結核菌発見 100 周年記念総説

結核病学の展望 (その 1) 総論

島 尾 忠 男

結核予防会結核研究所

受付 昭和 57 年 3 月 18 日

SERIES OF GENERAL REVIEW ON PHTHISIOLOGY IN COMMEMORATION
OF CENTENARY OF KOCH'S DISCOVERY OF TUBERCLE BACILLI

No. 1, Introduction

Tadao SHIMAO

(Received for publication March 18, 1982)

On the occasion of the centenary of Koch's discovery of tubercle bacilli, the Japanese Society for Tuberculosis decided to make series of general review on tuberculosis science and publish them monthly on "KEKKAKU". As the magnitude of tuberculosis problem is underestimated not only in technically developed countries but also in developing countries and the misunderstanding that all problems of tuberculosis were already solved scientifically is commonly seen, the objectives of these serial review were 1) to review scientific achievements obtained during the past 100 years, 2) how to utilize these lessons for the future fight against tuberculosis and other diseases, and 3) to find out scientific topics which should be investigated in the future.

As the top of serial review, the author made a general introductory review on the problem. WHO set a global target "Health for All by the Year 2000", but this target could not be achieved if a disease like tuberculosis with known technology how to control the disease would not be brought under control in the coming two decades.

Short historical review was made on the development of techniques used for controlling tuberculosis and their application to the tuberculosis control programme. Some peculiar topics in tuberculosis research were discussed briefly, such as the mechanisms of tuberculosis immunity and delayed type hypersensitivity, methods of case-finding, chemotherapy including combination therapy, controlled trial and importance of regular drug-taking, and epidemiology.

Major research topics which should be investigated in the future were also discussed briefly. Last but most important problem is why we failed to control tuberculosis in developing countries and how to intensify the tuberculosis control programme. These problems were discussed too.

世界のすべての人を健康に

世界保健機構 (WHO) は, "Health for all by the year 2000" をスローガンに掲げて, 世界各国政府に保健問題の推進を働きかけている。そして伝染病については, 開

発途上国の伝染病の状況を, 西暦2000年には現在の先進国の状況より良くすることに目標をおいている。

厳しい現実を冷静に見つめるならば, 結核1つをとつても, これから20年もたたない2000年に, 開発途上国の結核が今の先進国の水準より少なくなることは到底期待

できないことであるが、医学本来の目的がすべての人を健康に、天寿を全うさせることにあるとすれば、少しでも理想に近づくための努力は忘れてはならないし、大切なことといえよう。

ローベルト・コッホ博士が結核菌を発見したことを報告した1882年から丁度100周年にあたる今年に、結核という1つの疾病をモデルにして、人類と結核との闘いをふり返り、先輩が苦闘の中から残した教訓に学び、これから解明すべき課題を明らかにして、その解決に努力する契機とすることは、極めて有意義なことといえる。結核のように、病因も明らかにされ、対策に用いられる手技も開発されている病気を片付けることができないならば、“西暦2000年にはすべての人を健康に”というWHOのスローガンは、まさに画にかいた餅に終わってしまうが、今年をそうさせてはならないための新しい努力を始める年にするのが、コッホ博士を初めとする多くの先輩の偉業を継ぐ私達の役割であると考えている。

したがってこの結核菌発見100周年記念の総説シリーズは、単なる回顧に止まらず、過去に学んだ教訓を今後の進歩、発展のためにどのように活かせばよいか、前向きに考えてゆくためのものにしたと考えている。

結核菌の発見から結核を制圧する手技の開発まで

病原菌の発見は、その病気の自然史を解明し、その病気を制圧する手技を開発する第1歩であることは明らかである。コッホが結核菌を発見した翌年には、今も用いられているチール・ネールゼン法が発表され、ガフキーク号数も提唱されて、痰の塗抹による結核菌検査法が早くも確立された。

次いで明らかにされたのは結核感染の診断法である。1890年にコッホが作ったツベルクリンは、治療薬としては無効であったが、結核感染の診断に用いることが1907年にピルケーによつて示され、翌1908年にはマントーがツベルクリン皮内反応を提唱した。1895年にレントゲンが発見したX線が診断に実用化されてくるとともに、結核の感染と発病が異なることが分かってくることは、自然史を理解するうえでの大切な出来事である。

実用化されたワクチンであるBCGの開発には、コッホの結核菌発見後40年、カルメットとゲランが継代培養を始めてから13年の歳月を必要とした。BCGが注射で用いられるようになったのは1928年ハイネバックが皮下に接種して以来であり、1929年にはワルグレンが皮内法を発表した。安全で保存性の良い凍結乾燥ワクチンの開発には日本の研究者の貢献が大きい。

1920年代に実用化された胸部のX線診断は、1936年の古賀とde Abreuの間接撮影の開発によつて、集団検診という考え方を可能にした。しかし第2次大戦のために、その結核対策への大規模な採用は1945年以降まで待たな

ければならなかつた。

最初の抗結核薬であるストレプトマイシンがワクスマンによつて発見されたのは1944年なので、コッホの結核菌発見以来60年余たつたことになる。リファンピニンが開発され、INHとの併用で短期化療が可能になつたのは1970年代に入つてのことなので、菌発見以来90年経過した後のことになる。

このように100年の間に、私達の先輩は結核を予防し、診断し、治療する方法の開発に、次つぎと成功していった。しかし病原菌の発見からBCGワクチンまで40年、化学療法剤の発見まで60年、滅菌的化学療法の開発まで90年かかっている事実は、病原の発見に続いてたゆまぬ多くの努力なしには、病気を制圧する手技は完成されないことを示している。

開発された手技の結核対策への応用

結核患者に対する健康相談、訪問指導等は1887年フィリップが健康相談事業を始めたのをきっかけに行なわれ、結核療養所も次つぎと建設されて、患者の治療と隔離に貢献していった。しかし開発された結核を予防し治療する手技に裏づけられた近代的な結核対策が活発に行なわれるようになったのは、第2次大戦後のことである。

自国でのBCG接種の経験に基づいてその効果に自信を持っていた北欧諸国は、第2次大戦後結核が強くまん延していた東欧諸国にBCG接種チームを送つて一大キャンペーンを展開し、この運動はその後全世界の開発途上国に拡大され、まん延していた結核に対する挑戦が試みられた。この間の貴重な経験の1つは、開発途上国ではツベルクリン反応を先ず行なつて、陰性者のみにBCGを接種すると、30~50%もの者が判定に来ず、BCG接種の機会を失うということであり、これが後に小児に対するツ反応なしのBCGの直接接種を行なうきっかけとなつた。

患者の発見は間接撮影による集団検診を中心に推進され、このほかに開業医から紹介された患者を健康相談所(胸部診療所)で診断する方式が従来から行なわれていた。治療は初期には人工気胸、抗生物質の進歩に支えられた外科的虚脱療法が中心となり、抗結核薬と麻酔の進歩は肺切除を可能にし、さらに有力な抗結核薬が次つぎと発見され、その併用によつて肺結核を薬だけで治せるようになり、これらの結核治療学の進歩が順次第一線の結核医療に採用されていった。

近代的な結核対策が始められるかなり前、19世紀の後半から、結核は西欧、北米の諸国では既に減り始めていた。産業革命、社会の近代化とともに強くまん延していった結核が、19世紀後半になつて工業化がもたらした生活水準の向上に伴つて、漸く減り始めていたわけである。住宅事情の改善は感染の機会を少なくし、栄養が良くな

ることは感染した者からの発病，進展を阻止し，結核が人から人に伝播してゆく鎖を断ち切ることが可能になるからである。結核は生活水準を向上させるだけでも減らせることは大切な事実である。

こうしてかなり結核のまん延状況が改善されたところで，西欧諸国は近代的な結核対策を採用したため，健康相談所(胸部診療所)と結核療養所という専門機関で大半の患者を診療することが可能であった。社会保障制度が第2次大戦後急速に充実していったことも，結核患者の治療をやりやすくした。結核患者の大半は恵まれない階層にいたので，社会保障の発達は殊に重要な意義を持っている。このようにして，生活水準の向上のみで既に減り始めていた西欧と北米諸国の結核は，近代的な結核対策の採用で減少が加速され，結核は制圧されていった。

日本の事情は欧米諸国とは異なっている。工業化が遅れて始まった日本の結核は，大正時代に入つてまん延の頂点に達し，その後一時減少し始めたものの，満洲事変から中国との戦争，さらに第2次大戦と長く続いた戦争状態のため，かなり強いまん延状況を示したまま近代的な対策の時代を迎えた。結核患者数が非常に多かつたため，専門機関のみで診療することは不可能であり，一般医療機関に診療への協力を依頼するという方式，すなわち結核対策を当時の日本の医療制度の中に統合してゆくやり方がとられた。当時既に全国に組織されていた保健所の網の目は，結核診療技術を普及する中心として，また集団検診や予防接種等の予防事業実施の中心として重要な役割を果たした。これらの対策の実施を容易とするために，健康診断や予防接種，結核医療に要する費用の一部または全部を公費で負担する制度も採用され，健康保険制度の普及とともに，結核対策や医療の実施を容易にした。これらの対策の実施と平行して，第2次大戦後の日本経済の急速な復興は生活水準の向上をもたらし，欧米諸国と同じ早さで結核を減らすのに成功した。第2次大戦後結核が強くまん延していた国で，その後欧米諸国並みに結核を減らすのに成功した国はないだけに，我が国の実績は十分に誇りにしてよい成果と思われる。

このようにして先進諸国では進歩した技術の応用によつて結核を制圧下におき，結核問題を片付けるのにはなおしばらくの時間が必要としても，その見通しははつきりつけられる段階まで到達した。

結核研究の特色

結核研究の各分野については，次号からその領域の専門家による分析が行なわれるので，詳しい解説はそれらに譲るとして，結核研究の特色について総括的に触れておくことにする。

まず特異なのは免疫学分野である。コッホは動物に結核菌を感染させた場合，初感染と再感染ではかなり反

応が異なり，再感染では感染局所に反応が早く強くであるが，所属リンパ節の反応は軽く，初期変化群に相当する病変が形成されないことを知り，いわゆるコッホ現象を確認していた。結核治療薬として開発されたツベルクリンは，偉大なコッホの犯した唯一の誤りであつたが，後にツベルクリン反応として感染の診断に用いることがピルケーによつて明らかになった。また結核療養所に勤務する看護婦の発病状況の観察から，就職時にツ反応陰性の者からは高率に感染，発病がみられるのに対して，ツ反応陽性者からの発病は少なく，初感染によつて得られる結核免疫がその後の再感染に対してかなり強い抵抗力を示すことも明らかにされていた。未感染者にBCGを接種することによつて免疫を与えることも知られていた。しかしこれらの現象の基礎にあるしくみについての解明が進められたのは，最近二十数年のことである。この間に展開された研究によつて，結核免疫で特異的な役割を果たしているのは感染やBCG接種によつて感作されたTリンパ球であり，これが抗原と接触した際に遊離されるリンホカインが食細胞の遊走を阻止し，食作用を活性化し，皮膚に反応を起こす等広範な生物学的活性を持つており，これらの働きが結核免疫のしくみであることが明らかにされてきた。抗体が直接に菌や毒素に対して働く液体性の免疫に対して，結核免疫は細胞が主役を演じている細胞性免疫の代表として理解されている。そして結核菌やBCGは免疫学研究の有力な手段として広く用いられている。

患者の早期発見は，あらゆる疾患対策の基本であるが，結核はその良いモデルといえる。1895年にレントゲンが発見したX線は，装置の改良に伴つて医療に広く用いられるようになったが，胸部は空気含量が多くX線をほとんど吸収しない肺があるため，そこに病巣が生じると小さいものでも影として写しだされることからX線診断に最適の部位であるため，X線検査が結核の早期発見に活用されるようになった。病理所見とX線所見を対比する読影技術の進歩に対しても岡，隈部ら日本の研究者の寄与が大きい。先に述べたように古賀らによる間接撮影の開発は，集団検診という新しい方法を可能にした。それまでの対策は患者が受診するのを待つて発見しようとするものであつたのに対して，自分は健康だと思つている人達の間を飛びこんで行つて患者を見つけ出そうとする，全く新しい試みであつた。この結果本人は気がついていない早期の結核を発見できることが分かつて，健康診断という考え方が成立し，これを集団に対して行なう集団検診という対策が行なわれるようになった。これを普及するための方法が種々試みられ，民間団体の協力も得て検診の受診率向上が図られ，集検は結核対策の尖兵として対策推進のうえで大切な役割を果たしてきた。WHOでは現在健康に関する研究を医学生物学的なもの，

保健医療サービスに関連するもの、人の態度・行動に関するものの3つに分け、医学生物学的な研究で得られた成果を、他の2つの分野の研究の応援を得て広く国民に普及し、これによつて“西暦2000年にはすべての人を健康に”という目標に到達することを図っている。後の2つの分野は新たに拓かれた研究の分野であるが、結核の領域ではこのような概念ができるよほど前から、実際に現在の考え方と言えば保健医療サービス分野、人の態度・行動分野に相当する研究も行なつて、医学生物学的研究の成果を現場第一線で応用し、結核を減らすのに貢献していたわけである。

結核対策の中の集団検診の役割については、その後先進諸国では結核まん延の減少に伴つて患者発見率が低下してきたこと、X線照射の健康に対する影響等の点から再検討が加えられ、開発途上国ではX線装置の保守管理の難しさ、フィルムの安定した供給の難しさ、単価が開発途上国にとっては大きな負担であるということから、痰の塗抹検査をする患者発見方式に切り替えられているが、これら最近の患者発見方法をめぐる問題点については、「対策・管理」のところでも詳しく検討することにしたい。

結核の化学療法に関する研究も、独自の発達をした分野である。人類がはじめて手にした結核の特効薬であるSMにも、肺の空洞は治せないという限界があつた。結核菌がSMに対する耐性を獲得するためである。幸いにPASが開発されていて、SMとPASを併用することによつて耐性の発現を阻止できることが分かつたのは大きな成果であつた。SMに続いてINHという今日でも結核治療に欠くことのできない有力な薬が早い時期に発見されていたことは運が良かったといえよう。

その後次つぎと抗結核薬が開発されていつたが、化学療法の研究の領域では無作為割当てによる対照実験という方法が活用されて、各抗結核薬の評価が確定し、種々の処方法の優劣が比較されていつた。対照実験は入院治療と外来治療の効果の比較という治療場の研究にも応用され、同一処方を確実に服薬するならば治療効果に差はなく、効果を左右するのは化学療法処方法の内容と、服薬の確実さであることが確認された。このような厳格な研究方法が広く臨床研究の場で応用されたのも結核研究の特色の1つといえよう。

服薬のしかたという点でも抗結核薬は独自のものをもっている。1日分の投薬量を3分割して毎食事の前後に与えるのが通常の薬であり、抗生物質では6～8時間ごとに投与して薬剤の血中濃度を一定濃度以上に保つ工夫をするのに対して、抗結核薬では1日量を1回に投与する方式が、2～3回に分けて投与する方式に比し、効果と副作用の両面からみて勝るか同等で、劣るものでないことが明らかにされた。さらに併用療法初期からSMは週2回法で用いても有効なことが示され、その後他の

抗結核薬も1回の投与量を増やせば、週2～3回の間欠投与で、通常量毎日投与と同じ効果が得られることが明らかにされた。何故このような投与方法が可能であるかについては、結核菌が抗結核薬と一定時間接触すると、接触がなくなつてもすぐには発育を開始せず、何日かおいて発育を始めるlag phaseのあることが明らかにされ、再度発育を始める前に投薬すればよいので、間欠療法が可能であることが示された。

確実な服薬が治療効果を左右することは先に述べたとおりであるが、治療期間が長期にわたる場合に薬を確実にのませることの難しさに注目し、これに対する措置を講じたのも結核が最初である。日本では患者に対する保健指導が医師の面接や保健婦の訪問指導等を通じて強力に行なわれ、治療を中断した者に対する働きかけも、患者の登録、管理業務の中に組みこまれていつた。開発途上国では患者に対する保健指導が保健医療側の量と質、患者側の知識と理解度の両面からみて極めて困難であり、発見当初の症状が投薬で消失する頃から脱落が始まり、1年間の治療を完了する者は30%前後という国が多い。この改善策の1つとして、間欠療法が可能ということを利用して、週に1～2回医療スタッフの目の前で抗結核薬をのませる、いわゆる監視下の投薬が試みられ、よい成績をあげている例も経験されている。化学療法の進歩という医学生物学的研究の成果の恩恵をすべての患者に伝えるために、保健医療サービス分野、人の態度・行動分野の研究がこれを支援するという新しい研究の体系が、ここでも既に用いられている。

結核症は、感染した者の一部が発病し、さらにその一部が進展し、菌、宿主、環境の各要因がこれらに関与するという意味で、疫学的にみて非常に興味がある領域である。先進諸国の化学療法以前の結核の自然史についてはかなり解明が進んだが、化学療法の出現によつて疫学像は一変した。開発途上国における結核の自然史は、宿主の抵抗力の弱さ、非定型抗酸菌感染の存在、菌の毒力の差等のため、先進諸国におけるそれとはかなり違うことも予想されるが、その実態はまだ充分には解明されていない。最近TSRU (Tuberculosis Surveillance Research Unit)が開発した年間感染危険率 (Annual risk of infection) という指標は、結核問題の大きさを測る最も信頼しうる疫学指標であり、これを基準にして結核疫学の見なおしが始められている。

今後の研究課題

結核が順調に減少している欧米先進諸国や日本でも、減る早さは最大で年15%で、それ以上早く減らすことはできない。その理由は感染した人の体内に結核菌が生き残っており、数十年たつても内因性再燃を起こしてくるおそれがあり、国内に一定数の結核既感染者がいる限り

は、結核患者の発生を一べんに減らすことができないからである。結核菌がどのような形で体内に生き残ることができ、それが再度発育を始めてくるのか、そのしくみはまだ解明されていない。

化学療法終了後の再発についても同様のことがみられている。INH と SM を主軸とする化学療法では、長期の化療後も乾酪巣中に結核菌が培養で証明される症例が10%前後みられ、これが再発の原因と考えられていた。INH と RFP を主軸とする強化処方による短期化療の時代に入つて、9カ月以上の治療をすると病巣からも菌が検出されず、動物実験でも菌が滅菌されたような成績が得られている。ところが INH・RFP の9カ月投与で一見滅菌されているようにみえる動物に、ステロイドを投与すると再び菌が出現した。また胸腺を欠くヌードマウスでは、化療中は菌は陰性となるが、治療を止めると再び菌が増殖し始めてくるという成績が得られている。病巣の中で菌はどのような形で生き残り、それが再増殖しないためには、生体のどのようなしくみが働いているのであろうか。このような生体の防御機構について解明してゆくことは、今後に残された研究課題の中の大切な1つである。この問題の研究には免疫学的手法が広く用いられようが、これが解決されれば、既感染者からの再燃を防止し、化学療法終了後の再発をなくし、結核を減らす早さを一きよに加速させることも可能と考えられる。

結核発病の要因、殊に既感染発病には上述したように生体の防御機構が関与し、糖尿病、胃潰瘍の手術後、ステロイドや免疫抑制剤の投与、人工透析を受けている者等では発病が多くなることが知られているが、これらの要因がみられるのは発病した者の一部のみであり、大半の人でははつきりした原因が把握されないままに発病が起こつている。既感染者からの内因性再燃のしくみが分かり、その予防まで可能になればよいが、それが実現されるまでは、発病の要因を解明することによつて発病のおそれの多い者を明らかにし、対策を講じる必要がある。発病要因として今後注目してよいのはストレスの影響、遺伝的素因等であろう。ストレスの影響や遺伝的素因を定量化し、その点数別に前向きに発病の有無への影響をみるのが研究の方向として考えられる。

化学療法は短期化療の進歩でほとんどの問題が解決されたようにみえる。8~9カ月の処方では再発0のものも得られているが、再発0のまま治療期間をさらに短縮しうるか、塗抹陰性の軽症例や肺外結核に対する適切な処方と治療期間の研究は今後の課題である。処方や治療期間について、臨床ではケース・バイ・ケースということがよく言われるが、学問的な根拠に基づいたケース・バイ・ケースの治療の考え方を明らかにしてゆくことも研究されねばならない。また強化処方による短期化療で、

細菌学的な再発は確かにほとんどみられなくなつたが、X線所見の悪化はそれほど稀でなくみられている。真菌感染や非特異感染が明らかな場合もあるが、病因不明のものも少なくない。これらの病因の解明を含め、化療終了後の長期の総合的な遠隔成績の追求をしてゆかなければならない。病気は治つても患者は結局は結核と関連ある死因で死亡したという例がかなりみられるからである。

この他にも研究すべき課題は多いが、来月からの各論の中で、それぞれの領域の専門家によつて詳しく述べられるので、ここでは今後の結核の動向を左右する最も重要な課題についてのみ述べた。

何故開発途上国では結核が減らないか

先進諸国では結核を制圧するための手技を応用することによつて、結核は順調に減少してきた。ところが多くの開発途上国では、結核はなお重大な公衆衛生上の問題として残されている。結核の減少要因については、生活水準の向上と結核対策の実施の2つが考えられることを先に述べた。現在の開発途上国の多くは人口の急増に悩まされ、経済成長はおそく、生活水準を向上させることによる結核の減少は期待しにくい。

それでは結核対策ということになるが、進歩した技術の応用が第一線でうまく行なわれていない。失敗の原因は種々あるが、最も基本的なことは保健医療組織、殊にその下部機構の量と質、両面からみた弱さである。最先端の施設（農村診療所等）の対象とする地域が広すぎ、人口が多すぎるため、住民が手軽に受診できないという現象がしばしばみられている。公共交通手段の弱さがそれに拍車をかけている。第一線施設で働く職員の数も少なく、訓練も充分でないため、日常ふつうにみられる疾病の診療に追われ、結核までは手が回らないということもよくみられることである。このため受診している者の中にいる結核患者が発見されず、たとえみつかつて治療を始めても、途中で来なくなつた患者を追跡するまでは手が回らないため、早期の治療からの脱落が多い。薬の供給が不十分のため、せつかく受診したのに薬がもらえず、診療所に対する不信を抱き、受診しなくなる者も稀でない。

第一線で働く職員に対する技術的な監督と指導も不十分なことが多い。第一線の職員の教育水準は一般的にいって低く、それだけに技術指導が必要であり、これがうまく行なわれないと、第一線での業務の質が低下する。このような多くの要因が重なりあつて、結核対策の実施状況が極めて不十分であり、これが結核が減らない理由となつている。

1978年にアルマ・アタで行なつた会議で、WHO は primary health care という概念を導入した。地域住民からの積極的な参加も含めて、地域における最小必要限

の保健医療を整えようという考え方である。あらゆる疾病対策もこの中に組み入れて進めてゆくことが基本方針となつている。ところが実際に試みてみるとこのことは予想外に難しく、成功している国は少ない。これを成功させることが今後の大切な課題となる。

結核対策の実施面では、患者の発見や治療中の管理が円滑に行なわれない原因を、保健医療サービス側と患者側の双方について検討し、その改善を図ることが最重点

課題となる。この解決なしには結核対策の進展は期待できない。

開発途上国が直面している困難は大きく、この克服のため先進国からの技術協力に対する期待が強い。日本に対しても結核対策に成功した国の1つとして熱い期待が寄せられている。この方面に対する会員諸兄の関心の強化をお願いする次第である。