

総 説

20世紀における結核分野の研究の進歩を顧みる

岩 崎 龍 郎

結核予防会結核研究所

受付 平成9年6月11日

1907年に私は生まれました。この年はビルケーがツベルクリン経皮反応を初めて試みた年です。私の人生の約三分の二は結核と深くかかわってきました。その人生の終焉が20世紀末期と一致することになりました。そんな訳でこれを書いてみる気持ちを起こしました。

これを読んでいただければ幸いです、忌憚のない批判をしていただければ更に嬉しいことです。

1997年となった。あとわずか20世紀は終わりとなる。多くの科学技術の分野で20世紀の進歩はそれまでの世紀に見られなかったように躍進的であった。結核の分野も例外ではなく、ことに19世紀末に結核菌の発見という大きな業績があったので、20世紀はこれを基礎として結核問題の解決が期待されて始まった。しかしその期待に応えるのはそんなに簡単ではなかったが、その研究の流れを私見を交えて振り返って見たい。

結核感染とツ反応

コッホは、結核菌が体内に侵入し増殖すれば結核症が生ずるはずであるが、結核菌は増殖に長い時間を必要とするので、皮膚なら袋のようになった傷の中、肺なら炎症があって分泌物がある場所とか、菌が入ったら排除されにくいという条件の下でしか感染発病は起こらないと考えていたらしい。

1907年ビルケーはツベルクリン経皮反応を考案した。これは彼のアレルギー学説の根拠の一つを示そうとした試みであった。ツベルクリンはコッホが結核菌の培養濾液としてすでに作っていたものであり、ツベルクリンを結核患者の皮下に注射すると全身反応、病巣反応および接種局所の反応を起こすことはコッホがすでに明らかにしていたので、ビルケー氏反応それ自体は独創的な業績ではなかったが、ウィーンの子供多数にこの反応を実施したところ、陽性者が非常に高率であることが明らかになった。しかも、その子供の大部分は全く健康であった。この事実はコッホが単純に考えたように、特定の条件をくぐってとにかく結核菌が感染すれば発病するというようなものではないことが示唆されたのである。やがて20世紀最初の重要な研究として、結核初感染の概念が確立

されるのである。

それについてはしばらくおき、ビルケーがツベルクリン経皮反応を発表した翌年、マントーとメンデルが別個にツベルクリン皮内反応を考案した。この方が定量的だとされたが、ツベルクリンの希釈度、注射容量、判定時間および判定基準などが長い間、検査をする人々によって区々であったが、1940年に野辺地らにより、大きな集団における検査成績の計数学的検討を経て、現行のツベルクリン皮内反応の方法と判定基準が制定され、国際的な評価を得た。いずれにしてもツベルクリン反応は、臨床的にまた疫学的に結核感染の診断に大きな貢献をしてきたことはいうまでもない。

感染と発病・慢性肺結核

さかのぼって結核初感染の概念は、ビルケーと同じくウィーンの病理解剖学者ゴーンを経て、1916年ドイツのランケの結核3期説という論文によって確立した。彼は結核症全般にわたる観察、ことに肺門部リンパ節の精密な病理組織学的研究によってこの広範な論文を書き上げたのである。結核の初感染によって主として肺の胸膜直下に小さい乾酪巣が生じ、それに対応して肺門部リンパ節に類似した病変ができる。この対をなした病変を初期変化群と名づけ、これは結核初感染において形成されるものであり、この過程を結核の第一期とした。多くの人では、結核病変はこれのみで治癒してしまう。また、成人の慢性肺結核症では初期変化群はしばしば治癒しており、両者の連絡は必ずしも見出されない。この事実も初期変化群が独自の病変である証拠だと彼は考えた。ある例では、肺門部から連続して縦隔のリンパ節が累々と腫脹乾酪化し、その病変が肺下流リンパ系の最終点、静脈

角リンパ節に達し、かくて結核菌の血行性散布が起こる。このような過剰な反応現象は、第一期に継続した過敏症反応によるものだとし、ランケはこの時期を第二期とした。このような病変を生ずる例は、粟粒結核症として、実際にはその段階で途切れてしまい、慢性結核症すなわち第三期に連なることはほとんどないのだが、ランケは第二期として、現実的に表面に現れないが、わずかにリンパ血行性の結核菌散布の時期があると想定して、第一期と第三期との間に第二期を置いたのである。慢性結核症すなわち第三期ではリンパ血行性の菌移行は停止し、結核菌は専ら気管支や消化管などの管内性転移で病変が進展する。すなわち肺に著明な病変があっても、肺門リンパ節にはわずかに貧弱な類上皮細胞結節ができることがあるくらいである。以上のように、結核症の全体像を結核三期説としてまとめ上げたのはランケの大きな功績である。彼は第三期病変が内因的に発生する可能性を想定しているとともに、外因性の可能性すなわち結核菌の外來性再感染が第三期発病の原因ともなり得ると考えていた。

かくて、子供のツベルクリン陽性者が高率であるということ、成人の初期変化群は石灰化し治癒していることが多いということから、結核の感染は大部分は小児期に完了する、そして成人の慢性結核症は、ランケの第二期を経過しての内因性進展を重視しないで、外來性再感染によって発生するものだという考えが、むしろ欧米の専門家の一般的信念となった。

1920年代の後半になってスカンジナビア諸国および全く別個にわが国で、結核未感染者は青年期においても高率であることが明らかにされ、ツ反応を繰り返し検査することで新しい初感染者をとらえ、その後の結核症の発病に関する追究を行い、外來性再感染をまつことなく、初感染に比較的近接して、いわゆる特発性胸膜炎や慢性結核症が発生することが確かめられた。この研究にはスカンジナビアではハイムベックやワルグレンなど、わが国では岡が先鞭をつけ、熊谷、今村、有馬などの有力な教授たちが力を合わせたので、広く一般に認識されるようになった。

遺伝的素因

周知のように結核症は十数世紀以前から感染性疾患か遺伝性疾患かの論争が続いていたが、結核菌の発見により前者と決定したけれども、以上述べたような一連の研究によって、結核症は結核菌が発見されたからといって単なる感染症として割り切ることできるような疾患ではなく、以前とは異なった意味で遺伝性疾患であるという主張にも捨て難い根拠があるという考えが残った。ドイツのデイルらは遺伝因子が同一な一卵性双生児69組

と遺伝因子は異なるはずの二卵性双生児116組について結核症の罹患と進展についての比較を追求した研究で、一卵性では違った環境に居ても結核の様相がよく似ていたが、二卵性では同じ環境にいても病気の様相が異なっていることを明らかにした(1933年)。この双生児らは第二次世界大戦後にも苦勞して追求され、戦争を中に挟んでそれぞれ大きな環境の変化があったにもかかわらず、同じような関係が認められた。この研究は、結核症の発病進展には遺伝的因子が関与することを確認した有名なものだが、これを追試した三上は、まだ免疫能の発達が未熟な乳幼児を除外すると、デイルらとほとんど同様な結果を得ているが、新しい事実として、BCG接種後のツ反応の出方が一卵性双生児ではよく似ているが、二卵性では違うことが少なくないという成績を得た。このような事実は、遺伝因子としては、体型なども関与しようが、免疫形成能力が重要な因子であることを示唆していると思われる。

米国のルーリーは、雑種のウサギにおいて近親交配を繰り返すことにより、結核に罹患進展しやすい純系、結核に対し抵抗の強い系統およびその中間の性質をもった系統のウサギがあることを明らかにした(1941年)。現在、マウスではいろいろの性質をもった多くの純系が分離されている。

先に述べたゴーンやランケの研究からも分かっているように、結核感染を受けたが、発病しやすい人と発病し難い人では、初期変化群の形成の仕方が異なっていることが病理解剖学的に明らかにされている。すなわちそれは初期変化群が進行性の傾向があるか否かの違いだが、初感染の菌量はいずれの場合も同じように微量だが、どうしてそのような差が表れるのだろうか。1940年代のわが国の研究では、初感染当初のツ反応が強いほど発病リスクが高いということであった。また米国の結核新患者では、ツ反応は弱いということである。前述のルーリーの研究では、結核抵抗の弱い純系ウサギと抵抗力の強いウサギでは、同量の結核死菌の反復接種では後者の方が迅速に強いツ反応を起こし、前者では遅れて弱い反応しか起こさない。しかし生菌の微量感染では、抵抗の弱いウサギの方が強いウサギより早く強いツ反応が現れた。純系マウスの中に、結核感染で強いツベルクリン food pad 反応を示す系統と弱い反応を示す系統のマウスがある。両者に BCG を接種すると、脾臓の菌増殖は前者では一定期間後停止するが、後者では菌は増殖をつづける。いずれも免疫形成能と深い関係があることであろう。人は極めて複雑に交じりあった遺伝子を持つ動物であるので、この辺りの分析は容易ではあるまいが、進歩した結核免疫学にこの周辺の仕組みを解明し、それぞれの新感染者について発病のリスクを指摘できるようにしても

らいたいものである。

BCG の開発

いずれにしても結核症が感染症であることは確定したので、予防ワクチン開発の試みがなされたが、それに成功したのはパスツール研究所のカルメットとゲランであった。牛型菌は20世紀の第一年にコッホにより同定されていたが、カルメットらは牛から分離した牛型菌を長年にわたり特殊培地に継代培養して1921年この菌を無毒化し、有効で安全な結核ワクチンであるとしてBCGと名づけた。彼らはジェンナーの種痘からヒントを得たのかもしれないが、パスツール研究所には狂犬病ワクチンの開発以来、弱毒化した生菌ワクチンに関する伝統があった。BCGは結核予防に広く利用されるようになったが、製造過程で有毒結核菌が混入するという危険があり、実際に1930年有毒結核菌が混入したワクチンを使用したため、リュウベックでBCG投与を受けた251人の乳幼児中72名が結核に罹患死亡するという惨事があった。結核予防会の結核研究所のBCGラボラトリーでは戦時中からBCGの凍結乾燥の研究を開始し、1949年にその製造に成功した。従来のBCGワクチンでは製造後数日以内に使用しないと生菌数が著しく減少するために、その免疫付与力が著明に減弱した。したがって、その使用前の短期間に個々のワクチンの安全性を検査することは不可能であった。凍結乾燥ワクチンは、冷所に保存すれば数カ月是有効性が保たれた。今度は使用前に安全性の検討が可能になった。その後BCGラボラトリーは研究所から分離し、独立の製造会社となったが研究はつづけられ、常温でも数カ月は保存できる、いわゆる耐熱凍結BCGワクチンの製造に成功した。これによってわが国のBCGワクチンは、冷蔵装置のない熱帯地域でも利用できるようになった。

オリジナルのBCGは単一の菌株ではなかったので、その分与を受けた方々のラボラトリーで継代培養をつづけている間に、それぞれのラボラトリーで多少性状の異なったBCGが生じた。たとえばコペンハーゲンのBCGはやや毒力が強く、このワクチンを使用したスウェーデンやフィンランドでは骨結核が比較的多く発生したのであったが、グラスゴーのワクチンに変更してから、その発生が減少したという事実がある。現在、毒力が一番弱いのは日本のBCGである。しかしそれでも全く無毒というわけではなく、免疫不全の乳幼児に接種すると、ワクチンにより多少頻度は異なるが、全身性のBCG-itis、すなわち粟粒結核に似た病変を起こすことがある。このことから判断すると、HIV感染のある乳幼児に結核予防の目的でBCGを接種することは危険であるが、事実そのような事例の報告がある。

人におけるBCGの結核発病予防効果に関する研究の中には、高い効果を上げたものと、かなり低い成績しか示さなかったものがあつた。BCG生菌が所定量十分に接種されていれば、使用したワクチンの種類でその差が生ずるのではなく、研究を実施した地域の非結核性抗酸菌の感染頻度とか被接種者の方に問題があつたと思われる。(最近、ワクチンの差により効果が異なることを示す研究もある)。

BCGの問題で今一つ重要なことは、これを接種するとツ反応が陽性になることである。これはBCGによる免疫付与の指標になるものだが、これはBCG接種後の結核自然感染の診断を妨害する。ツ反応を陽転させないワクチンの開発が研究課題になっているが、それを満足させ、しかも予防効果が一回接種すればBCGのように長期につづくワクチンが出来るだろうか。もっとも予防効果がそんなに長期つづかなくてもよい結核の流行状態となる時代となるかもしれない。

肺炎素因

レントゲンによってX線が発見されたのは前世紀末1895年であつたが、これは速やかに医学分野に取り入れられた。骨のX線画像は早い時期から立派なものが得られたが、肺の診断に適したX線写真を得たのは、今世紀になってしばらくたってからであつた。やがて、肺結核症の診断には盛んに利用されるようになった。一方で、肺結核症を始めとして結核症全体の病理解剖学的研究がアショッフを頂点とするドイツの学派によって克明に解説された。X線所見から病巣の組織反応状況、すなわち滲出性、増殖性などの診断が可能なることも、アショッフ門下のグレフとキュップレルにより明らかにされた。また一般的にpostprimaryの肺結核症は、肺尖部から始まって、apico-caudalに進展することも理解されるようになった。ところが1925年を中心にしてアスマンはX線検査の所見を積み重ねて、肺結核症の最初に現れる病変は鎖骨下の浸潤巣であること、これが速やかに空洞化して慢性肺結核症が進展すると主張した。レデッケルも多数例の観察からこの考えに賛成し、病理学者のいう肺尖から始まるという説は誤りだとして、一時論争を巻き起こした。これを解決したのはレシュケ(1928年)である。すなわち肺尖部の病変は小さくX線検査では把握し難いが、その病変から結核菌をわずかに含んだ小さい転移粒子が出て次の小さい病巣が出来る。このようにして小病変が増えると転移粒子は一緒になって大きくなり、ちょうど鎖骨下辺りに至ると、アスマンらのいう浸潤巣が出来るのだと説明した。このようにして、肺尖から進展するという考えは定着した。

なぜ肺尖に病変が出来やすいのか、すなわち、肺尖素

因に関しては今まで相矛盾するようないろいろの説が紹介されたが、今日ある程度実証を伴って納得されるのは次の二つの説の総合である。一つはドックの説で(1945年)、人は立位にあると血圧の低い肺動脈の血液は肺尖部には達し難く、同部は主として血圧の高い気管支動脈の酸素の多い血液を受け、したがって肺尖部は他の肺部分より酸素分圧が高く、結核菌の発育に都合がよい。これは細長い胸郭を持った人が発病のハイリスク者だという説明にも利用されている。今一つはスミスのstream flow theory (1954年)で、ある微粒子が血流に入ると、その粒子は心臓内でも一定の流れに乗って肺の特定部位に定着する。その部位は体位によって規定されることを、動物実験で確かめたのである。人の場合、結核菌が血液内に最初に入るのは静脈角リンパ節を経て、上空静脈である。そして人は立位にすることが多いので、菌は肺尖部に定着することが多いという訳である。スミスの説を待つまでもなく、粟粒結核の肺内散布を観察すると、血中に入る菌量により、多ければ肺全般に、やや少ないと上肺野に限っている。もっと少なければ肺尖部にのみ病変ができることが想像できる。しかし、すべての肺結核症が肺尖から始まるとは限らない。初感染原発巣それ自身から進展病変の場合は、原発巣の出来やすい下野から始まる。

1930年代から40年代にかけて岡は人の全身臓器組織の結核症の発生機序、病理組織学的所見、臨床所見との関係等を、自らまた多くの門人たちを指導してそれぞれ詳しくまとめ上げた。その総括は1950年“結核症の構成”となった。そのほか岡の結核研究は多岐にわたりいずれも優れており、ことに肺結核のX線読影は病変肺再構築(tracing)という技法を用い、実物と映像との比較研究から導入されたものであった。私は岡先生の業績の全般を、“岡道治先生結核病学物語り”という文章にまとめておいた。

X線診断

X線診断では、従来の臨床経験や解剖学的所見から把握困難だったいろいろの事実が明らかになったが、その一つは肺結核症の早期にはほとんど臨床症状はなく、病変はX線検査でしか発見できない症例が多いことであった。当時の肺結核症の積極的治療としては人工気胸術があるのみで、それには病変の早期発見が必要であった。かくてX線検査による集団検診という考えが浮かんできた。これを実際に可能にすべく、1935年ブラジルのアブルーおよびわが国の古賀が同じ年にそれぞれ独立にX線間接撮影法を開発した。この方法はいろいろ改良が行われたが、ミラーカメラが利用されることになって、一段と画質が立派となり、以来間接撮影を用いた結

核検診は先進国では盛んに行われ、患者発見に大きく貢献した。しかし結核罹患率が減少するとともに、検診効率と放射線障害とのバランスが問題とされるようになった。1968年チェコのコリン地区でスチプロなどは、高率に住民の検診を実施した年と、その翌年の集検実施なしの年の塗抹陽性患者の発生状況を比較したところ、結核菌塗抹陽性の患者の発見数はほとんど変わらなかったであった。集団検診は軽い患者を発見し、治療するので、次の年に塗抹陽性に進展する患者は減少すると期待されたのだが、事実は予期に反していた。塗抹陽性の患者は比較的急性に咳や痰等の症状をもって発病するので、集検を待たず自発的に受診して発見されるということが明らかにされた。塗抹陽性患者は感染源として最も危険であるので、結核対策上重要な患者であるが、その発見には有症状者の自発的受診を促進すればよいという事実を知ったのである。ことに化学療法で速やかに排菌を停止できる時代には、集検は必ずしも必要ではないと考えられるようになった。

しかし、X線診断は肺結核症診断の主役を演じてきたことは事実である。少しさかのぼるが、1935年にはドイツのグロスマンが断層撮影法を開発し、普通X線写真では重なって撮影される病変を分解して、診断の精度を向上させた。さらに1972年イギリスのハンスフィールドがCTを発明した。これは簡単に説明すれば、多方向から体内をX線ビームで走査し、透過データをコンピューターにデジタル化し、それから特定のスライスの所見を画像化する方法である。画像化に際し設定した条件によって画像はいろいろ変化し得るのであって、読影はこのことを考慮において行われねばならない。したがって一般的には肺結核症のルーチンのCT画像にはしかじかの条件のものが適切だと決めておくことになろうが、結核の病理解剖に通じ、かつ各病変のX線透過の程度を心得た読影者にとっては、条件を変えたいろいろの画像は多くの興味ある知見を提供してくれることになろう。CT画像は脳の結核腫を鮮明に示してくれる点、他のX線診断ではかなえられない特徴をもっている。

結核菌培養と同定

結核菌の塗抹検査は、コッホが結核菌を発見した翌年、カルボルフクシンによる抗酸性染色とメチレンブルーの後染色をしたチール・ネルソン氏法が、多少の変法は試みられたものの今日まで用いられている。また患者材料からの結核菌分離培養は1930年に開発されたレーヴェンシュタイン法が今日も広く用いられている。しかしわが国では1949年小川培地が作られ、これがあらゆる面で操作が簡単なので、わが国での臨床材料の結核菌培養はほとんど全部この方法で行われてきた。しかしいずれに

しても結核菌の培養には結果を得るのに数週間を要した。工藤が単個菌からの発育の観察で明らかにしたように、結核菌は2つに分裂増殖するのに約10時間を要する(1959年)。この増殖時間を短縮しようとして、いろいろ培地の組成などの改良の試みがなされたが、本質的な培養期間の短縮は達せられなかった。

1980年代になって、それまでとは全く違う発想から短縮が可能になった。その一つは、米国で開発されたBACTECシステム法である。これはミドルブルックの7H9液体培地にC同位元素でラベルしたパルミチン酸を加えその中で検体を培養すると、抗酸菌が増殖すればパルミチンが代謝に利用され、ラベルされたCO₂が発生するので、そのアイソトープを測定する方法で、結果は4~5日で得られる。しかし放射性物質を扱うので、特定の設備のある検査室でないと活用できない。いま一つは、1987年サイキラによって報告された polymerase chain reaction (PCR) を利用する方法によるものである。詳しい原理的方法については割愛するが、検体内に結核菌があればそのDNAを数時間で10~100万倍に増幅できるので、極めて速やかに菌の検出同定ができる。もっともコンタミネーションの問題など、実用には検討すべき問題があるようである。

抗酸性菌の中には結核菌以外に非結核性抗酸菌と一括される多数の菌種があり、そのあるものは人に病原性である事実が今世紀になって次第に明らかにされた。これら菌種の鑑別は臨床上でも重要なことであった。1958年今野によるナイアシン反応の開発は、結核菌と非結核性抗酸菌全般との鑑別の唯一簡単な方法として長年にわたり大きな役割を演じた。現在、培養した各種抗酸菌のDNA分析が可能になり、それらの個々の菌種の鑑別同定が出来るようになった。また結核菌の中にもDNAの配列が必ずしも同じでないことがrestriction fragment length polymorphism (RFLP) 解析から判明した。このような菌型の鑑別は、従来のファージタイプングより確実に、再感染や重感染の問題、感染源の追究、その他疫学的研究等に新しい道を開いた。以上のように、今世紀末に近づいて結核菌の分野の研究の進歩は目を見張るものがある。

菌体成分

このような方向の結核菌の研究とは全く別の方向の研究がある。その一つは、電子顕微鏡による菌の微細構造の研究である。複雑な構造が明らかにされ、また抗結核薬の作用ポイントなどが検討されたが、結核問題それ事態に影響は及ぼさなかった。今一つの研究は、1920年代から30年代、米国のアンダーソンを中心とした結核菌の化学的分析である。そこからはサイバートのPPDが生

まれ、コッホの旧ツベルクリンに代わってより純化された物質として、現在も広くツ反応に用いられている。當時また、結核菌の脂質ツベルクロスステアリン、さらにフチオンサンが、類上皮細胞を誘導する化学物質であるとも報告されている。類上皮細胞の形成に関しては、今世紀後半に目覚ましく進歩した細胞性免疫の分野における解明がある。それとの関連は確かめられたと思われる。この時代以後、この方向の研究は一時停止されていたようだが、1960年代になって山村を中心に復活し、さらに精細な分析が行われ、純粋に取り出された多くの結核菌フラクションの作用が研究された。すなわち多糖体についてはアラビノガラクトタン、アラビノマンナン、マンナン、グルカンなどが分離され、アルサス型皮膚反応の抗原および感作動物の沈降反応の抗原となることが認められ、ツベルクリン活性物質については脱脂菌体からペプチドが分離され(TAP)、重量的にはPPDの20~30倍の活性を示したが、PPDを代行するには至らなかった。蠟Dは化学的性状はペプチド糖脂質でアジュバント活性をもっていることが確かめられた。コードファクターはトレハロース-6, 6-ジミコール酸でマウスの致死作用を有し、肝臓のミトコンドリアを破壊する毒性を示した。また結核死菌で感作したウサギの肺に結核菌を注射すると空洞が形成され、その抗原になるのはリボプロテインであるという山村の有名な実験は、このような一連の研究の中で生まれた。後述するように、結核免疫の複雑な仕組みの中で、結核菌のフラクションの役割は重要だが、その方面との関連の研究はどの程度進んでいるのだろうか。ところで、空洞が生ずるのには組織の壊死が先行しなければならない。結核性の壊死は凝固壊死、すなわち乾酪化である。その壊死が融解され難いのは、その中に蛋白融解酵素の働きを障害する物質があるからで、それは脂肪酸だとされている。脂肪酸は、壊死に先立って集積するマクロファージに多く含まれている。山村空洞は強い過敏性反応で生じたもので、急速に空洞化するのは滲出細胞は多核白血球が優位でマクロファージが少ないのであろう。肺の結核性空洞は、すべてが山村空洞の形成原理で生ずるものではない。

菌の毒力

結核菌の分析的な研究とは違って、英国のミチソンは、南印度の患者から分離した結核菌は英国の患者から分離した菌よりはるかに弱毒であることを、動物を用いた研究で明らかにした(1961年)。その後、タイや香港で分離した菌についても検査し、南印度の菌ほどの弱毒化はないことを確かめている。わが国でも数次にわたる結核実態調査で発見した新発見結核患者から分離した菌についてミチソンの方法で毒力を調べ、その際、英国および

南印度の菌株の分与を受け比較した。わが国の結核菌の毒力はかなり広い幅に分布し、たまたま分与された2~3株の英国株より強いもの、同じく印度株より弱いものもあったが、平均すれば英国株に近かった。最も弱毒の株の中にINH耐性菌があった。INHが現れて間もなく、ミドルブルックは、INH高度耐性菌はカタラーゼを失い著明に弱毒化していることを見出している。このINH高度耐性菌が人にも弱毒か否かは論議のあるところだが、わが国では5年間隔で全国の結核療養所に新しく入院した患者から分離した結核菌の薬剤耐性を調べてきた。毎回のことだが、そして当然のことだが、入院前に化学療法の既往がある患者から分離した菌の薬剤耐性の頻度はどの薬に対しても高く、化学療法の既往のない患者から分離した菌の耐性の頻度は、既治療患者のそれより低いが、各薬剤について既治療者の耐性頻度に正の相関をもっていた。このことは全国的に考えれば、新患者は入院前に耐性菌を喀出していた患者から感染し発病した患者であると考えられるので当然である。ただ毎回の調査で、INH高度耐性菌を喀出している新患者の頻度は、既加療患者のそれと比較して例外的に著しく低く、このことはすべての菌を中央に取り寄せて検査した場合でも同様であった。INH高度耐性菌は人にも弱毒であり、そのような菌は、一般的には感染発病を起こしにくいという事実があると思われる。しかし、そのような弱毒菌でも感染発病する人があるわけで、それは個体の抵抗性の低下した場合によるのであろう。ミチソンは南印度の人々は一般的に抵抗性が弱く、強い結核菌の感染では急性の結核症に罹患し早急に死亡し感染源となりにくく、弱毒菌による慢性結核症がこの地域の結核症となったのであろうと説明している。

一般に結核菌は、培養を繰り返していると弱毒化する。その理由は解明されているのだろうか。限部は肺病巣の結核菌の生態を精査し、新しく生じた病変が乾酪化すると結核菌は抗酸性を失い染色されなくなるが、この乾酪巣が崩壊を始めると菌はまず顆粒として現れ、次第に抗酸性桿菌となる過程を明らかにした。またこのような乾酪巣の崩壊によって増殖する菌は、出来上がった空洞から常時排出される菌より毒力が強く、シューブはそのような乾酪巣の崩壊によって生ずる菌によって起こるのだろうと推論した(1949年)。両方の菌について毒力を検査したわけではないが、恐らく豊富な臨床的観察がこのような推論の根拠になっているのだが、空洞の菌を培養による弱毒化した菌、乾酪巣の崩壊により新しく増殖した菌は強力な菌という考えが根底にあったものと思われる。

カネッティはいろいろな肺病変を網羅してそれぞれの病巣の結核菌を精査し、それらに含まれる菌数を示した

立派な成書をあらわしている(1955年)。

化学療法の開発

なんといっても今世紀における結核分野の最大の業績は、化学療法の開発である。それは1944年米国のワックスマンのストレプトマイシン(SM)の発見から始まったのであるが、この発見は1942年英国のフレミングによるペニシリンの発見、これは周知のように、化膿菌を培養した培地の上にたまたま落ちた黴が、その周囲の化膿菌の発育を阻止したという偶然からヒントを得て進められた結果として得られたものであり、このペニシリンの発見に刺激されてワックスマンの研究が始まったのである。ワックスマンは本来土壌の輪廻の研究者であり、黴の豊富なコレクションを持っていた。それらについての結核菌に絞り、丹念に抗菌物質を探索した。ペニシリンとストレプトマイシンの発見は、はからずも研究の2つのタイプの典型を示しているが、これは余談である。フェルドマンおよびヒンショウはサルファ剤誘導体の抗結核性の動物実験を行っていたのであるが、この両名の協力を得てSMの効果が動物で確かめられ、人の結核症の治療に試用され、死亡率がほとんど100%であった粟粒結核を治癒さす効力ありと認められセンセーションを起こした。1946年スウェーデンのレーマンは結核菌の代謝の研究から踏み込んで、その正常代謝に拮抗する物質を理論的に求めてパラアミノサリチルサン(PAS)を得た。また同年ドイツのドマックも、チオセミカルバゾン(TB1)を合成した。このように抗生物質および合成物質としての抗結核薬の発見の先鞭がつけられると、多くの製薬会社が組織的探索をはじめるので、抗結核薬は次々に発見されていった。

すなわちバイオマイシン(VM)1950年 米国、1952年 イソニコチン酸ヒドラジド(INH)が米国とドイツで別々にほとんど同時に見出された。INHは1930年代にすでに合成されていた物質であったが、強力な抗結核薬であることが1952年になって確かめられたのであり、したがってパテントはなく、どの国でも直ちに合成することができた。同じ年にピラチナミド(PZA)が米国で、1956年エチオナミド(TH)がフランスで、また1951年にはエタンブトール(EB)が米国でそれぞれ合成され、1955年サクロセリン(CS)が米国で、1958年カナマイシン(KM)が日本で、1962年カプレオマイシン(CPM)が米国でそれぞれ抗生物質として発見された。そして1966年リファンピシンが出現したのだが、この薬は1957年イタリアのレペチー社が発見したリファマイシンというほとんど実用にならなかった弱い抗結核性をもとにして、スイスのチバガイギー社が協力して特殊の合成物質を結合して仕上げた強力な抗結核薬である。

治療方法

次々に抗結核薬が登場するに従って結核化学療法の方法も次第に変わってきた。わが国ではSM毎日単独40日の化学療法から始まって、SM週2回+PAS毎日3カ月、次いで6カ月と延長された。そのような時にINHが現れたので、SM週2回+INH毎日+PAS毎日6カ月または1年、さらにINH+PASを1年追加して合計1年半または2年、さらにはINH単独をつづけるというように、次第に長期化した。このような傾向を生じた基本的理念となったのは、化学療法は結核菌を殺すものではなく、発育を阻止するものであり、その間に病変の自然修復が期待される治療だということであった。したがって定期的に痰の菌検査と胸部のX線検査を実施し、いわゆる目標点を達成するまではもちろん、さらにしばらく投薬をするという方針が定着した。目標点(target point)という概念は米国の化学療法研究グループが導入したもので、この研究組織はタッカーが主催し、軍および退役軍人病院の患者を対象として、主として新しく開発された抗結核薬を含んだ処方の効果に主眼を置いた研究を進め、年報として出版される報告書は国際的な注目を集めていたが、対象とする結核患者が減少し、対照実験として実験群を組むことが困難となったこともあったようだが、RFPが現れる前にほとんどその活動を停止してしまった。

わが国の結核化学療法の研究の主力は、砂原を指導者とした国立療養所のグループで行われた。砂原は処方効果の判定は無作為な対照実験であるべきだという信念をもっていたが、既知の有効な処方を対照とし、それに新しい抗結核薬を加えると、一部内容を変更するとかいう選択をして新しい処方群を設定した。両方の実験群に属した患者に不利にならないように考慮し、いわば人道的対照実験といわれる方法であった。各処方の効果の判定は、排菌陰性化の率とそれを達成する速度およびX線所見の改善度であった。しかし治療終了後の再発の追求は行わなかった。研究の目的は、最も有効な処方の追求に主力が注がれたということができよう。

イギリスの結核化学療法の研究は極めて特色があった。フォックスを指導者とする結核研究組織は本国の患者を対象として、無作為対照実験に徹した研究を行っていたが、本国の患者が減少し、この方法の研究が不可能になったので、本国の患者の病変とマッチする東アフリカの黒人患者を選び、いわゆる matched pair を作って同じ処方の効果を比較し、化療の効き方には人種差はないことを確かめたうえで、結核患者の多い東アフリカ、インド、香港などにおいていろいろの研究を行っているが、主に旧植民地の結核患者の化学療法を cost benefit 的

に実施する方法の研究に基本をおいた。すなわち発展途上国の患者を対象に、治療が実施完了しやすい方法を求めて極めて優れた組織的研究を進めていた。治療期間の短縮は計画の一つであったと思われるのであるが、RFPの出現を見て、東アフリカでのSM+INH+RFP+PZA 6カ月の効果に関する研究が試みられた。そして治療効果の判定はすべて治療完了後の再発率で行うことがこの組織の特徴で、この処方の場合もその方法にしたがって判定されたのだが、従来の基準的長期化学療法の効果に勝るとも劣らない結果を得たのである(1972年)。この試みがきっかけとなり、かつPZAの特殊な作用が見直され、INH、RFP、PZA、それにSMまたはEBを加えて2カ月、つづいてINH、RFP 4カ月という短期化学療法が国際的な基準的治療法となった。この化学療法は結核菌殲滅的に作用するといわれるので、排菌が順調に陰性化すればどんな病変が残ろうが治療は中止してよいと考えるようになった。実際には休止状態のわずかの菌は残存することがあるので、治療後の再発が皆無になったわけではない。化学療法はこのように進歩してきたが、薬剤耐性菌の出現は問題として残っている。耐性は治療の実施が不規則であれば生じやすいことはいまでもないが、また菌を多量に持ち、修復され難い病変があればできやすいことは分かっていた。そのように主として病変の状況が問題とされていたが、今一つの因子として、後に述べるごとく患者個体の免疫能に影響されることが分かってきた。

時代が少しさかのぼるが、target pointを達し難い症例に病変を早く除去しようとして肺結核の外科的切除療法が化療の援助のもとに行われ、多数の患者がその恩恵を受けたが、強力短期化学療法が開発され、外科療法の実施が必要な患者は激減した。

化学予防

抗結核薬は、結核症の治療に用いられたばかりでなく、発病の防止にも利用された。すなわち化学予防である。これを世界に先駆けて行ったのはわが国の千葉らで、1951年PASを用いたツ反陽転者に投与した(secondary chemoprophylaxis)。わが国がこのように早く化学予防を行ったのは、化療前の時代にツ反陽転者の発病予防に一年間の養護をするという対策があったからで、これを抗結核薬の投与でより積極的なものにしようとしたからである。もちろん千葉らは、翌年はるかに有効で副作用が少ないINHが発見されたので、PASはそれに切り替えられた。大変大きなスケールで化学予防を実施したのは米国のPublic Health Service (PHS)で、1955年から患者家族、精神病院入院者およびアラスカの住民など、ハイリスク者を多く含み、未感染者も混じた対象

にINH一年の投与の大掛かりな実験を行って好成績を得た。これを指導したフェレビーやカムストックらは同時に未感染動物にINH投与を始め、その途中で結核菌感染(primary chemoprophylaxis)をする実験を行い、発病防止の効果のみならず、INH投与中に感染すれば免疫を形成されるとして、上記人体試験の正当性を主張した。しかしこの動物実験に対しては、デュボスから欠陥が指摘された。すなわちこの実験の結核菌感染量は人体の自然感染のそれと比較すると非常に大量であるとして、少量感染の場合の実験を行い、それでは化学予防中の感染では免疫は形成されないことを明らかに示した。

シュミットの猿における実験的研究は、primary chemoprophylaxisはINH投与中だけ有効で、その間に感染した結核菌は薬の影響を受けずに残存し、INH投与を中止すれば、少なくとも半数の例では増殖を開始することを証明した。

米国は感染源の退治には化学療法で、発病防止には化学予防というように、抗結核薬を結核対策の基本とするという方針をたて、後者の実施対象者の選定、すなわち発病ハイリスク者を示して、大規模な化学予防を実施していたが、図らずも国会勤務職員にINH副作用による死亡者が現れ頓挫を来した。飲酒者など肝障害のあるものは対象から除くべきとされた。発病のハイリスクグループの一つとしてfibrotic lesionをもった約2万人を対応とした東欧7カ国の化学予防の共同研究(1973年)は、いろいろの点から参考となろう。

免疫研究のあり方

結核の免疫に関する研究は、今世紀の後半になって著しい進歩を遂げた。それはオーストラリアから米国のトルード研究所に移ったマッカネスによる研究(1968年)、すなわちBCGで免疫した動物におけるリステリア菌の処理に関し、リンパ球およびマクロファージの作用を解明した有名な研究が道を開いたということができよう。爾来、結核の免疫学は微に入り細にわたって研究が進められている。私はその内容をよく理解することは出来ないが、少なくとも実験的結核免疫学は、それ自身独立した学問分野として完成すると思われる。しかし人の結核症はあらゆる問題で免疫現象と深く結びついている。もちろん近代免疫学が幾つかの結核の現象を見事に解明しているが、さらに多くの病理学的、あるいは臨床的問題に免疫学研究の成果を注ぎこんでもらいたいことを願う次第である。私はひそかに往年、岡治道先生が多くの研究者と協力して病理解剖学的に“結核症の構成”を完成したことを思い浮かべている。露口はいみじくも、ヒトの“結核の免疫論”を完成させるためには、病理学者、

臨床医、免疫学者が徹底的に討議したうえで初めて成就できる気がするといっているが、それは恐らくこのことを意味するものと思われる。

精神・身体的関連

免疫学的研究方法と対照的な方法をもって結核研究を進めているのは、統計的疫学的研究であろう。結核サーベイランスシステムが整ってくるにつれ、その数値を利用して結核の本質に迫る研究成果も得られている。その一つの事例として私の記憶に残っているのは、デンマークのホルイツツの観察である。彼は離婚者、死別者、独身者および夫婦そろったものについて1960年から68年までの結核新発生率の統計的観察をしているのであるが、各年齢層、ことに高齢者で罹病率は離婚者、死別者で高く、夫婦者では低い。この関係は男性でははっきりしているが、女性では表れない。また男性の中で都市在住者では非常に著しく表れるが、農村在住者では顕著でないという成績であった。このような結果を来した原因は単純ではないかもしれないが、孤独という精神的影響が体調に変化をもたらし発病の因子として大きなファクターとなることを示している。このような問題に関しては、前述のごとく免疫学者との共同研究を待ちたいところである。疫学的研究はまた、地域的あるいはグループ別結核問題の所在を明らかにし、また結核の将来推計など結核対策の樹立に大きな貢献をしている。

HIV感染と結核

世紀末に近づいて、HIV(Human Immuno-Deficiency Virus)がアフリカのジャングルから現れた。このウイルスはヒトに感染すると細胞性免疫を担うリンパ球のCD4+T細胞とマクロファージに侵入して次第にこれら細胞を破壊し、徐々に免疫能を低下させ、数年後にエイズの発病となる。結核既感染者にHIV感染が起こると、高率に結核の発病が現れる。またHIV感染者に結核初感染が起これば、結核発病は高率である。それらの結核症は免疫障害の程度によって特徴ある病変となることが明らかにされた。HIV感染合併の結核症には化学療法は有効であるが、残存結核菌の処理能力に欠けるので、再発が起こりやすく、また多剤耐性結核菌が生じやすい。この多剤耐性結核菌はHIV感染者のみならず非感染者にも感染し、化学療法無効な結核症が生ずる危険が起こったのである。かくてHIV感染率とともに結核感染率も高い地区では結核患者の半数以上がHIV感染者だという状況も生じ、また結核問題からはほとんど解放されたと思われた先進国でも放っておけない事態が生じている。このような状況のもとで、下火になっていた結核研究の意欲は先進国の間で高まってきた。

興味が失われかけていた新抗結核薬の開発の必要性も生じてきたのである。すなわち、このような世紀末災難は結核の立場から冷静に眺めるとき、結核症の諸問題を解明するのに、まことに興味ある対象となったのである。

おわりに

20世紀における結核研究に関連していろいろ述べてきたが、これは、年号などの数値は別として、私の記憶を中心にまとめてものである。私の結核問題に関する興味と知識には濃淡がある。したがって、ある問題は少し“じょう舌”に、ある問題は簡単に取り扱ったようである。ただ、重要な問題を取り残したかもしれないこと、誤った紹介をしたかもしれないと、心配である。私の年

齢になると、ある時間の区切りにあたり、歴史を回顧的に眺めやすいが、結核問題の研究の歴史については新しい研究が過去の研究の歴史の上に発展し、また周辺の科学の進歩に助けられて展開したことがよく分かる。立派な研究ももちろん少なくないが、あとから眺めると全く完璧な研究は稀であり、そこにはさらに展開すべき興味ある問題がのぞいていることがある。その意味で私は所々で私なりのコメントを述べた。それは適切なものではなく、あるいは自分の無知をさらけ出したことになっているかもしれないが、20世紀の立派な結核研究を振り返り、21世紀には結核各分野にわたりさらに完成に近づいた研究がまとめ上げられることを願っての蛇足であったと理解してもらえれば幸いである。