

## 第55回総会特別講演

## 結核研究の今昔

—臨床面—

島村喜久治

国立療養所東京病院

受付昭和55年5月2日

The 55th Annual Meeting Special Lecture  
CHRONOLOGICAL REVIEW OF TB RESEARCH

—From Clinical Viewpoint—

Kikuji SHIMAMURA\*

(Received for publication May 2, 1980)

It was a long roundabout way extending nearly a century since the discovery of TB germs to the debut of *therapia sterilisans magna*. Robert Koch was keenly enthusiastic in the search for "anti-tuberculous drug" rather than for "anti-bacillary drug." It was, as it were, a wrong fastening of the first button, leading to a successive wrong fastenings of the following buttons. In fact, it gave birth to a myth "No effective drug for TB," then came the second myth "Cavity is the cause of incurability of TB," finally developed into the third myth of "Prevention is better than treatment in TB." Such a history was an unconditional surrender of therapeutic medicine to TB.

In 1944, at the time when SM was first discovered, medical treatment for TB as an infectious disease came finally upon the highway. Because of the necessity of the evaluation of various therapeutic approaches, more objective and scientific methods had been introduced to clinical medicine. Along this line, objective classification of chest X-ray findings, standards for the evaluation of clinical efficacy, controlled trial for the comparison of effects of several therapeutic methods, etc. have been developed successively.

Clinical medicine is in itself human-oriented. It was the immaturity of clinical medicine which interfered to attain this goal. For example, "fresh air, rest and diet therapy" which had been advocated as a royal road to recovery for more than a century; collapse therapy and lung resection which effectively challenged for the cure of the cavity; and even "long-term chemotherapy" of previous days; all these could not be appreciated highly as they were not human-oriented. The myth "TB germs cannot be sterilized by a drug" still survived.

However, the advance of short-course chemotherapy broke this myth. Now, newly detected TB patients are cured without restraint from time and with brilliant hope of quick recovery while enjoying ordinary human life. It was indeed a long journey to reach the present status.

Nevertheless, the success in chemotherapy has brought about an illusion in the mind of people as if they have solved all TB problems completely. Although many problems yet remain to be solved, short-course chemotherapy overwhelms all the problems like a bulldozer. Will that be all right? As a clinician, we have to find out and investigate prudently unsolved problems.

---

\* From the Tokyo National Chest Hospital, Kiyose City, Tokyo 180-04 Japan.

### I. 治療の長いまわり道

結核症の病原菌が発見されてから、Therapia sterilisans magna が日の目を見るまで、それは1世紀にわたるまわり道であった。結核菌を発見した R. Koch 自身、当然、結核菌に効く薬剤を探究し、例えば1890年、シアン化金に結核菌発育阻止力があると発表しているが、それは到底生体には使用不能のものであった。そして Koch が興味をもつたのは、抗菌剤よりもむしろツベルクリンであった。いわゆる「Koch の現象」から発展して、宿主の免疫応答の変革による結核症の治療に興味を示した。そこで、抗結核菌剤よりも抗結核症剤の探究に意欲を燃やした Koch は、結核治療の第1ボタンをかけたがえたとと言えるかもしれない。

もちろんその後も抗結核菌剤の探究は行なわれている。しかし、Zentralblatt für Tuberkulose 誌に、毎年、結核治療の展望を執筆していた G. Schröder が、1929年に、「これは恐らく化学療法への一新曙光であろう」とした Hesse, Meissner らの Azin 系色素を経て、streptomycin が登場するまで、1世紀近いまわり道が続いた。すなわち、Koch がかけたがえたボタンは、病原菌そのものに対する直接攻撃ではなくて、免疫療法あるいは刺激療法として、枚挙のいとまもないほど多数の、いわゆる「結核特効薬」の氾濫となつた。今日の癌の状況である。「1剤出で1剤去り、新薬または新薬、到底送迎に暇なき今日」と50年前、村尾圭介は書いている（結核, 5(4) 1927)。そして結局は「結核に効く薬はない」という神話が成立して、結核菌発見以前から行なわれていた大気・安静・栄養を三大原則とする療養所療法が、やはり、結核治療の正道だとされた。

薬に頼れなければ結核菌を体内に封じ込めようという人工気胸療法(C. Forlanini, 1888)や胸郭成形術(Brauer-Friedrich, 1907)が登場するためには、肺の結核性空洞の病理学の展開が必要であった。結核症という感染症に対して、Koch がせつかく細菌学的に攻撃する糸口を見つけながら、ボタンのかけちがえは病理学に比重をかけて、病原体そのものへの直接攻撃よりも、病原体のひき起こした空洞という結果が執拗に追究されることになった。断層撮影法の開発(Grossmann, Chaoul, 1935)がこれを支えた。こうして、「肺結核不治の原因は空洞である」という第2の神話が誕生した。しかし、気胸にも胸成にも当然限界があつた。そこで「結核は治療よりも予防」という第3の神話が成立した。初感染発病論の展開(小林義雄, 1926; 岡治道, 1929など)、間接撮影法の開発(古賀良彦, 1936)、これに BCG (今村荒男, 1928など)が加わつて、集団検診車が日本中を走りまわることになった。

結核症は、欧州では19世紀の後半には減少を始めている。それは結核菌発見以前であつた(図1)。感染・発病・進展を阻止する社会的・経済的な対策があれば、結核症は社会的には克服できるということであろう。しかし発病した個々の患者の結核症は、これでは克服できない。排菌ある結核患者は、5年以内に90%が死亡した(H. L. Barnesら, 1928)。

病原菌への直接攻撃は避けて、病原菌と個体の接触を阻止しようとする試み、あるいは宿主の免疫または抵抗力を医学的に、社会・経済的に増強しようとする試み、病原菌の作った空洞を処理しようとする試みが、第二次大戦まで続いた。日本の結核死亡率は人口10万対150を割らなかつた。青年は結核と戦争の二重の犠牲者であつ

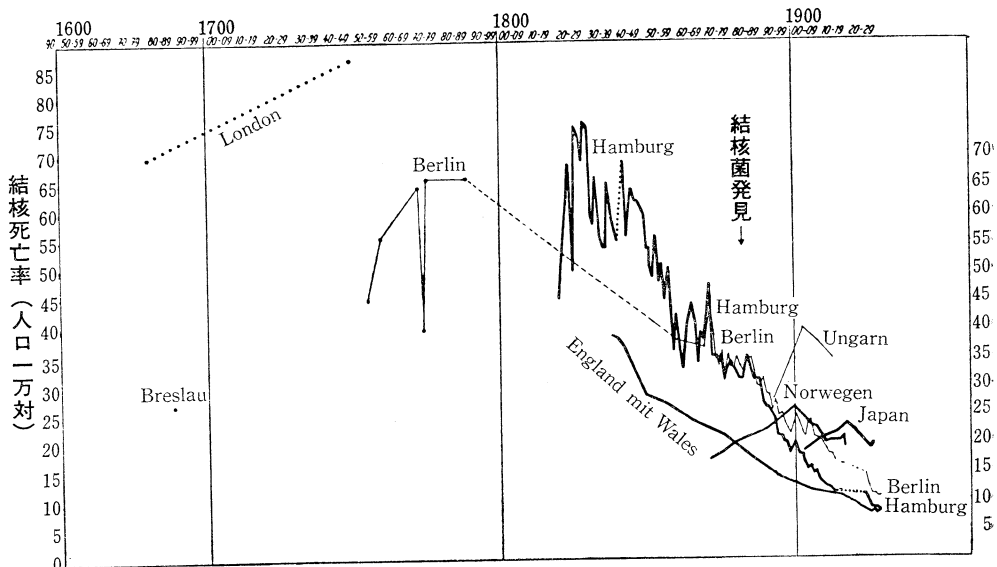


図1 結核死亡率の推移 (A. Flatzek-Hofbauer, 1931)

た。40歳以上は老人結核と呼ばれて(太繩寿郎ら, 1934) 珍しがられた時代であつた。長い暗い時代であつた。

## II. 臨床の科学化

特異的・非特異的の刺激療法は、定量化しえぬ限り、それによつて免疫能を向上して結核症を治癒させようとしても、それは科学というよりもむしろ芸術であろう(M. v. Babarczy, 1938)。

Salvarsan (Ehrlich-秦, 1910) 以来鳴りをひそめていた抗生物質の研究が、第二次大戦と歩調を合わせるかのように花開いた。Prontosil (G. Demagk, 1935) に次いで penicillin (A. Flemming, 1943), そしてついに streptomycin (S. A. Waksman, 1944) が開発された。戦後日本を占領した米軍の軍医 A. P. Knight が、1947年、SM に関する講演を行なつた。集まつてきた日本の専門医たちは肩に唾をつけて聞いた。当時の日本ではドイツ医学が一流で、アメリカ医学は二流の医学であつた。そして結核の特効薬はまともな専門医の研究すべき対象ではなかつた。

しかし SM はホンモノであつた。結核治療は、その長いまわり道からやつと本道に出た。SM に次いで続々と抗結核剤が開発されて、化学療法時代が展開してきた。しかし結核菌はやはりこれらの抗結核剤だけでは処理しきれなかつた。小さくない再発率に対処するために肺切除術が登用され、長期併用療法が賞用された。

しかし化学療法によつて結核症の治癒が現実化し日常化したことは革命的と言えた。そこで治療効果判定の客観的な基準の設定が必要となつた。そのためには X線病型の客観的な分類法も必要化した(学研, 1957)。これらには戦前から研究されていた胸部 X線像読影法(岡治道, 1931) や結核菌分離培養法の簡易化(小川辰次, 1949) が役立つ。肺結核症を細菌学と形態学という2つの座標で計量することが初めて可能となつた。今日の目からみれば荒唐無稽とも言える、かつての特効薬ラッシュ時代の、臨床症状のみに頼つて効果を判定した直観主義や素朴な経験主義からの脱却である。

臨床医学の科学化を推進した、より決定的なものは、実験計画法を医学の分野にもちこんだ英国の研究(B. M. R. C., 1947) になつて、対照試験法が、結核化学療法の臨床研究に導入されたことである(国療化研, 1957)。それには効果判定基準と病型分類の客観化が役立つ。そして統計的に処理するためには多数の対象患者を必要としたが、結核症はこの点で、日本の臨床医学全般の先頭をきる条件に恵まれていたと言える。そして、多数の患者を対象とするためには共同研究組織が不可欠であつた(療研, 国療化研, 日結研など)。次々に魅力ある抗結核剤が開発されたことが共同研究組織の発展を支えた。こうして臨床医学の科学化と共同研究体制の推

進という点で、わが結核病学会は他の学会に誇りうる歴史をもつことができた。

ところで、抗結核剤の開発によつて、長く病理学に傾いていた研究の振子は漸く細菌学に戻つてきた。肺結核の診断においても治療効果の判定においても、空洞の追及に大きな比重のかかつた長い時代が終わつて喀痰中の結核菌に比重がかかつてきた。空洞が3個以上あれば1年以内に100%死亡する(H. L. Barnes ら, 1928)と言われた時代から、菌陰性空洞が日常化する時代に移つたのである。ことに最近のように、RFP を加えた初回短期療法において、空洞を含む多彩な X線陰影が残つても、排菌が陰性化すれば数カ月で治療を打ち切つてほとんど再発しないという事実につづかつてくると、病理形態学のみから構築された在来の胸部 X線診断学は根本的に問い直される時期に到達したのではないかと思われる。

抗結核剤の登場は結核研究の振子を病理学から細菌学に引き戻したが、もう1つの振子を予防から治療へ引き戻したと言えよう。Chemoprophylaxis と呼ばれた INH による発病予防が広く実施され、BCG との優劣が論じられたこともあつたが、感染源の減少は Chemoprophylaxis を一般化させず、集検・BCG をも衰退させ、代わつて、いわゆる有症状者の早期受診勧奨方式が登場してきた。しかし集団検診方式は、癌や学童の心臓検診などに応用されていて、これもわが結核病学会の誇つていい歴史と言えよう。更に言えば、予防、発見から後保護までの一貫した慢性病管理の方式を確立したのも、誇つていい歴史である。治療の決め手をもたなかつたための苦肉の方式ではあるが、それだけに、未だ治療の決め手を欠いている他の慢性病管理のモデルになりうるだろう。

## III. 臨床医学の人間志向性

臨床医学は本来人間志向性をもつ。しかし人間志向性の展開度は、臨床医学の発展度に比例する。病理解剖も行なえなかつた中世までは、結核医学も現象学に終始した。ルネッサンス時代になり、病理解剖が行なわれるようになって漸く結核症が科学的に把握される。しかし治療法としては、依然として素朴な対症療法と経験主義しか展開しない。牛乳療法、肝油療法、転地療法、温泉療法などなど。死刑囚の皮下脂肪が結核の特効薬として、ヨーロッパ中の薬局で高価に売られた時代もあつた(R. Y. Keers, 1978)。

P. Dettweiler が、大気・安静・栄養を三原則とする療法を行なうために、Falkenstein に結核療養所を開いたのは、結核菌が発見される6年前の1876年であつた。その後も陸続と続いた荒唐無稽な治療法に押し流されず、この療養所療法が最近まで生き長らえ得たのは、それが治癒させることはまれであつても、病状を安定させ、結核患者の寿命は延長させえたからであろう。結核治療学

表1 肺結核治療法の変遷

1. 対症療法……………	臨床症状とのたたかい
2. 延命療法(療養所療法)………	宿主の抵抗力低下との
3. 免疫療法・刺激療法……………	たたかい
4. 空洞療法(虚脱・直達療法)………	空洞とのたたかい
5. 化学療法(長期→短期化療)………	結核菌とのたたかい

が長いまわり道をしたからとは言え、1世紀の歴史を耐えた療養所療法はそれだけの価値はあつたのであろう。しかし、動けば動けるからだを安静のベッドに縛りつけて、年が単位の長年月、安静を強制した療養所療法は、患者の人間性を高度に圧縮したことは否めない。死と鼻面をつき合わせた療養生活だけに、ストイシズムが強く支配し、患者はこれに耐えた。そこには非人間的な医療に耐えるというロマンティシズムがあつた。文学の恰好の材料でもあつた。しかし、誇張して言えば、患者は「生ける屍」であり、社会的廃人であつた。当然、療養所病(hospitalism)が頻発した。長期入院中の患者の精神状態は破瓜病のそれに酷似した(台弘, 1979)。

Kochの結核菌発見は、抗菌剤の探究に向かわず、菌製剤のツベルクリン療法に脱線して世界的な混乱を招いたが、続くX線の発見(W. C. Röntgen, 1895)と病理学の展開から、前述のように「空洞学」とも言える結核学が成立した。排菌も咯血もシューブも転移も、結核諸悪の根源は空洞にあり、空洞を処理することが肺結核治療の王道であるとされた。虚脱療法、続いて直達療法が発達した(表1)。

療養所療法は、患者を、とにもかくにも、丸ごと人間として処遇した。ところが空洞学は、患者を空洞に置き代えた。患者は宛然「足の生えたレントゲン写真」であつた(砂原茂一, 1962)。空洞の処理に成功すれば、たしかに経過はよかつた。呼吸機能の犠牲は、ある程度わかつてはいたが、不治の危惧、死の危険に比べれば、踏み越えねばならぬ犠牲とされた。人間志向性のそれだけの制約は甘んじるほかなかつた。しかし虚脱療法によつて封じこめた結核菌は必ずしもそのまま死滅せず、再発も少なくなかつたが、それよりも20年たち30年たつて呼吸不全による「おくれた死」がやつて来た。これが呼吸生理学の発展に寄与したことは否めないが、しかし例えば、一側は人工気胸後の胸膜肝臓、他側は胸成術をうけて、高年化した患者の、まさに医原性の心肺不全を、これも高年化した結核医が「医学の研究とは何か」という苦い反省をかみしめながら、いま再び治療に当たる。

直達療法は、化学療法の援護のもとに完成した技術である。援護なしに行なわれた初期の肺切除術は、胸膜外合成樹脂球充填術と並んで、これも我々は強く反省せざるをえない。ところで、併発症なしに行ないえた肺切除術は、片肺の全切除を除いては、虚脱療法よりも、再発

はもちろん、おくれて登場する心肺不全死もはるかに少ない。しかし肺切除術はのち肺癌の外科療法に威力を発揮することになるが、肺結核という感染症に対して、あの大げさな手術を加えることは、それだけで、人間志向度から言えば、及等点はつけ難い。

化学療法の登場によつても、はじめ、人間志向性は容易に花開かなかつた。いわゆる一次薬3者併用による長期療法によつて、虚脱療法や直達療法からは脱出できたものの、一方では副作用の、他方では耐性出現の危惧を抱いて、多年、規則的な服薬を強要され続けては、患者の人間性は萎縮せざるをえない。やはり「結核菌は薬では死なない」という第4の神話に呪縛されて、患者は多年、時には生涯にわたつて、その社会生活を制約された。それは、依然として、「ヒビの入つた茶わんを扱うような」人生であつた。

ところがいま、RFPの初回治療投入によつて短期化学療法が可能になつた。服薬期間が短いだけに患者の社会生活を拘束する期間も短く、呼吸機能にも精神機能にも影響するところは少ない。排菌は早期に陰性化するので、入院期間も極度に短縮される。いま、新発見の結核患者は、結核治療史上初めて時間から解放されて、のびのびと人間性を展開して治癒しうる。結核治療の人間志向性は、漸く、ここにおいてほとんど完全に獲得できそうである。ここまで来るのに2,000年を要した。長い過程であつた。

いまわれわれは、結核症の初回治療においては、人間を人間らしく治して、20年先、30年先に悔を残さないだろうという段階を展望しうる地点まで到達できたようである。

化学療法時代以前の長いまわり道のころ、療養所療法は、その打ち切り判定のために、歩行・作業療法を案出した。生産力確保(ドイツ)とか再起奉公(傷痍軍人療養所)とか、いわば不純な動機も混入したが、作業を負荷して容易に再発しそうな回復期患者を選別する、治癒の動的な診断法でもあつた。また胸成術に関連しては、術直後の排痰を容易にし、胸郭の変形を防止し、また呼吸機能低下を防ぐために理学療法が試みられた。近時の医学的リハビリテーションの先駆である。また、療養所療法の落第生に対しては、いわゆるコロニーが用意された。こうして、療養所療法は、効果は不確かではあつたが、患者をまるごとの人間として扱うために、臨床医はベッドサイドで、その力を尽くした。いましかし、短期化学療法は、こういう苦勞を、更にはその苦勞の舞台であつた療養所そのものをも押し流してしまいそうな形勢である。

#### IV. これからの課題

かつて結核症は、古くは C.v. Pirquet や E. Ranke のよ

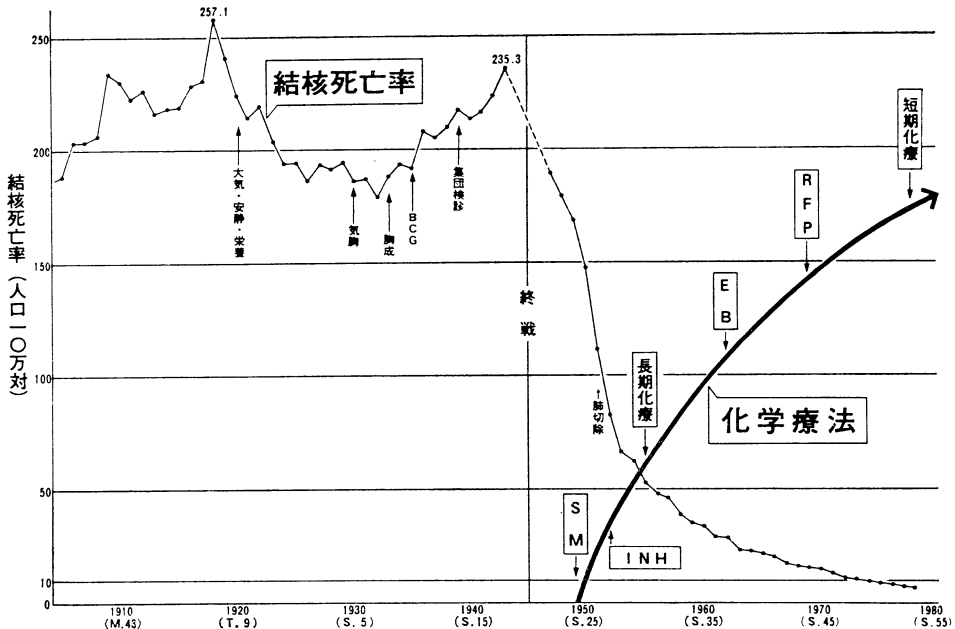


図2 日本における結核死亡率と化学療法

うに哲学的思弁の対象であり、下つては F. Redeker や A. R. Rich のように理論医学の対象であつた。未知項が多すぎて解けない方程式であつた。それだけに、基礎学者にとつても臨床医にとつても、それは自らの人生を賭けるに値する魅力ある対象であつた。ところがいま、すぐれた抗結核剤の出現によつて何もかも一切が押し流されている。化学療法がブルドーザーのように、未解決の課題を押し潰して唸りを上げて押し進んでいる感じである。

慢性肺結核はなぜ肺の上部あるいは背部に初発するか、また感染しても発病しない個体、発病しても自然に治癒する個体の条件は何か、莫大な感染数に比べて発病数がむしろ少なすぎた往時から、結核症はもともと opportunistic な感染症ではなかつたのか。そこで、過労・ストレス・栄養あるいは気象などが、どんな機序で結核症に関与するのか、誰も正確に答えられないまま押し流されている。結核には魅力ある課題は残っていないとする風潮が医学界には強いが、これらのいくつかの課題の解明は、他の、例えば、いわゆる難病解決の糸口になるかもしれない。あるいは広く人間の健康を支配する決定的な因子の解明につながるかもしれない。

更に言えば、耐性菌の感性復帰や失われた呼吸機能の回復は夢にすぎないか。

そもそも日本の結核はなぜ減つたのか。結核学者は、これにまともに答える義務がある。図2のように、抗結核剤の出現前から日本の結核は減り始めている。欧州においては先の図1のように、前世紀の半ば、結核菌の発見以前にすでに減り始めている。1世紀にわたる規模で

起こる国民総感染による民族淘汰という壮大な仮説は、神話なのか実話なのか。実話だとすれば、我々は釈迦の掌の上で踊つていた孫悟空と同じなのか。

化学療法を謳歌することは易しい。しかしそこで立ち止まつてはいけない。足もとをみれば、残された課題はここにも山積している。例えば、短期化学療法は更に短期化できないか、その期間も一律に6か月とか9か月というのではなく、病状・病型別に長すぎもせず短かすぎもしない適切な期間があるはずである。もともと、排菌が陰性化した後も、更に数カ月、腰だめの投薬が続けられるのでは、原理的に、長期化学療法は乗り越えられていない。また短期化学療法によつて解決できそうなのは初回治療時のみで、再治療が短期化される見通しは未だ立たない。まして多剤耐性の難治患者については全くお上げの状況である。少なくとも RFP 級の抗結核剤があと2つは必要である。確実な殺菌作用をもつものなら1剤でよい。現在の短期化学療法では、我々は *Therapia sterilisans magna* の入口に達したにすぎない。マウスでの実験結核やステロイド剤使用例、あるいは糖尿病合併例でみてもこのことは明らかである。つまり、化学療法と免疫の関連について、我々は未だ知らないことが多すぎる。また、抗結核剤の効果や副作用を支配する宿主側の因子もほとんど知らない。もつと身近な課題としては、多剤耐性の難治患者が、なぜ昔のような致命的な腸結核や喉頭結核を併発しないのか。これも、結核医は答える義務があるのではない。

次に、研究と実地診療の落差は埋められているか。RFP の初回投入による短期療法は、全国的にみてもどの

くらい実地化されているのか。1978年の登録者調査では、新登録者中 RFP が使用されたのは40.8%にすぎなかつた。不必要に長期の化学療法や長期の入院という被害を受けている患者が未だ少なくないのではないか。そして結核病棟では、安静時間が未だ生き残っているのではないか。また、胸部X線像を見る目には細菌学的なフィルターが用意されているか。

結核が著減して医学的関心がうすらいだために、医学教育においても実地診療においても、結核症に関する知識水準や結核菌の検査精度が低下して、誤診され、あるいは少なくとも診断がおくれる傾向が小さくない。かつて肺結核症は、呼吸器の診断学において first choice の疾患であつた。それがまれならず last choice になりかねない現状である。伝染性疾患であるだけに初診のおくれば患者1人の悲劇ではすまなくなる。年間新しく登録される結核患者数は未だ7万人を越えている。短期化学療法がいかにすぐれていても、誤診され診断がおくれば、その価値も減殺されざるをえなくなる。

化学療法時代に入つて肺外結核は激減し、結核病学会は、いまや臨床的には肺結核学会と呼んでいい状況になつているが、その肺結核症もひろく呼吸器病学の枠組みの中でとらえる目が求められているということであろう。

最後に、アメリカの伝統ある Trudeau 療養所が閉鎖されたのは1954年であつた。1975年版の Cecil の内科書には、肺結核は、その治療当初から安静も入院も不要と書かれている。WHO も結核ベッド無用論である。国際的な結核援助に際して、自らは10万床近くの結核ベッドを抱えた我々は、矛盾と戸惑いを感じざるをえない。排菌する結核患者に対して最初からの在宅治療が適切かどうか、我々は自らの手で、早急に、科学的に検討せねばならぬ。ここでは、肺結核症を国際的な視野でとらえることが求められていると言えよう。

## V. おわりに

日本にとって20世紀は結核と戦争の世紀かと思われたが、幸いに結核も戦争も2つながら世紀の前半で主役から降りた。日清戦争から第二次大戦まで、日本の結核は、

表2 臨床医学上、結核病学会の誇るべき歴史

1. 集団検診
2. 胸部X線読影術
3. 共同研究体制
4. 臨床の科学化
  - a 対照試験
  - b 臨床効果の判定基準
  - c 病型分類
5. 多剤併用化学療法方式
6. 肺切除術
7. 予防からリハビリテーションまで一貫した慢性疾患管理方式
8. 人間志向性医学の展開

文字通り戦争と共に来り戦争と共に去つたと見えそうである。すなわち、結核死は1976年以来、年間1万人を割つている。そして死亡者の寿命は5年ごとの調査の度に2年ずつ延長して、最近では13年を越えている。しかも、その約4割は結核以外の死因で死亡している(国療死亡調査, 1974)。

創立以来57年を経た、わが結核病学会も、かつて1954年の第29回総会の閉会の辞で、ときの勝沼精藏会長が、この学会は内科学会よりも大きいのではないかと、舌を捲いたような黄金時代を経て、今や、対象疾患克服のめどをつけえた数少ない勝利の学会となつた。その57年にわたる歴史の中で、反省すべきことは多々あるが、他の学会に誇るべき臨床的な研究業績も表2に列挙したように少なくない。いま、これらの多数の先輩の苦渋と光栄に満ちた歴史を振り返る機会を与えられた山村会長に心からお礼申しあげたい。そして、この歴史の重みに耐えて、終りを全うすることが、これからの我々の責務であることを強調したい。対象患者が激減したということは、いま、結核症は、営利や売名の対象にはなりにくくなつたということである。これからはより純粋に、日本の結核のために、そして結核患者のために、診療と研究が行なえるということである。殊に、これからの医療を担う若い会員諸氏のご研鑽を翹望して講演を終わる。