塩づけの鯨のような状態になり、エマニュエル・メルクはストラスブルクの戦いがはじまると急いでダルムシュタットへ帰った。その後彼は再び勉学のために暫くベルリンで滞在して M. H. クラップロート教授 (Martin Heinrich Klaproth, 1743~1817) のもとで化学を学び(1815)、ウィーンへも旅行した。クラップロートはウランウムの発見者であり、ベルリン大学の最初の化学教授であった。1816年 E. メルクの父親はすでに死亡していたのでダルムシュタットに呼び返された。ダルムシュタットに帰ってきたエマニュエル・メルクは新薬剤師のライセンスを獲得し、以後「天使薬局」の新しい経営に努めることになった。エマニュエルは1816年にはすでにベルリン薬学会のメンバーになっていた。それから10

年あまり薬局の経営に手腕を発揮したエマニュエルは1824年に弱冠21才でギーセン大学の教授となったダルムシュタット生まれの化学者 J. リービヒ (Justus Liebig, 1803~1873) と交流をはじめた。そしてエマニュエルの関心は再び化学へと向かっていった。その当時薬品はすべて薬剤師個人が調製しなければならなかったもので、リービヒは組合を組織して医薬品の調製を行うことを試みたがこの方法は成功しなかった。化学についての知識と経験があり古くからアルカロイドに関心を持っていた E. メルクは自分一人で薬を生産することを決心した。1811年薬剤師 F. W. ゼルテュルネル (Friedrich Wilhelm Serturmer, 1783~1841) は「阿片について」と題する論文をトロムスドルフの雑誌に発表し、モルヒネについて述べている。E. メルクはこれらのアルカロイド類の生産を試みたのである。

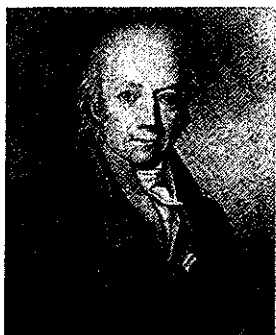


ルイーゼン・プラッツの「天使薬局」前に天使像のあるリービヒの記念碑がある。⁶⁾

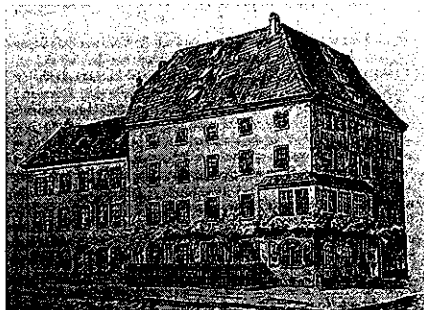


若き H. E. メルク像⁴⁾

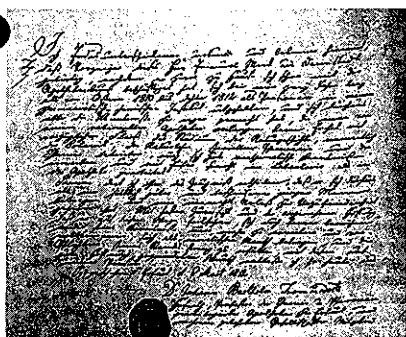
H. E. メルクの頃に使われた天使像²⁾



J. B. トロムスドルフ教授(1770~1837)。実験を重視する化学者、薬学者として研究に教育に大きな功績をあげた。W. ヘンリーの「Element of Experimental Chemistry」をドイツ語訳したが、これがオランダ語訳され、宇田川榕庵の「舎密開宗」に連なることになった。³⁾



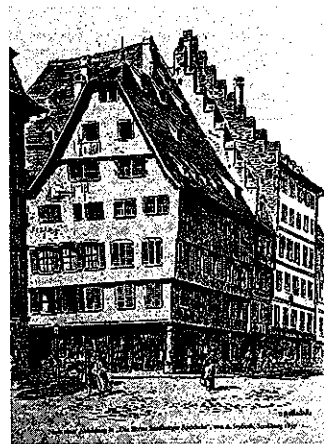
エルフルトにあったトロムスドルフの「化学薬学研究所」
H. E. メルクは1810~1811にこゝで学んだ。⁴⁾



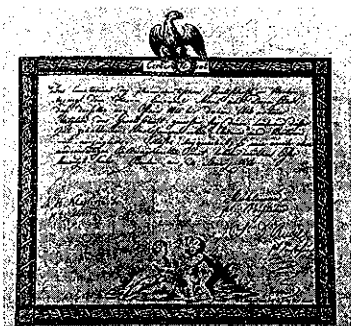
トロムスドルフの H. E. メルクに対する
免許状 (1812)²⁾



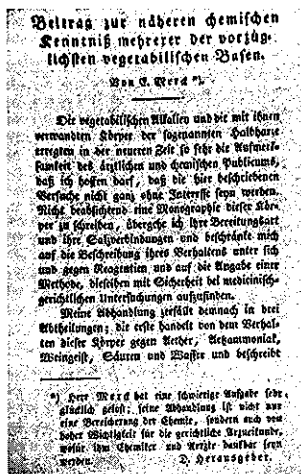
フランクフルトの「金色のヒルシュ薬局」。H. E. メルクは1813年にこゝで学んだ。⁴⁾



シュトラスブルクの「ヒルシュ薬局」。
H. E. メルクは1813~1814にこゝで学んだ。⁴⁾

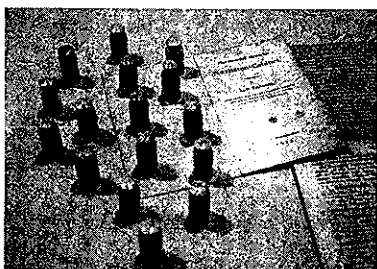


H. E. メルクのベルリン薬学会会員証(1816)⁴⁾

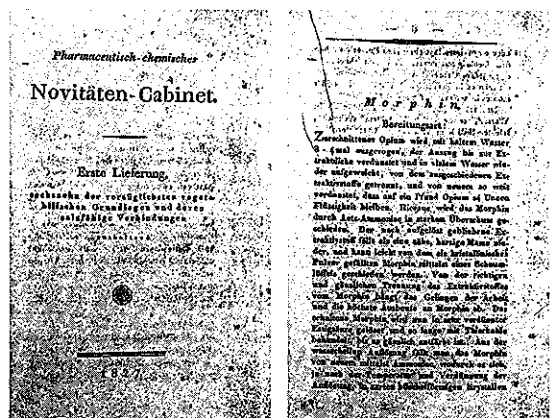


トロムスドルフの Neuces Journal der Pharmacie」に発表された植物塩基についての論文。⁴⁾

医薬としてのアルカロイド類への関心から E. メルクはリービッヒのあと書きのある論文「モルフィンの製造について」(Über die Bereitung des Morphioms) を 1826 年に発表している。また翌 1827 年には 16 種の純粋なアルカロイド類についてのパンフレット「薬学的・化学的新製品のキャビネット」(Pharmaceutisch-chemisches Novitäten-Cabinet) を印刷している。ここに E. メルクのアルカロイドに関する非常な関心を見ることができる。彼はこれらアルカロイド類を医学的、薬学的に利用するために量産を志したが、この 1827 年のパンフレットで明らかにようにその学問的及び技術的準備がすでに出来上がっていた。



H. E. メルクの精製した 16 種の植物塩基⁵⁾



H. E. メルクが 1827 年に印刷した「Novitäten-Cabinet」の表紙とモルヒネについての最初の頁⁵⁾

彼のアルカロイド類量産の仕事の成功はこれを始めたメルク自身を驚かすほどであった。この新しい成功に対して彼は多くの賞と名誉を与えられた。1830 年パリ薬学会はメルクの貢献に対して金賞を以て報いた。アルカロイド類の注文は相次ぎ、生産量は年々増大していった。1832 年には 150 ポンドの阿片が処理されたが、1842 年には処理量は 1600 ポンドに増大した。彼の生産物はモルヒ

ネに加えてストリキニン、ヴェラトリン、サリシン及びサントニンが含まれていた。



パリ薬学会から H. E. メルクに贈られた金メダル (1830)⁴⁾

サントニンは 1830 年に発見されたが、1833 年には早速メルクで生産された。1838 年には「サントニンについて」と題する論文がハイムブロン市で印刷されたが、これは若い医師 J. R. マイヤー (Julius Robert Mayer, 1814~1878) により書かれたものであった。彼は後に「エネルギー恒存則」を提唱したあのマイヤーであった。若きマイヤーが実験に用いたサントニンは E. メルクから供給されたものであり、その性質についての情報はメルクから送られたものであった。マイヤーはその後新しいことを求めて船医となりバタビアへの途中熱の力学的運動説を思いつきエネルギー恒存則を発見したのであった。

E. メルクは彼の学術的関心からリービッヒ以外に F. ヴェーラー (Friedrich Wohler, 1800~1882), J. W. デベライナー (Johann Wolfgang Dobereiner, 1780~1849), J. J. ベルツエリウス (Jons Jakob Berzelius, 1779~1848), A. W. ホフマン (August Wilhelm Hofmann, 1818~1892), M. ペッテンコーファー (Max Pettenkofer, 1818~1901), L. パスツール (Luis Pasteur, 1822~1895) らと関係を持ち、またリービッヒの学術誌アンナーレン (Annalen der Chemie) の協同編集者として協力した。ここに E. メルクの科学者としての活躍を見ることができる。

メルクの製品には当初から強い需要があり、メルクの化学実験室は当時のドイツの殆どすべての卸商に薬品を供給するようになり、間もなく外国からも注文がくるようになった。E. メルクは顧客に対して常に製品の純度を保証し、製法の欠陥に基づく損害に対して保証することを宣言していた。1836 年に市のルーゼン・ブラッツに「天使薬局」が新しく建造され、世界の薬業界における最大の供給源となった。しかし彼の三人の息子達が活躍するようになった 1850 年頃にはこの「天使薬局」は製造業を続けるにはあまりに小さくなり、町のはずれに工場を建設することになった。この工場には当時の動力源で

あった蒸気機関が設置され、また1846年には最初の列車がハイデルベルクから到着するようになった。当時の旅行案内書にはグルムシュタットは方伯の居城のある公務員の多い文化的な町として記されている。1853年、ニューヨークの万国博覧会においてメルクのアルカロイドは金賞を受賞した。1860年度のメルクの価格表に記された薬品の種類は数百種を数えたが、それは間もなく数千種に及ぶようになった。19世紀後半になるとメルクの薬品、化学物質に対する需要はますます増大していった。



H. E. メルクの3人の息子達³⁾
 左) ヴィルヘルム・メルク
 (1833~1899)
 中) ゲオルグ・メルク
 (1825~1873)
 右) カルル・メルク
 (1823~1885)

1894年にゲオルグ・メルク (Georg Merck, 1867~1926, E. メルクの孫) はニューヨークに支店を設けたが、これは後にアメリカのニュージャージー州のラーウェー (Rahway) のメルク社 (Merck & Co) となり大きな発展を遂げた。当時のアメリカ合衆国では薬品類の売買はいわゆるドラuggist (druggist) と云われる薬学のトレーニングを受けていない人々により扱われていたため、科学的コントロールのもとで生産されたメルクの薬品は人々に好まれ受け入れられたのである。

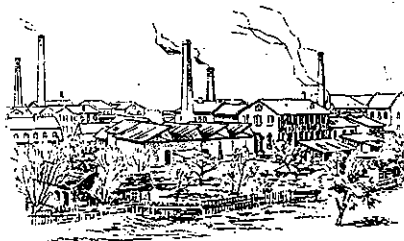
このようにして19世紀後半におけるE. メルク社の発展は素晴らしいものであった。1900年頃J. フォン・メーリング (Joseph J. Mering, 1849~1904) とE. フィッシャー (Emil Fischer, 1852~1919) は新しい睡眠薬としてジアルキルバルビツール酸を発見し、E. メルク社はこれをヴェロナール (Veronal) と云う商品名で工業生産したが、この薬は睡眠薬の決定版とでも云うべきもので一般に急速に受け入れられ有名となった。このヴェロナールの名称はメーリングがイタリア旅行で印象を受けた美しい町のヴェローナ (Verona) に由来すると云う。19世紀の終り頃には毎月300両の貨車がE. メルク社の製造工場に出入りしていた。その他の製品はメルク社の荷車でマンハイムやマインツに送られ、そこでライン川を走る蒸気船に積まれてオランダの港へと輸送された。



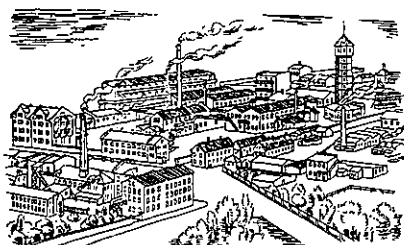
ニューヨークの Merck & Co. (1895)⁵⁾



(1870)



(1886)



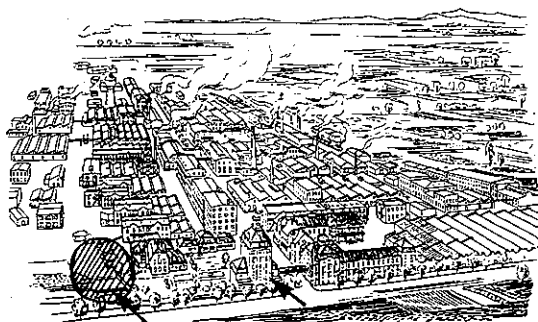
(1898)

グルムシュタットの市壁のそばにあった工場は事業の発展と共に次々と拡大され、19世紀の終りには更に広い工場用の敷地を探さねばならなくなった。³⁾

手狭になった天使薬局とは別に市の域壁の外側に工場が建設されたが、間もなくこれも手狭となり、元の工場の地続きの土地に更に第2、第3の工場が建設されて19世紀末を迎えることになった。これらの第1工場、第2

工場及び第3工場の建設過程に E. メルク社の19世紀後半における発展の跡を見ることができる。これらの旧工場跡の一部は現在メルク広場 (Merck Platz) として市の駐車場となっている。更に E. メルク社は敷地の問題を解決するためにダルムシュタットの旧市街から離れたフランクフルター通り (Frankfurter Strasse) の広大な土地を買収して1901年から1904年にかけて新工場を建設した。これらの新しい工場では開設当時約1000人の人が働いていたと云う。この工場は現在でも引続き E. メルクの主要工場として稼働している。20世紀のはじめ頃までに E. メルクは商業部門、化学部門及び技術部門の責任者を含む取締役団よりなる経営陣で運営される会社組織となった。またこの頃までに会社の福祉厚生制度と施設が整い、また会社の消防組織も完備し E. メルクは名実共に近代化学会社としての形態を整えた。

E. メルクの新工場全景



E. メルク社はダルムシュタット郊外のフランクフルター通りに広大な土地を取得し、1901年から1904年の間に新工場を建設した。正面入口の横の塔はこの時建設されたが、現在ある中央事務局の建物はない。当時の事務局の建物は塔の右側の建物であった。1920年に斜線の場所に新しい中央事務局の建物 (Verwaltungsgebäude) が建設された。³⁾

E. メルク社の旧工場跡の一部は現在メルク・プラッツとして駐車場となっている。⁶⁾

19世紀末から20世紀のはじめにかけて芸術家の集団がダルムシュタットにコロニーを作り、この町は新しい芸術運動の中心となった。この芸術家集団は「Ein Dokument Deutscher Kunst」と云う名称の展覧会を開きドイツにおける芸術活動にその名を残している。20世紀のはじめにつくられた新工場のメインオフィス (Hauptverwaltung) は1920年頃の建造であるが、その正面玄関の外壁にまた内部の装飾に新芸術運動 (ユーゲントスタイル) のあとが認められる。これについては後に述べる。またこのメインオフィスの建物の中にはメルクの歴史を示す貴重なものが数多く残っている。その1つはE. メルクの発展を示す一般人のための展示室であり、他はE. メルクの文書館である。

E. メルクの歴史展示室

以前にあったE. メルク社の展示室は小さなものであったが、1992年頃から改装拡大され展示ブースを1から順に見てゆくことによりE. メルクの歴史を理解できるようになった。E. メルクの歴史は初代のフリードリッヒ・ヤコブ・メルク (Friedrich Jacob Merck, 1621~1678) が約330年前「天使薬局」を取得した後、彼の死後この薬局は甥のゲオルグ・フリードリッヒ・メルク (2代目, Georg Friedrich Merck, 1647~1715) すなわち現在のメルク家の祖先に受け継がれた。3代目がヨハン・フランツ・メルク (Johann Franz Merck, 1687~1741), 4代目ヨハン・ユスタス・メルク (Johann Justus Merck, 1727~1758) 及び5代目ヨハン・アントン・メルク (Johan Anton Merck, 1756~1805) は何れも薬剤師であり、「天使薬局」を守り通した。その頃の「天使薬局」はダルムシュタットのシュロッス・グラーベン通り (Schlossgraben) にあった。4代目のヨハン・ユスタスの弟にあたるヨハン・ハインリッヒ・メルク (Johann Heinrich Merck, 1741~1791) は前述の通り芸術批評家、翻訳家、出版者であり、また化石を収集する古生物に関心を持つ自然学者でもあった。彼はダルムシュタットの知的サロンで活躍した人であったが、彼の公式の職業はダルムシュタット方伯の軍事顧問官 (Kriegsrat) であった。J. W. ケーテのJ. H. メルク宛の手紙のコピーが展示されている。この文人の息子のヴィルヘルム・メルク (Wilhelm Merck, 1782~1820) は画家であった。5代目のヨハン・アントン・メルクはストラスブルク大学の医学部で化学、物理学、植物及び動物学を学びスイス、イタリアを訪ね、更にベルリンで学び新知識を吸収し1782年に「天使薬局」を引き継いだ。このようにメルク家の人々はダルムシュタットにおける当時の知識階級に属していた。



E. メルク社の歴史展示室。左は文書館をとりしきる Dr. Ingunn Possehl⁶⁾

第6代のハインリッヒ・エマニエル・メルク (Heinrich Emanuel Merck, 1794~1855) は単に「天使薬局」の当主であり薬学と化学の造詣の深い人であるに留まらず工業的規模での製品製造を始めた企業家でもあった。H. E. メルクは先ず父のもとで薬学を学んだ後、1810年から1812年までエルフルトのトロムスドルフの研究所で化学と薬学を学んだ。次でアイゼナハ、フランクフルト及びストラスブルクで修行し、1815年にはベルリン大学の M. H. クラップロート (Martin Heinrich Klaproth, 1743~1817) で学んだ。1816年免許状を受けて父の「天使薬局」を引き継いだ。E. メルク社の展示室にはトロムスドルフ及びクラップロートについての解説がある。1827年に彼が出版した「Pharmazeutisch-chemisches Novitäten-Cabinet」は16種の植物アルカロイドの単離、精製法とその性質について記されたものであり、間もなく E. メルク社で始まる植物塩基 (アルカロイド類) 生産のさきがけとなる仕事であった。展示室には彼のアルカロイドの小冊子と共に彼の精製した16種のアルカロイド類の標本を見ることができる。ハインリッヒ・エマニエルは薬局店主であったメルク家の家業を世界の薬品会社 E. メルク社へと大飛躍させた。

E. メルクは前述のように J. リービヒをはじめ多くの学者の知人と連絡を保っていたが展示室には更に E. メルクが医薬品を供給してその研究を助けた学者の肖像も掲げられている。それらの学者は前述のベルツェリウス、ヴェーラー、ペッテンコーファー、マイヤー、パスツールに加えて R. コッホ (Robert Koch, 1843~1910)、レントゲン (Wilhelm Conrad Röntgen, 1845~1923) 及びフロイト (Sigmund Freud, 1856~1939) がある。E. メルクはコッホに細菌の培養に必要な血清を、レントゲンには X 線に対する蛍光剤であるシアン化白金バリウムを、またフロイトにはコカインをそれぞれ供給していた。精神

分析法をはじめ前のフロイトはコカインを用いて神経症や鬱病の治療を行ったので多くの中毒患者を生み出す結果となった。



H. E. メルクが個人的関係を持った科学者達。右上から L. パスツール、R. マイヤー、ベルツェリウス、左上から M. ペッテンコーファー、F. ヴェーラー。⁵⁾



E. メルク社が薬品を供給した科学者達、左より R. コッホ、W. C. レントゲン、S. フロイト。⁵⁾



エフェドリンの展示があった。エフェドリンは1887年に長井長義により麻黄 (*Ephedra vulgaris*) から単離されたと記されている。⁵⁾

1887: Erste Gewinnung des Alkaloids Ephedrin aus *Ephedra vulgaris* durch Nagai.
1888: Isolierung desselben Alkaloids neben Pseudo-Ephedrin aus Ephedra-Droge durch E. Merck, Darmstadt. Erste Mitteilung in E. Merck's Jahresbericht 1888, Nachtrag. Genaue analytische Daten in E. Merck's Jahresbericht 1893, veröffentlicht 1894.
1925/26: Nach Feststellung der adrenalinartigen Wirkung Fabrikation des EPHEDRIN MERCK in großem Maßstab und ausschließliche Verwendung des Merck'schen Präparates zu den alsbald folgenden, eingehenden Untersuchungen deutscher und zahlreicher ausländischer Pharmakologen und Kliniker.

<続く>

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—〈続き〉

札幌医科大学附属病院 検査部 非常勤講師 佐々木 禎 一

Ⅶ. 麦芽糖 Maltose

1. Maltose の生理的並びに診断的意義：

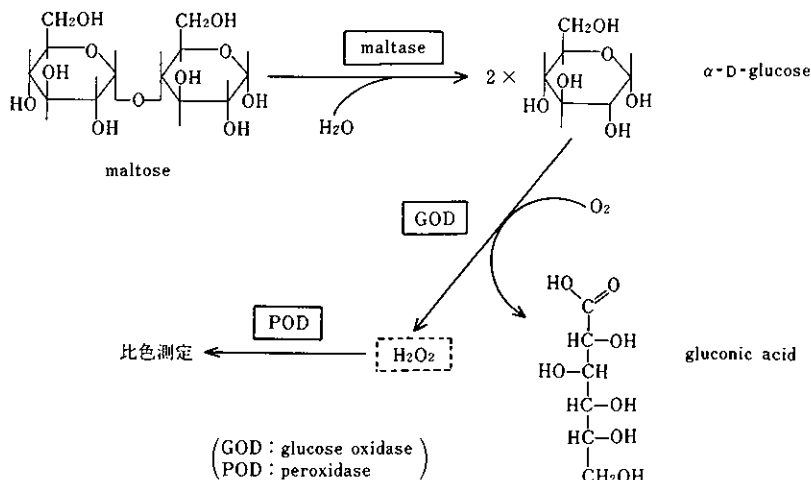
maltose は glucose 2 分子から成る disaccharide である。生体内ではデンプン, glycogen 等が α -amylase (EC 3.2.1.1) により加水分解されて生成するが、さらに maltose は maltase (glucoamylase, EC 3.2.1.20) により glucose へと変化する。臨床的にはあまり重視されていないが、経静脈的に負荷した maltose やその他のオリゴ糖の

代謝について調べ、maltose の代謝は腎疾患で低下しているという報告がある。

2. Maltose の測定法：

生体試料の高速液クロ等分解能のよい分離法もあるが、酵素 maltase を用いる方法が便利である。図12の様に maltose を maltase で酵素的に加水分解して、2 分子の glucose とする。この glucose は GOD/POD 反応系で比色測定をして、maltose 量を知る。

図12. maltase を用いる maltose の測定法



Ⅷ. 乳糖 Lactose および Lactulose

1. Lactose の生理的並びに診断的意義：

妊娠末期或いは産後に生理的乳糖尿がみられることがある。また消火不良の乳児では、矢張り乳糖尿がみられるが、これは病的なものである。また乳糖不耐症では、乳糖投与試験を実施し、尿中の乳糖、血糖等の上昇を調べることもある。

2. lactose の測定法：

矢張り現在は酵素的測定法が主流となっている。しかし乳製品中の乳糖の定量が中心で、臨床的での利用は軌

道に乗っていない。すなわち図13に示した様に、lactose は β -Gal (β -galactosidase, EC 3.2.1.23) により、galactose と glucose とを生成するので、galactose は Gal. DH (EC 3.2.1.23)/NAD⁺ 系により、340 nm における吸光度の増加を調べて lactose 濃度を知る。

3. lactulose の生理的並びに診断的意義：

lactulose は galactose と fructose から成る disaccharide であるが、最近熱傷患者の尿中ではその値は変動することが指摘されている。

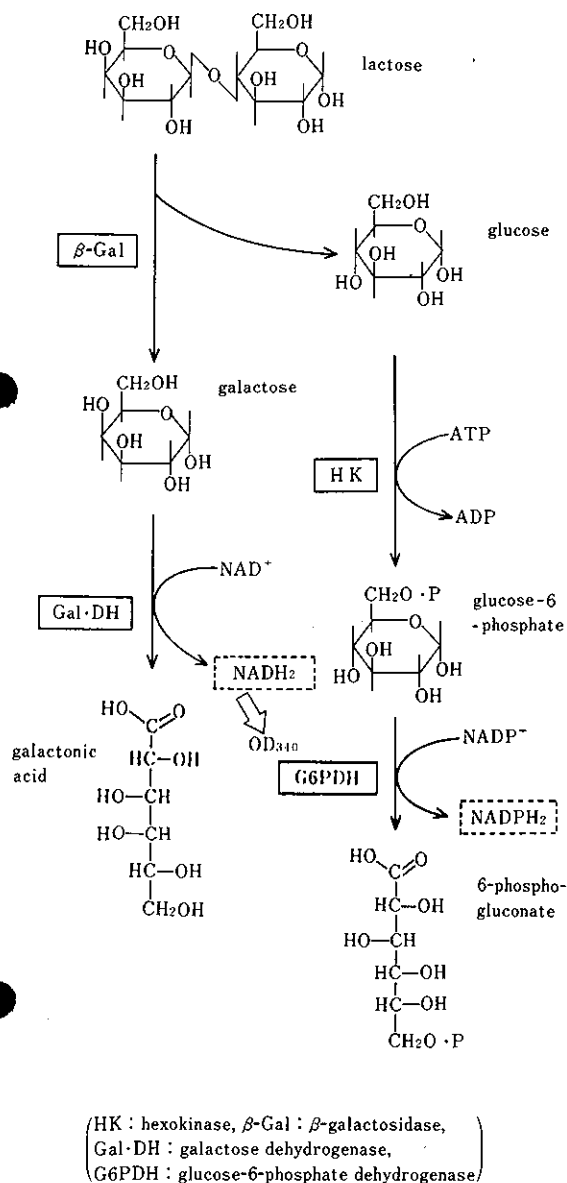
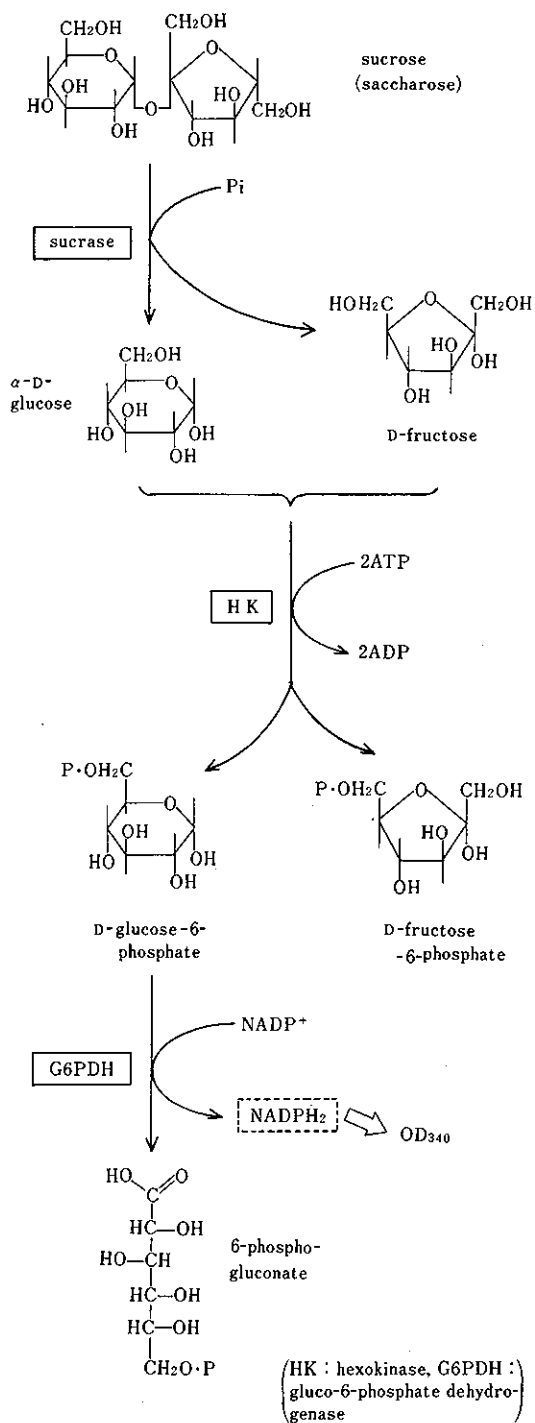
図13. β -galactosidase を用いる lactose の測定法

図14. sucrase/HK/G6PDH 系を用いる sucrose の測定



4. lactulose の測定法 :

lactulose は β -Gal. で加水分解されて, galactose と fructose を生成するので, 後者を (VI, 2. を参照) HK/PGI/G6PDH/ NADP^+ 反応系により測定して求めることができる。

IX. ショ糖 Sucrose (Saccharose)

1. 生理的並びに診断的意義:

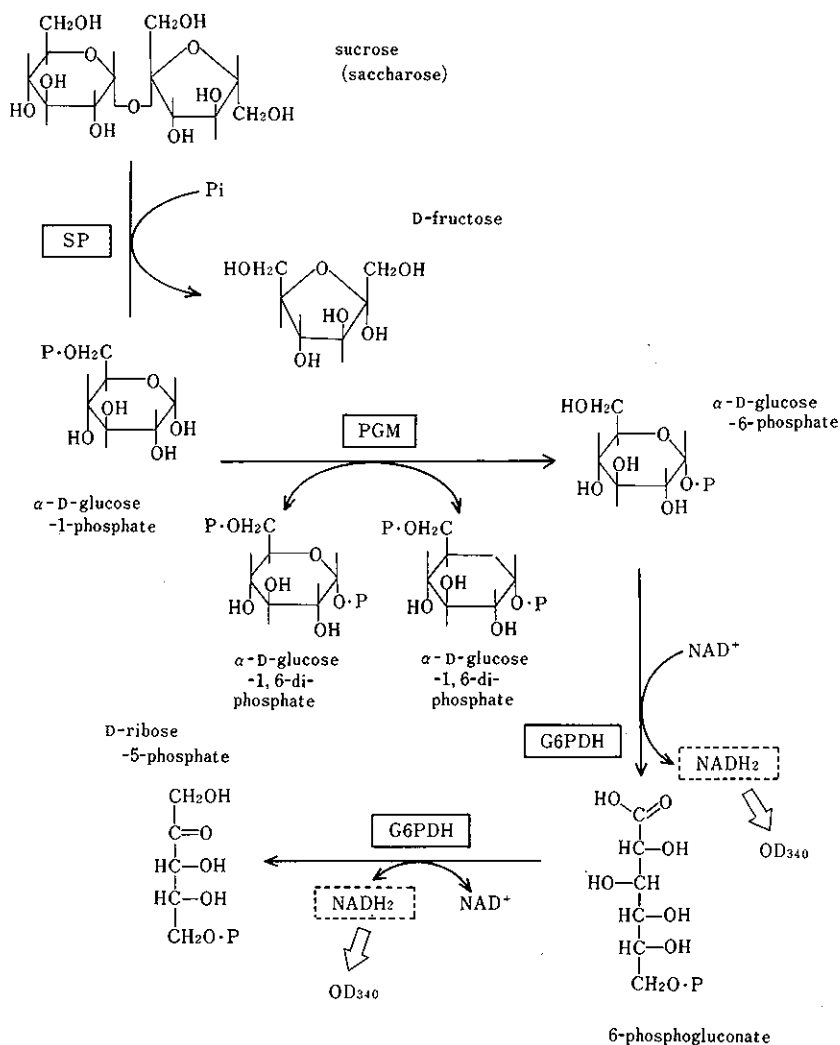
われわれは日常甘味料として、この glucose と fructose とから成る disaccharide を、かなり摂取しているとみることができる。生体内では sucrose は sucrase (saccharase, invertase, EC 3. 2. 1. 26) により加水分解されて吸収される。

小腸粘膜における sucrase-isomaltase (EC 3. 2. 1. 10) の先天性欠損が原因で、sucrose-isomaltose の吸収不全、吸収障害がみられることがある。この場合患者に sucrose を投与して、血糖曲線を追跡解析する負荷試験が試みられる。

2. sucrose の測定方法(図14, 15および16参照):

生体試料中の sucrose 濃度を測定するには、矢張り最

図15. sucrose phosphorylase/PGM/G6PDH/6-PGDH 系を用いる sucrose の測定



(SP : sucrose phosphorylase, PGM : phosphoglucomutase, G6PDH : glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6PGDH : 6-phosphogluconate dehydrogenase)

近幾種が開発された酵素的測定法が適切である。図14は sucrase (invertase) により加水分解されて、sucrose は D-fructose と α -D-glucose とを生成する。これ等を HK で D-glucose-6-phosphate と D-fructose-6-phosphate とし、前者を NADP^+ の共存下で glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) で 6-phosphogluconate とし、その際の NADPH_2 の生成量を 340nm での吸光度の増加から知る方法を示してある。

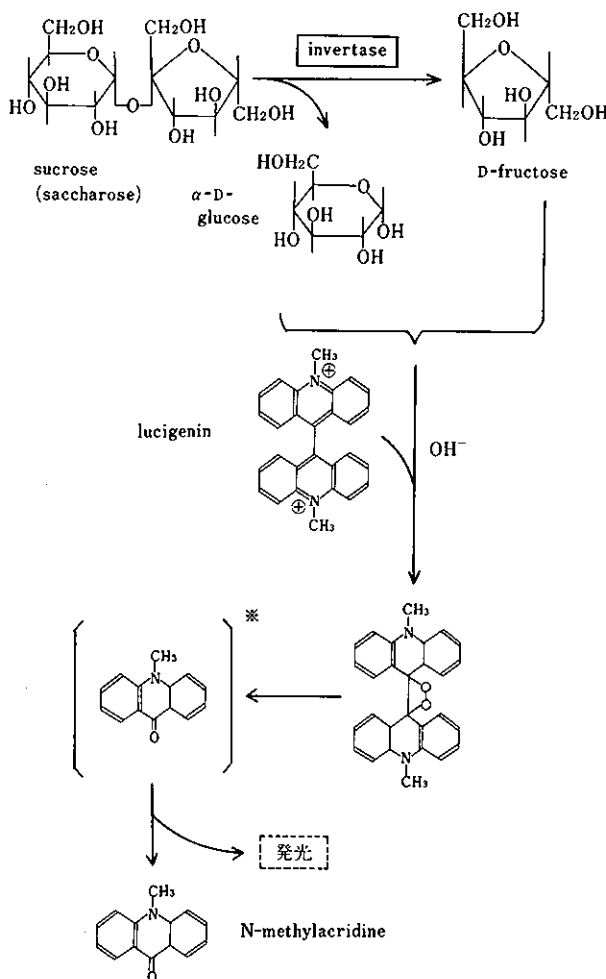
次に sucrose phosphorylase (SP, EC 2.4.1.7) を用いる測定法を図15に示した。SP により sucrose から D-fructose と α -D-glucose-1-phosphate とを生成するが、後者の生成量を PGM (EC 2.7.5.1), G6PDH および 6PGDH を働かせて D-ribulose-5-phosphate とする。この際の2段階の反応で生成した NADH_2 の量を OD_{340} を測定して求める。

続いて最近開発された lucigenin 化学発光反応を利用する sucrose の測定法を紹介しよう。すなわち図16に示した様に、sucrose から invertase により生成した α -D-glucose と D-fructose に、共にアルカリ性下で lucigenin を働かせる。lucigenin は図16の様な反応で、励起状態を経て発光反応を呈して N-methylacridine となる。従ってこの発光度を測定して、sucrose の量を知ることができる。

以上現在臨床化学或いは診断的な面で、測定の対象となっている生体試料中の glucose 以外の糖について、それ等の生理的並びに診断的意義と、各種の測定法を紹介した。気がつくことは、大部分の測定法が酵素を用いる方法であることである。

次報では多糖類 (inulin やムコ多糖類)、糖尿病の診断のため測定される糖関連物質 (glycated-hemoglobin, -albumin, タン白, fructosamine, および 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) について述べる予定である。

図16. Invertase/lucigenin 化学発光法による sucrose の測定法



グルコース定量用試薬

メルクリキッド GLU

特長

- 試薬調製の不要な無調製タイプです。
- 長期間にわたってデータが安定しています。
- ワンステップでグルコースを直接測定します。

体外診断用医薬品

体液中グルコースに特異的に作用するグルコースデヒドロゲナーゼ (Gluc-DH) を使用したグルコースの酵素的測定法です。

製品番号	品名	分類	内容
77429	メルクリキッド GLU	LR	試薬 1 300ml×3
77430			試薬 2 200ml×3
77431	メルクリキッド GLU	MR	試薬 1 90ml×3
77432			試薬 2 40ml×3
77094	グルコース標準液 (200mg/dl)		10ml×6
77095			(100mg/dl)

関東化学株式会社

本社/〒103 東京都中央区日本橋本町3-11-5 フルサンビル2F ☎03(3667)8061
 大阪/〒541 大阪市中央区瓦町2-5-1 ☎06(222)3709
 福岡/〒812 福岡市博多区山王1-1-32 博多誠志ビル ☎092(414)9361

くすりの文化交流(34)

藍(インジゴ)の回想

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

学修と労働の条件

終戦半世紀を迎えて、往時の追憶の中に、一つのエピソードがよみがえった。

極度の物資不足の状況下で、アメリカ支配の新しい男女共学制度が発足した。6・3・3・4の新制度によって、大学は3年制から予科2年本科2年の4年制になり、従来の制服は廃止された。

公立大学のアメリカ人講師が、ジーパン(藍染め)スタイルの女子学生に対して、教養の場にふさわしくない労働服の女子学生の退場を命じた。学生の服装は自由であったから、戦後の物資不足で間に合わせたのであろうが、容赦のない処置に対して論議を呼んだ。しかし自由を尊重するアメリカも学修の規律を優先させたのであろう。

アメリカは自由の国というイメージが示唆されたが、ジーパンは労働着であって、研究と人格を磨く修学の校服とは、必然的に観点が異なる。正規の校服はなく自由である半面、大学生の教養と自制が問われる。

原始的なインジゴ製法

すでに日常語に定着していた“ジーパン”という呼称もスタイルも、時代の流れと共に風化したが、その根源は、ジーンズ Jeans, つまり堅牢な綾織り木綿(デニム denim ともいう)製のズボンと解される。

実用的なジーンズは前述のように、作業服地として世界中の人々に愛用された。

もともとイギリスで開発した綿織物の機械化が普及を促進した。初めは天然インジゴで染めたが、ジーンズ流行の波に乗って、合成インジゴの需給が主体になっている。

シェンチンガ著：藤田五郎訳「アニリン」の中に、インドにおける原始的なインジゴ製造の情景が描写されている。

これはインドが英領になってから、原住民が資本家の酷使に耐えながら、伝統の技法を守って展開する場面である。

インド東部の聖なるガンジス河流域の広大な地域に栽培された藍は、年2回、収穫する。

刈り取られた藍束を、地中に埋め込んだ醗酵用の大桶の中に投入して水を注ぐと、インド特有の炎暑で醗酵して加水分解する。

別の容器に移して、鞭で水面をたたき共同作業を繰り返す。これは空気中の酸素を吸収させるためで、析出する青藍色の塊を乾燥して、製品に仕上げる。

このような伝統的な技法が、近代化学の理論に適合することが立証づけられている。要約すると、藍の全草には、インドキシルの配糖体であるインジカン indican が含まれている。

藍の茎や葉に適当に水分と熱を与えて醗酵させると、加水分解によって、インドキシル indoxyl が生成する。

これが空気中の酸素を吸収すると、青藍色の沈澱物インジゴ ingigo $C_{16}H_{10}O_2N_2$ が生成する、というのである。

本藍の植物名 Indigofera は、インド原産を意義づけている。藍色染料を象徴する“インジゴ”という造語は、原植物にちなんだという。

イギリスがインドをその統治下において支配したのは、18世紀半ばで、フランスを降して、世界の海上権を掌握した、いわば努力圏の植民地である。

インジゴを初め、英領インドにおける特産の胡椒、阿片などの重要薬物や、羊毛、綿花、その他、重要な資源を開発する植民地における積極経営は、原住民の過重な強制労働によって成果をあげた。

インジゴの現地生産は量産化が進み、19世紀末には加速度的に輸出額が増大していった。

しかし、新興ドイツが開発した合成インジゴの出現によって、イギリスの天然インジゴは、世界市場の王座をゆずらざるを得なかった。

江戸の町民文化の藍の薬効と染料

わが国の藍との出会いは、8世紀の奈良時代、遣唐使によって、中国から^{なでかい}蓼藍が到来した。

藍は、紫草、茜草とともに、薬用成分を含む最古の色

素植物として珍重され、当時は皇室の専有であった。

藍実(藍の果実)を漢方では、解熱、解毒に用いる。藍葉の浸出液を毒性腫物などに外用にする。

藍の薬効と清純な色彩感覚から、無病息災の願望を込めた藍染め愛好が流行した。その端緒をさかのぼると、キリスト教厳禁の手段として、数度の鎖国令の発布(1639年最終)によって、海外との交流が極度に制限された。

しかし、古来の日唐貿易は支障なく、藍実の輸入には支障がなかった。

製造工程は、品種の異なるインドの木藍の製法とは同じではないが、インジゴの生成過程の原理は変わらない。

ともかく藩の計画は図にあたり、阿波藩の財政は、大阪市場を独占する売れ行きで、巨利を占めた藍商人は、藩の財政面にも少なからず寄与した。

明治の世代になり、廃藩置県の制度改革によって、徳島県は行政改革後も、藍の価格は、阿波藩以来の市場価格はゆるがなかった。

ところが、20世紀(1901, 明治34年)以降、合成インジゴの脅威にさらされる運命の転機に直面した。

徳島出身の長井長義東京帝国大学教授(ドクトル・理博・薬博・日本学士院会員)は、郷里の藍業者の要望に応じて、合成品に対応する品質改良指導に協力を惜しなかった。

長井製藍法の特許を故郷に贈る

長井長義東京帝大教授は、明治32年(1899)3月末の春休みに徳島に帰郷して、県の有力産業である製藍について、示唆的な一場の講演を行い、感銘を与えた。

前年、ドイツから、天然藍の短所を補った人工藍のインジゴが輸入されたので、阿波藍の将来に対する警告でもあった。



長井長義 博士

実際、合成インジゴ indigo は純度が一定し、色彩鮮明で、染色法も簡単という長所は、天然藍の弱点を衝く脅威であった。

製藍業者は県の助成を得て、同年7月の休暇に長井教授の出張指導を願って、製法改良の指示を受けることに

相談一決した。

インジゴの原植物は350種あると伝えられるが、古代中国から奈良朝に伝わり、江戸中期以後、阿波で栽培された品種は、一年生草のタデファイ Polygonatum tinctorium Lour. である。

製藍事業は阿波藩の財政を支える重要産業として、市場を独占する豪商が現われた。明治以後も繁栄したが、図らずも近代科学の転機に遭遇したのであった。

長井教授は製造工場で実験を試みた結果、従来の製法を改良した方法を案出した。

すなわち、独創による「蓼藍より藍靛(注・インジゴ)を製する法」の特許を得た。

創製の「長井製藍」は明治33年(1900)、パリの万国博覧会に出品して、金牌を授賞した。

翌年、徳島の製藍組合は、長井博士の恩誼に深謝すると共に、「長井製藍法」の特許を譲り受けた。

天然現象の真理

人力の及ばぬ宇宙の真理や現象の中に、協調する知性が発生する。植物の自然現象の生態にも、人智を示唆する神秘が潜んでいる。

藍の生葉は青色を呈していないが、乾燥すると青味をおびてくる。このような自然の性態に着目した古代人が案出した青色染料インジゴの製造工程が、科学的原理に適合している点に注目したい。

すなわち、アイの全草に含まれる配糖体インジカン indican は、加水分解によって、インドキシル indoxyl とブドウ糖を生じるのである。

インドキシルは空気中で酸化されて、インジゴになるという過程であるが、素朴な技法で、合理的に伝承されてきた自然現象の妙味と言えよう。

1858年、イギリスの植民地に併合されたインドの経営を掌握した東インド会社は、莫大な利益を生じるインジゴの生産に力を注いだのであった。

インドの栽培品種は、灌木の Indigofera tinctoria であった。原住民を苛酷に使役して、製造した方法は、昔からの原始的な慣行を抜け出してはいなかった。しかも、その工程は、原理からの的はずれではなかったのである。

合成インジゴの基礎確立

インジゴの研究は、19世紀に入ってから、多くの優れた化学者の研究によって、重要な知見が発表された。

その先端を切ったのは、1841年、フリッツェ Fritzsche が、インジゴを苛性カリと熱して得たアルカロイド・アニリン aniline について論じたことに始まる。

1875年、ミュンヘン大学のリービッヒ教授の後任とな

ったバイヤー教授 Adolf von Baeyer (1835~1917) は、インジゴの合成を最初に成し遂げた功労者である。

ナフタリンを原料として数段階を経て、インドキシルをつくり、インジゴを得た。時に1878年(明治11)で、バイヤー40歳、1883年には化学構造を決定した。

バイヤーは、インジゴ研究により、1905年、ノーベル賞を受賞した。時に70歳であった。

バイヤーの合成したインジゴは、収量が少なく、工業化には至らなかった。

工業化に成功したのは、1890年、チューリヒ工業大学教授となったカール・ホイマン Karl Heymann である。

ホイマンは、1881年にフリッツェ Frizsche が、インジゴを苛性カリと熱してアニリンを得たという方法にヒントを得て、これを逆行する工程で目的を達成したといわれる。

1897年(明治30)、ドイツのバジッシェ・アニリンソーダ工業会社がこの方法で、インジゴの大量生産を開始し、世界の需給関係を独占したのであった。

その頃、インド産天然インジゴの輸出量は、18万7,000トンに達していた。しかし、合成インジゴは、品質が純粋で、価格が低廉という有力条件によって、天然インジ

ゴを制圧する威力を示したのであった。

同時に合成医薬品の工業化も活況を呈した。1910年(明治43)頃には、世界で消費する医薬品・染料の80%を生産し、確実な品質による世界的信用が、ドイツ化学工業の発展と国富の基礎を築いた。

近代化の後進国である日本は、製薬事業も手工業の域を出るに至らなかった。

必然的に医薬品、染料等はドイツ製品に対する依存度が高まり、輸入超過の虚をつかれた第1次世界大戦によって、敵国ドイツの輸出禁止で価格の暴騰と市場の混乱を招いた。

政府は国産化の急務に迫られ、学界、業界の総力を結集した。当時は無機化学の手工業から、未経験の有機合成の化学工業の領域を開発するなど、全力を傾注して、難局の打開に努力を惜しまなかった。

基礎的研究調査から、製薬業者の新薬合成の指導教示と共に、原料薬品や機器類の工面から始めるという、未経験の有機合成の化学工業化の基礎が築かれていった。

インジゴを初め、緊要な急を要する多種多様の染料及び医薬品の化学工業発展の転機に直面したのであった。



高純度シリカ系 ODS カラム

Mightysil RP-18

環境保全と健康維持は、私たちの願いです
～農薬と抗菌性物質の分析のために～

〈編集後記〉 今年の夏は、当初の冷夏との予測を覆し、梅雨あけ直後から真夏日が37日間連続する猛暑となりました。これは、1894年の31日間を凌ぎ、観測史上最高ということです。100年振りに暑かった夏の記録を本誌にも残しておきたいと思います。

昨年から今年にかけて発生した特異な事件の究明が現在なされております。犯行の内容が明らかになるにつれ、このような事件は今後一切ないよう願わずにはおられま

せん。

カレンダーをめくってみますと、今年は陰暦の閏年に当たり、陰暦では8月が2回あることに気がつきます。15夜が今年は9月9日、旧閏8月15日が10月9日、どちらが中秋の名月を実感できるでしょうか。

ご執筆くださいました先生方や読者の皆様方には、猛暑の疲れを十分に癒やされ、深まり行く秋を堪能されまそう祈念申し上げます。

〈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 FAX (03) 3279-5560
編集責任者 青井 克夫 平成7年10月1日 発行